

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANALYSE DES HIT-GBM-REZ-DOXO-THERAPIEPROTOKOLLS:
„PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN IN KOMBINATION MIT ORALEM
TOPOTECAN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT HOCHGRADIG
MALIGNEN GLIOMEN UND PONGLIOMEN REFRAKTÄR ZUR
STANDARDTHERAPIE“

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christin Martina Fels

2011

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANALYSE DES HIT-GBM-REZ-DOXO-THERAPIEPROTOKOLLS:
„PEGYLIERTES LIPOSOMALES DOXORUBICIN IN KOMBINATION MIT ORALEM
TOPOTECAN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT HOCHGRADIG
MALIGNEN GLIOMEN UND PONGLIOMEN REFRAKTÄR ZUR
STANDARDTHERAPIE“

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christin Martina Fels

2011

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Ulrich Bogdahn

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Alexander Brawanski

Tag der mündlichen Prüfung:

24. Oktober 2011

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	6
1.1	Rezidierte oder progrediente hochgradig maligne Gliome im Kindes- und Jugendalter	6
1.1.1	Definition und Einteilung der hochgradig malignen Gliome	6
1.1.2	Epidemiologie	7
1.1.3	Ätiologie	8
1.1.4	Histopathologie	9
1.2	Protokollmedikation	10
1.2.1	Pegyliertes Doxorubicin	10
1.2.1.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	10
1.2.1.2	Wirkung und Nebenwirkung	11
1.2.2	Topotecan (Topoisomerase-I-Inhibitor)	12
1.2.2.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	13
1.2.2.2	Wirkung und Nebenwirkung	13
1.2.3	Kombination: Pegyliertes Doxorubicin und Topotecan	14
2.	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	16
3.	METHODIK	17
3.1	Pilotstudie	17
3.1.1	Patientendaten	17
3.1.1.1	Patientenrekrutierung und teilnehmende Zentren	17
3.1.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Registrierung	17
3.1.1.3	Datendokumentationen	17
	Therapie	18
3.1.1.4	Therapieplan	18
3.1.1.5	Chemotherapie	18
3.1.1.6	Kriterien der Therapieunterbrechung und des Therapieabbruchs	19
3.1.1.7	Definition von <i>Response</i> und <i>long-term follow up</i>	19
3.1.1.8	Supportive Behandlung	19
3.2	Hauptphase	19
3.2.1	Patientendaten	19
3.2.1.1	Patientenrekrutierung und teilnehmende Zentren	19
3.2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Registrierung	19
3.2.1.3	Datendokumentation	20
3.2.2	Therapie	23
3.2.2.1	Therapieplan	23

3.2.2.2	Chemotherapie.....	24
3.2.2.3	Kriterien der Therapiemodifikationen.....	26
3.2.2.4	Definition von <i>response</i> und <i>long-term follow up</i>	26
3.2.2.5	Supportive Behandlung.....	28
3.3	Ziel der Therapieänderungen (von der Pilot- zur Hauptphase).....	29
3.4	Erstellen der SPSS®-Datenbank.....	29
3.5	Statistik.....	31
4.	ERGEBNISSE.....	32
4.1	Pilotstudie.....	32
4.1.1	Datencharakteristika.....	32
4.1.2	Patientencharakteristika.....	32
4.1.3	Histologie und Frontlinetherapie.....	32
4.1.4	Lokalisation.....	33
4.1.5	Metastasen.....	34
4.1.6	Therapie.....	34
4.1.7	Überleben.....	36
4.1.8	Responsedaten.....	38
4.1.9	Toxizität und kumulative Dosis.....	40
4.2	Hauptphase.....	43
4.2.1	Datencharakteristika.....	43
4.2.2	Patientencharakteristika.....	43
4.2.4	Lokalisation.....	45
4.2.5	Metastasen.....	46
4.2.6	Therapie.....	47
4.2.7	Überleben.....	49
4.2.8	Responsdaten.....	52
4.2.9	Toxizität und kumulative Dosis.....	54
4.3	Vergleich Pilot- und Hauptphase.....	58
4.3.1	Tumorlokalisierung und Tumorhistologie der Patienten mit Ansprechen im Vergleich.....	58
4.3.2	Response.....	58
4.3.3	Toxizität.....	60
4.3.4	Überleben.....	61
5.	DISKUSSION.....	63
5.1	Patientencharakteristika und Tumoridentitäten der beiden Protokollphasen sowie der vergleichbaren Literatur.....	63
5.2	Vergleich der Rezidivüberlebenszeiten, der kumulativen Dosen und Toxizitäten in beiden Protokollphasen und in ähnlichen Studien.....	66

5.3	Vergleich der Ansprech- und Überlebensdaten des Protokolls mit Ergebnissen von ähnlichen Studien.....	71
5.4	Gegenüberstellung der HIT-GBM-REZ-DOXO-Ergebnisse mit den drei Vergleichstudien ohne Berücksichtigung der Ponsgliome	75
6.	ZUSAMMENFASSUNG UND ABSCHLIEßENDE STELLUNGNAHME.....	79
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
8.	ANHANG	86
8.1	Lebenslauf	86
8.2	Danksagung.....	87
8.3	Veröffentlichung.....	87

1. EINLEITUNG

1.1 Rezidierte oder progrediente hochgradig maligne Gliome im Kindes- und Jugendalter

1.1.1 Definition und Einteilung der hochgradig malignen Gliome

Die malignen Gliome sind Tumoren des zentralen Nervensystems, die aus Gliazellen entstehen, und mit Ausnahme der Hirnstammgliome histologisch definiert sind [1]. Bei dieser histologischen Einteilung spielen sowohl die astrozytäre oder oligodendrogliale Differenzierung als auch die Malignitätsmerkmale (zelluläre Aplasie, mitotische- und apoptotische Figuren, hohe Zelldichte, Angiogenese, Nekrosen) eine Rolle [2]. Die Tumoren wachsen schnell infiltrativ ins benachbarte, gesunde Hirngewebe, entlang der Fasersysteme der weißen Substanz und entlang der Gefäße. Sie metastasieren selten. Falls es doch zur Metastasierung kommt, wie schon in Veröffentlichungen von 1981 dokumentiert, erfolgte sie vorrangig über den Liquor cerebrospinalis [3]. Als noch seltener wird bereits 1976 eine Fernmetastasierung über das Gefäßsystem in Lunge, Knochen, Lymphknoten, Leber, Pleura und Peritoneum beschrieben, die zum größten Teil in Verbindung mit einem ventrikulo-atrialen Shunt stand [4].

In der folgenden Klassifikation der hochgradig-malignen Gliome sind einige Tumoren der Glia (anaplastisches pilozytisches Astrozytom Weltgesundheitsorganisation = WHO III M9421/1, pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie analog WHO°III M9422/3, anaplastisches Gangliogliom WHO°III 9505/3), die auch zu den malignen Gliomen gezählt werden, nicht erfasst.

Die Klassifikationen der WHO, der *International Classification of Disease* = ICD-O (*of Oncology*) und der ICD-10 teilen die hochgradigen Gliome anhand ihrer Morphologie in folgende Diagnosen, die sich teilweise überlappen können, ein:

Diagnose	WHO°	ICD-O	ICD-10
Glioblastoma multiforme	IV	M9440/3	C71.9
Riesenzell-Glioblastom	IV	M9441/3	C71.9
Glioblastom mit sarkomatöser Komponente	IV	M9442/3	C71.9
Anaplastisches Astrozytom	III	M9401/3	C71.9
Malignes Gliom	Nicht definiert	M9380/3	C71.9
Anaplastisches Oligodendrogliom	III	M9451/3	C71.9
Malignes Oligoastrozytom	III	M9382/3	C71.9
Gliomatosis cerebri	III	M9381/3	C71.9
Gliosarkom	IV	M9442/3	C71.9

Tabelle 1: Klassifikationen nach WHO, ICD-O und ICD-10 [2]

In der ICD-10-Stadieneinteilung werden die Diagnosen erst durch die Lokalisation des Tumors genauer unterteilt (C71.0 bis C72.9).

Die Hirnstammgliome (ICD191.7) werden aufgrund ihrer Lokalisation und der geringeren prognostischen Bedeutung der Histologie radiomorphologisch eingeteilt [5]:

1.	Typische diffuse intrinsische Ponsgliome
2.	Typische Mittelhirn (Mesenzephalon)-Gliome
3.	Dorsal exophytische zerebello-medulläre Gliome
4.	Untypische Hirnstammgliome (histologische Abklärung nötig!)

Tabelle 2: Radiomorphologische Einteilung der nicht biopsierbaren Hirnstammtumoren

Mit Ausnahme des diffus intrinsischen Ponsglioms sind die anderen drei Entitäten (Nr. 2-4) in den Bereich der niedrig-malignen Gliome einzugruppieren [2]. Für das hochmaligne Ponsgliom sind in der radiologischen Darstellung die Lokalisation in der Brücke, die Hypointensität in der T1- und die Hyperintensität in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme typisch. Dieser nicht verdrängende, nicht klar abgrenzbare Tumor, der wie eine diffuse Verbreiterung der Pons imponiert, reichert kein Kontrastmittel an [6].

1.1.2 Epidemiologie

Im Kindes- und Jugendalter sind die anaplastischen Astrozytome WHO III°, Glioblastome WHO IV°, Gliosarkome WHO IV° und die radiologisch definierten malignen Hirnstammgliome am häufigsten [6]. In Deutschland werden pro Jahr 100 Neuerkrankungen an einem hochgradigem Hirntumor gemeldet, was 0,5-1 Neuerkrankte pro 100.000 Einwohner unter 15 Jahren bedeutet. Auch neuere Erhebungen (2007, 2009) geben 80-100 Neuerkrankungen an hochgradigen Hirntumoren unter Kindern pro Jahr an [7]. Die Patienten mit Hirntumoren haben mit 20% nach den Leukämien und Lymphomen den zweitgrößten Anteil aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter [2]. Die malignen Gliome rezidivieren häufig, wobei das „Kompetenznetz für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ keine genauen prozentualen Anteile nennt. Die Verteilung von weiblichen und männlichen Patienten ist ausgeglichen [7].

In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde für die Patientengruppe mit Hirntumoren eine Häufigkeit von 16,6% unter allen Krebserkrankungen bei Kindern ange-

geben und die Inzidenz eines invasiven Tumors des zentralen Nervensystems lag bei 2.200 unter Kindern pro Jahr. Davon waren 52% der Kinder an anaplastischen Astrozytomen erkrankt und 15% an anderen Gliomen. Darüber hinaus fiel den Autoren nach der Zusammenfassung der Ergebnisse von 1975-1995 auf, dass sehr junge Kinder unter zehn Jahren relativ hohe Anteile an Tumoren des Kleinhirns und des Hirnstammes hatten, dass die Inzidenz bei männlichen Patienten höher war als bei weiblichen und hellhäutige Kinder häufiger betroffen waren als dunkelhäutige. Außerdem beobachteten sie in einem Altersbereich (0-7 Jahre) einen Spitzenwert von 3,52/100.000 Erkrankungen, der im Alter von 7-10 Jahren bei 2,1/100.000 lag und bis zum Alter von 17 Jahren konstant blieb, um danach wieder zu sinken [8].

1.1.3 Ätiologie

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind bei den meisten Patienten mit hochgradigen Gliomen keine krankheitsbegünstigenden Faktoren nachzuweisen. Die Ursachen, die zur Entstehung eines hochgradigen Glioms führen, sind folglich weitgehend unbekannt. Tatsache ist jedoch, dass sie durch maligne Veränderung von Gliazellen mit zuvor verändertem Erbgut entstehen können, aber nicht müssen. Warum es zur Erkrankung kommt oder auch nicht und welche genetischen Veränderungen zu einem hochgradigen Gliom führen, bleibt Aufgabe der Forschung. Der häufig beobachtete Mechanismus der Tumorsequenz, also der Entwicklung eines geringgradigen zu einem hochgradigen Gliom bei Erwachsenen, lässt sich auf die Kinder und Jugendlichen nur selten übertragen und zwingt im Kindes- und Jugendalter zur Suche nach einem anderen Prinzip. Nachgewiesen ist, dass durch angeborene Erkrankungen oder bei Häufung von bösartigen Erkrankungen in der Familie wie der Neurofibromatose von Recklinghausen-Typ 1 (NF1), dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem Hippel-Lindau-Syndrom, dem Turcot-Syndrom und dem Bloom-Syndrom das Risiko, an einem hochgradigen Gliom zu erkranken, deutlich erhöht ist. Zudem sollen epigenetische Faktoren, die nicht vererbt sind, sondern früh in der Entwicklung auftreten, einen größeren Anteil an der Entwicklung einer gesunden Gliazelle zu einer Gliomzelle haben. Dies ist bisher nur für einzelne Mutationen nachgewiesen. Das Risiko steigt auch wie bei anderen Hirntumorentitäten nach einer Bestrahlung des Schädels im Kindesalter wegen beispielsweise einer akuten Leukämie oder eines malignen Augentumors, wobei das hochgradig maligne Gliom einen typischen Zweitumor darstellt. Sicher ist hierbei aber noch nicht, ob die Entwicklung des Zweitumors auf den Folgen der Ersttherapie (Bestrahlung) oder der genetischen Disposition zu Malignomen beruht. Der Einfluss durch die Umwelt (Ernährung, Mobiltelefone, chemische Substanzen, Tabakrauch und Viren), der beim Thema krebserregende Faktoren grundsätzlich zur Debatte steht, wird weltweit untersucht. Eine endgültige

Aussage über seine Bedeutung in der Entstehung von primären Tumoren des Zentralnervensystems kann bis heute nicht getroffen werden [7].

1.1.4 Histopathologie

Die Gliazellen, aus denen sich die Gliome pathologischerweise entwickeln, entstammen der ektodermalen Anlage des Nervensystems. Die Mikroglia hat einen mesodermalen Ursprung. Die zentrale Glia (Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen oft auch die Ependymomzellen) entsteht aus dem Neuralrohr, die periphere Glia (Schwann-Zellen, Satellitenzellen) aus der Neuralleiste [9].

Die Tumorzellen von Glioblastomen sind innerhalb desselben Tumors charakteristischerweise heterogen. Es sind alle Zwischenstufen von mehrkernigen Riesenzellen bis hin zu kleinen hyperchromatischen, spindelförmigen oder runden Zellen zu finden. Typisch sind großflächige und strichförmige Nekrosen, um die sich die vitalen Randzellen pallisadenförmig anordnen [10].

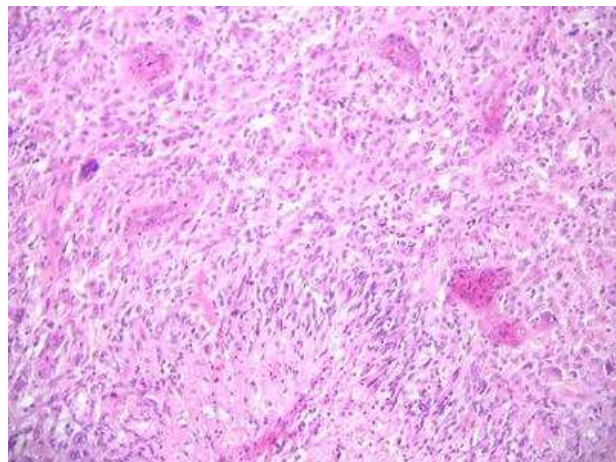


Abbildung 1: Histologie Glioblastom multiforme [11]

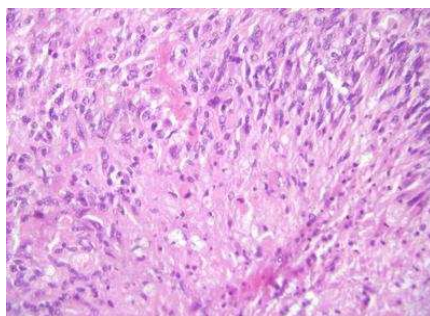


Abbildung 2: GBM-Nekrosen [11]

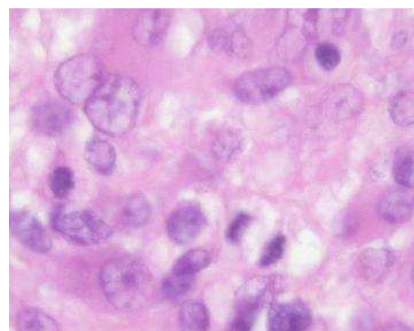


Abbildung 3: GBM-Mitosen [11]

Anaplastische Astrozytome weisen keine Nekrosen auf und sind daher nach histologischer Beurteilung als weniger maligne einzustufen, daher der Malignitätsgrad III der WHO [6]. Zytologisch finden sich meist als Zeichen der Anaplasie des hochgradigen Astrozytoms eine hochgradige Zell- und Kernpolymorphie, eine stark verscho-

bene Kern-Plasmarelation, eine Kernhyperchromasie und eine Nukleolenvergrößerung [11].

Das Pongliom ist in der Brücke lokalisiert und treibt diese diffus auf, so dass seine Grenzen in der Bildgebung schwer auszumachen sind [12]. Eine histologische Beschreibung erübrigt sich durch die Lage des Tumors, der meist nicht biopsiert werden kann.

1.2 **Protokollmedikation**

1.2.1 Pegyliertes Doxorubicin

Der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie wird das pegylierte Doxorubicin mit dem Handelsnamen Caelyx® von der Firma „ESSEX“ kostenlos zur Behandlung der rekrutierten Patienten zur Verfügung gestellt. Caelyx® enthält Doxorubicin-Hydrochlorid, das in Liposomen eingeschlossen ist und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol (MPEG) gebunden ist [13].

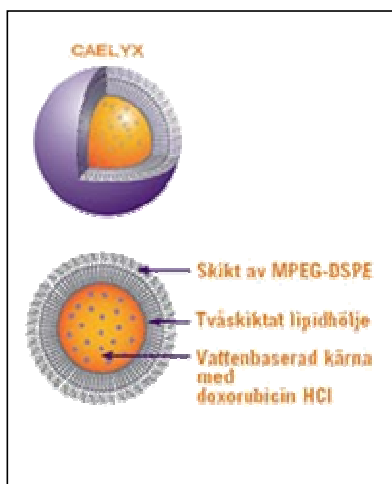


Abbildung 4: Grafische Darstellung von Caelyx [14]

Der zytostatisch wirksame Bestandteil dieser Verbindung ist das Doxorubicin-Hydrochlorid, das ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum darstellt und aus *Streptomyces peucetius var. caesius* gewonnen wird [15].

1.2.1.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Pharmakodynamik:

Der Wirkmechanismus von Doxorubicin ist noch nicht bis ins letzte Detail geklärt, soll aber, durch die Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, die DNS-, RNS- und Proteinsynthese der Tumorzelle hemmen; die DNA kann sich so nicht zur Replikation entfalten, somit wird die Mitose in den Tumorzellen verhindert [13]. Darüber hinaus werden andere Mechanismen wie die Bildung von freien Radikalen, Lipidperoxidation, Helikase-Aktivität, Hem-

mung der RNS-Polymerase und direkte Membraneffekte als Gründe für die zytotoxischen und antiproliferativen Auswirkungen von pegyliertem Doxorubicin diskutiert. Ein anderer Gesichtspunkt ist die Hemmung der Topoisomerase II [16] und die Stabilisierung des DNS-Topoisomerase II-Komplexes durch Doxorubicin, was auch für seinen zytostatischen Effekt verantwortlich ist [17;18]. Außerdem ist Doxorubicin ein starker Aktivator des *nuclear factor kappaB*, der in der Zelle bzw. der Tumorzelle die Apoptose induziert [19].

Pharmakokinetik:

Um den Wirkstoff Doxorubicin-Hydrochlorid befindet sich, wie in Abbildung 4 zu sehen, die polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung. Die Vorteile dieser Umhüllung/Verpackung basieren auf der hydrophilen Eigenschaft der Methoxypolyethylenglykol (MPEG)-Ketten und der hydrophoben kleinen Liposomen, die das Doxorubicin einschließen und auf diese Weise bis zum Eindringen in die Tumorzelle schützen. Die Kreislaufzirkulation wird verlängert, da die Liposomen mit dem Doxorubicin durch die Polyethylenglykolisierung nicht vom Monozyten-Makrophagen-System erkannt werden und die Wechselwirkungen mit der Lipid-Doppelmembran und anderen Plasmabestandteilen vermindert werden. Die geringe Größe der Liposomen von 100 nm ermöglicht eine Penetration durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren und bringt das Doxorubicin-Hydrochlorid auf diese Weise unbeschädigt und auch ohne dass es selbst auf dem Weg dorthin Schaden an gesunden Zellen anrichtet zu seinem Wirkungsort [13]. Das Doxorubicin wird nach dem Austritt zusammen mit den Liposomen aus den Gefäßen verfügbar und tritt ohne die Liposomen, die im Extrazellularraum akkumulieren, in die Tumorzelle ein [6]. Die Konzentration von Doxorubicin in Hirntumoren, die auf diese Art und Weise entsteht, ist 14-15 Mal höher als mit dem freien Doxorubicin, das zudem eine geringe Penetration der Blut-Hirn-Schranke aufweist [20].

Das hier angewendete Caelyx® weist im Gegensatz zu dem üblichen Doxorubicin-Hydrochlorid-Präparat ein pharmakologisches Profil auf, das keine ausgeprägte Gewebeverteilung und eine längere Eliminations-Clearance abhängig von Liposomen-Trägern beinhaltet. Bei vergleichbaren Dosen sind die Plasmakonzentration und die AUC-Werte von Caelyx® bedeutend höher als die Werte von Standard-Doxorubicin-HCL [13].

1.2.1.2 Wirkung und Nebenwirkung

Die Wirkung von pegyliertem Doxorubin als Zytostatikum war nach Berichten von randomisierten Studien bei Erwachsenen (metastasierter Brustkrebs, Weichteil-Sarkome) vergleichbar mit der von freiem Doxorubicin. Es gab keine Differenz zwi-

schen den Überlebenszeiten in den beiden Gruppen, aber es traten wesentlich weniger Nebenwirkungen wie Hämatotoxizität und Kardiotoxizität auf [21;22].

Von einem vielversprechenden Therapieansprechen von 39% mit kompletter Remission (CR), Teilansprechen (PR) und stabiler Erkrankung (SD) und einer Therapiesauer von 14 Wochen bei erwachsenen Patienten mit Glioblastom multiforme berichtete die Studie von Hau 2004 [23]. Die Ergebnisse der Studie von Fabel 2001 beinhalteten genauso wie die von Hau 2004 eine Stabilisierung des Hirntumors für längere Zeit und zeigten Teilansprechen (PR) auf die Therapie von 40% [24].

Für pädiatrische Patienten gab es bis zum Abschluss der Literaturrecherchen (Mai 2009) abgesehen von der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie keine weitere Gruppe, die Kinder mit hochgradigen Gliomen mit pegyliertem Doxorubicin therapierten. Eine Studie Marina 2002 schloss 22 pädiatrische Patienten, die an anderen soliden Tumoren erkrankt waren, in ihr Behandlungskonzept mit pegyliertem Doxorubicin ein [25].

Nach Angaben des Herstellers und der Literatur war nach klinischen Studien zum Mammakarzinom und Ovarialkarzinom bei einer Medikation von 50 mg/m² KOF einmal alle vier Wochen am häufigsten mit einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie (PPE) zu rechnen. Diese trat in 44 - 46,1% der Fälle auf und war charakterisiert durch schmerzhafte, gerötete makuläre Hauteruptionen. Ebenfalls häufig waren bei diesen Patienten Stomatitis/ Mukositis und Übelkeit [13]. Auch die pädiatrische Studie von Marina 2002 registrierte vor allem dermatologische Toxizität und gab eine Empfehlung zur Spitzendosis von 60 mg/m² KOF in vier Wochen heraus, die bei pädiatrischen Patienten aufgrund der palmoplantaren Erythrodyästhesie nicht überschritten werden sollte [25]. Die bei freiem Doxorubicin Dosis limitierende Kardi- und Hämatotoxizität stellte abgesehen von den Ergebnissen einer Studie 2002, wobei auch hier durch die Pegylierung und die Liposomen die Toxizität halbiert wurde [21], kein Problem mehr dar. Langzeitstudien fehlen bisher und es wird empfohlen, eine kumulative Lebenszeit-Dosis von 300 mg/m² KOF an freiem Doxorubicin nicht zu überschreiten. Die vergleichbare amerikanische Literatur hält auch eine Einzeldosis von mehr als 50 mg/m² KOF an freiem Doxorubicin in Bezug auf die Kardiotoxizität für hochriskant [26].

1.2.2 Topotecan (Topoisomerase-I-Inhibitor)

Topotecan ist als erstes Zytostatikum aus der Stoffklasse der Topoisomerase-I-Inhibitoren zunächst für fortgeschrittene Ovarialkarzinome zugelassen worden. Topotecan ist ein semisynthetisches Derivat von Camptothecin, das zu den Alkaloiden gezählt wird und in der Rinde, in den Wurzeln und den Früchten der *Camptotheca acuminata* vorkommt. Seine Wirkung ist zwar seit den 60er Jahren bekannt, konnte

aber aufgrund der toxischen Nebenwirkungen erst einige Zeit später klinisch genutzt werden [27].

1.2.2.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Pharmakodynamik:

Die zytotoxische Wirkung von Topotecan (9-Dimethylaminomethyl-10-Hydroxycamptotecin) beruht auf der aktiven Form mit geschlossenem Lactonring in saurem Milieu. Die inaktive Form ist die Hydroxy-Form [6]. In der beschriebenen aktiven Form hemmt es die Topoisomerase I, die zusammen mit der Topoisomerase II dafür zuständig ist, die DNS-Stränge zu entspannen (zu entdrillen), so dass diese weiter abgelesen werden können bzw. die DNS-Polymerasen die Replikation katalysieren können. Zur beschriebenen Topoisomerase I-Hemmung kommt es durch die Bildung eines stabilen Topotecan-DNS-Topoisomerase I-Komplex, was zur Arretierung der Replikationsgabel, zum DNS-Strangbruch und zum programmierten Selbstmord der Zelle führt [27;28].

Pharmakokinetik:

Topotecan wird ohne vorherige Metabolisierung hauptsächlich renal eliminiert [29]. Topotecan weist eine geringe Halbwertszeit auf und ungefähr 12 Stunden nach Verabreichung geht seine Plasmakonzentration gegen null [30].

Bei Kindern wird empfohlen, es nur bis zu einem Bilirubin-Wert von 10 mg/dl zu verabreichen und angegeben, dass ungefähr 5-8% der Patienten leicht erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, die reversibel sind [26].

1.2.2.2 Wirkung und Nebenwirkung

Topotecan zeigte in einer randomisierten Phase III-Studie zur Behandlung von fortgeschrittenem Ovarialkarzinomen einige Charakteristika, die gerade bei der Therapie im Rezidivfall von Vorteil sind [27]. Topotecan weist keine Kreuzresistenzen zu etablierten Zytostatika auf, im Gegenteil können mit Topotecan additive und synergistische Effekte mit einigen Zytostatika in Kombination beobachtet werden. Ganz speziell für die Hirntumorthherapie ist die Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit von Topotecan vorteilhaft. Die Wirkung von intravenösen und oral verabreichten Topotecan wurde sowohl zunächst in Tierversuchen als auch in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der Tierversuche mit verschiedenen Tumoren insbesondere Glioblastomen zeigten, dass das orale Topotecan täglich verabreicht eine höhere kumulative Dosis erlaubt und diese kontinuierliche orale Gabe sich in Bezug auf die antitumorale Wirkung sogar als effektiver oder mindestens gleichwertig erwies [31-33]. Diese Daten konnten in den darauffolgenden klinischen Studien [34;35] bestätigt werden und die Erkenntnis der positiven Auswirkung der kontinuierlich gleich-

bleibenden Plasmakonzentration von Topotecan führte zur Umstellung der Therapie vom Protokoll von Wagner 2004 mit einer einmal täglichen Gabe zur zweimal täglichen Verabreichung im HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll von Topotecan [30;36;37]. In der Studie von Wagner 2004 erreichten die behandelten pädiatrischen Patienten, die Topotecan länger als sechs Wochen erhielten, eine mediane Überlebenszeit von 5,8 Monaten, was die Angaben der historischen Kontrollgruppe von 3,5 Monaten weit übertraf, auch wenn die Anzahl der Patienten zu gering war, um statistisch relevant zu sein [30].

Eine Veröffentlichung einer pädiatrischen Rezidivstudie von 2009, die neun Kinder nach Rückfall eines Rhabdomyosarkoms mit der Kombination von Topotecan plus Vincristin plus Doxorubicin behandelten, berichtete von sechs Patienten, die ansprachen [38]. Darüber hinaus kam periokulär verabreichtes Topotecan weniger erfolgreich in einer Phase I Studie mit intraokularem Retinoblastom zum Einsatz [39]. Im Falle eines Mädchens (Alter: zehn Monate) mit bilateralem Wilmstumor und der WT1 Genmutation mit Zustand nach beidseitiger Nephrektomie zeigte sich Topotecan als neoadjuvante Therapie mit dem Erfolg einer kompletten Remission über die 32 Monate Beobachtungszeitraum hinaus als vielversprechender Ansatz für weitere Patienten mit Wilmstumor [40].

Die Nebenwirkungen von Topotecan sind hauptsächlich aus dem hämatologischen Bereich (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie). Gleich danach werden von gleicher pharmazeutischer Quelle die Übelkeit mit 68%-, Erbrechen mit 44%-, Diarrhö mit 26%-, Obstipation mit 14%- und Stomatitis mit 20%-igem Anteil der behandelten Patienten angegeben [27]. In der pädiatrischen Studie von Wagner 2004 bestätigte sich die erwartete Hämatotoxizität mit 14/19 Patienten. Danach kamen Übelkeit (7/19), Erbrechen (6/19), Diarrhö (2/19) und Infektionen (2/19), wobei die Diarrhö weniger häufig als in anderen Studien auftrat [34]. Es gab kein therapiebedingtes Versterben der Patienten und keine Grad IV Toxizität. Zusammenfassend erwies sich das orale Topotecan für Kinder als gut verträglich [30].

1.2.3 Kombination: Pegyliertes Doxorubicin und Topotecan

Die Hemmung der Topoisomerasen I oder II haben sich, wie in obigen Ausführungen beschrieben, als wirkungsvolle Methoden gegen Tumorzellen erwiesen. Die Hemmung des einen Enzyms könnte jedoch die Überexprimierung des anderen bedeuten [6].

Außerdem konnte ein synergistischer Effekt in Zellkulturen nur bedingt nachgewiesen werden [41]. Folglich wurden neue Medikamente, die beide Topoisomerasen gleichzeitig blockieren können, entwickelt wie F 11782, Aclarubicin, Intoplicin und Tas-103 [42]. Diese duale Inhibition war z.B. der einfachen Hemmung der Topoiso-

merase II in ihrer Wirkung in Zellkulturexperimenten überlegen [43]. Folglich schien eine Kombination aus dem Topoisomerase I inhibierenden Topotecan und dem Topoisomerase II inhibierenden Doxorubicin eine äußerst vielversprechende Therapiekombination, was sich in bisherigen Studien mit Erwachsenen bestätigte [44;45].

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die Fragestellung dieser Arbeit war herauszufinden, ob die Therapie von Kindern mit rezidierten oder progressiven hochgradigen Gliomen mit pegyliertem Doxorubicin in Kombination mit Topotecan durchführbar ist, gut verträglich und zu einer erkennbaren Ansprechen/ response führt.

Zu den Hauptzielen gehörten im Detail die Beschreibung der dosislimitierenden Toxizität (DLT) und der maximal tolerablen Dosis (MTD) der Kombinationstherapie.

Darüber hinaus sollten die im Rahmen des Therapieprotokolls erzielbaren *Response*daten ausgewertet werden und die Überlebensrate der behandelten pädiatrischen Patienten bestimmt werden.

Alle Ergebnisse sollten mit denen des vorausgegangenen Rezidivprotokolls, das nur mit Topotecan therapierte, verglichen werden, um die Frage der längeren Überlebensrate zu beantworten.

3. METHODIK

Die Grundlage dieser Arbeit stellt eine im Rahmen der Doktorarbeit generierte SPSS-Datenbank der retrospektiven HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie und deren Pilotphase dar. Die einzelnen Phasen des Protokolls (Pilot- und Hauptphase) wurden einzeln ausgewertet und hinsichtlich der Zielsetzung des gesamten Protokolls miteinander verglichen.

Das übergeordnete Ziel war die Verbesserung der Überlebensrate von Kindern und Jugendlichen mit progressivem oder rezidiviertem hochgradig-malignen Gliomen.

3.1 Pilotstudie

Die Pilotphase erstreckte sich von August 2003 bis Anfang 2005. Ziele dieser Pilotphase waren, die Effektivität der Kombinationsbehandlung aus Doxorubicin und Topotecan beurteilen zu können und die Weiterentwicklung zu der Phase II Studie (HIT-GBM-REZ-DOXO) von Kindern mit hochgradigen malignen Hirntumoren. Dabei sollte besonderes auf die während der Therapie entstandenen Toxizitäten geachtet werden.

3.1.1 Patientendaten

3.1.1.1 Patientenrekrutierung und teilnehmende Zentren

Von August 2003 bis März 2004 wurden die Patienten der Pilotphase rekrutiert. Im Anschluss dauerte die Behandlungsphase je nach Patient und dessen Therapieansprechen bis 2004 oder Anfang 2005.

Fünf Kliniken aus Deutschland haben Patienten für die Pilotphase gemeldet (Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinikum Berlin Buch, Helios Klinikum Erfurt GmbH, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik St. Hedwig Regensburg).

Von allen Patienten musste zur Referenz eine MRT-Aufnahme, die nicht älter als zwei Wochen vor Therapiebeginn sein durfte, vorhanden sein.

3.1.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Registrierung

Verweis auf Hauptphase 3.2.1.2

3.1.1.3 Datendokumentationen

Verweis auf Hauptphase 3.2.1.3

Therapie

3.1.1.4 Therapieplan

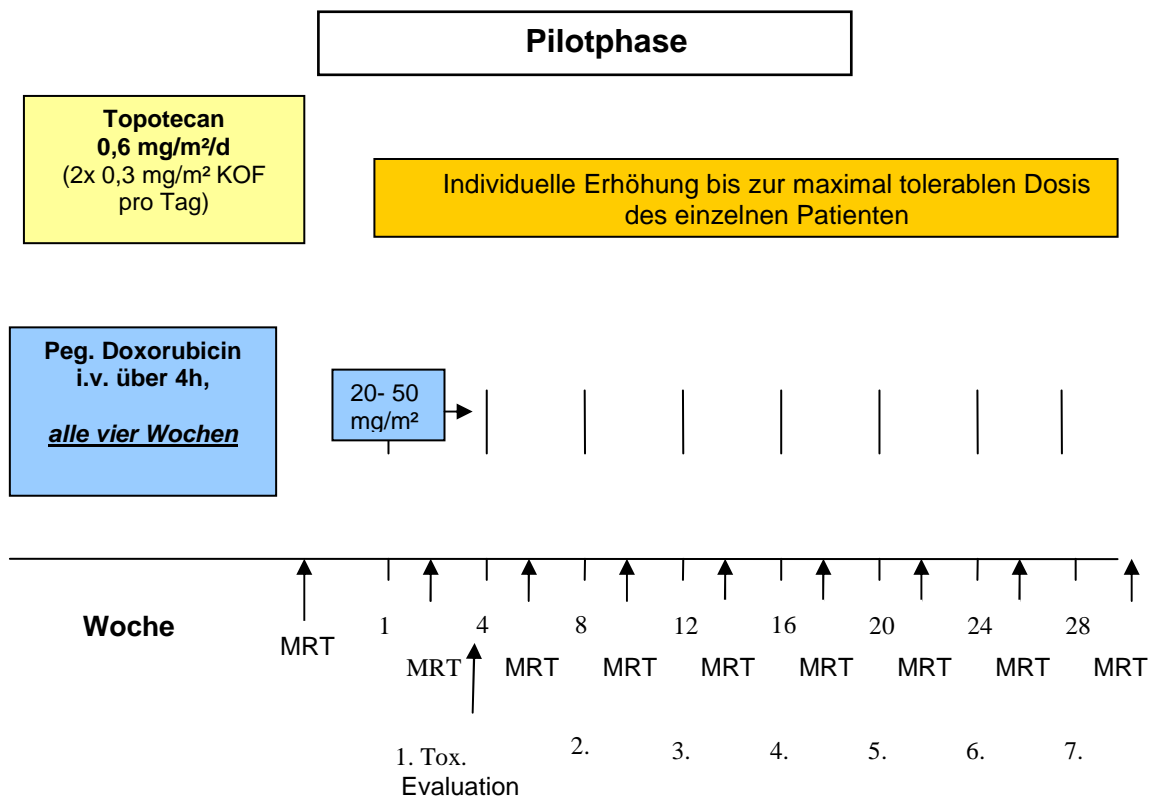


Abbildung 5: Therapieschema der Pilotphase

Das pegylierte Doxorubicin wurde intravenös alle vier Wochen über vier Stunden, in 250 ml 5% Glukose gelöst, verabreicht. Die Dosis betrug zwischen 20-50 mg/m² KOF. Ein Zyklus erstreckte sich von einer bis zur nächsten Doxorubicin-Gabe und dauerte somit ca. vier Wochen. Vor jeder Doxorubicin-Gabe (pegyliert) musste ein Kontroll-EKG angefertigt werden.

Das Topotecan wurde oral in eiskaltem Orangensaft in einer Dosierung von 0,3 mg/m² KOF zweimal täglich gegeben. Die Dosis wurde bis zur vom Patienten maximal tolerierten Dosis individuell gesteigert. Erbrechen und Diarrhö wurden als Parameter der Dosisadaptation verwendet. Die Toxizität unter dieser Kombinationstherapie wurde nach jedem Zyklus bestimmt und nach den Kriterien des „*National Cancer Institute*“, *Version 2.0 (CTC-NCI, v2.0)* eingestuft und dokumentiert.

3.1.1.5 Chemotherapie

Verweis auf Hauptphase 3.2.2.2

3.1.1.6 Kriterien der Therapieunterbrechung und des Therapieabbruchs

Verweis auf Hauptphase 3.2.2.3

3.1.1.7 Definition von *Response* und *long-term follow up*

Verweis auf Hauptphase 3.2.2.4

3.1.1.8 Supportive Behandlung

Verweis auf Hauptphase 3.2.2.5

3.2 **Hauptphase**

Die Hauptprotokollphase nahm den Zeitraum von März 2004 bis Juni 2006 ein. Neben dem übergeordnetem Ziel der Verbesserung der Überlebensrate war das primäre Ziel der Hauptphase, die Dosis limitierende Toxizität (DLT) und die maximal tolerierte Dosis (MTD) von alle zwei Wochen verabreichten Doxorubicin in Kombination mit zweimal täglich gegebenem Topotecan zu evaluieren.

Sekundäre Ziele waren die Response-Raten zu erhöhen, das Überleben zu verlängern, Responseraten und Überlebensraten der Patienten mit Kombinationsbehandlung und derer mit alleiniger Topotecan-Therapie zu vergleichen.

3.2.1 Patientendaten

3.2.1.1 Patientenrekrutierung und teilnehmende Zentren

Die Rekrutierung der Patienten der Hauptprotokollphase nahm den Zeitraum von März 2004 bis Juni 2005 ein. Die Behandlungsphase erstreckte sich von 2004 bis zum Ende der Beobachtungszeit der Studie ein Jahr nach der Rekrutierungsphase (spätestens Juni 2006). Die Patienten wurden aus folgenden deutschen Behandlungszentren gemeldet: Klinikum Duisburg (Dr. Classen), Heinrich Heine Universitätsklinikum Düsseldorf (Prof. Dr. Göbel), Evangelisches Krankenhaus Bielefeld (Prof. Dr. Otte), Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. Bode), Städtisches Klinikum München (Prof. Dr. Burdach), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Prof. Dr. Schrappe), Klinikum Oldenburg (Dr. Kolb), Klinikum Saarbrücken (Dr. Geib), Kinderklinik Erfurt, 2 gemeldete Patienten aus der Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Schneppenheim), Klinikum Stuttgart (Prof. Dr. Bielack), Universitätsklinikum Ulm (Dr. Stahnke), Universitätsklinikum Regensburg (PD J.E.A. Wolff). Ein Patient wurde aus der Landes-Frauen- und Kinderklinik aus Linz (Dr. E-betsberger) gemeldet.

3.2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Registrierung

Die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Pilotphase sind mit denen der Haupt-

Phase identisch und wie folgt:

- Alter zwischen drei und 18 Jahren;
- Diagnose eines hochgradigen malignem Glioms bzw. eines diffus intrinsischem Ponglioms, das nicht auf die Standardbehandlung reagiert;
- Rückfall oder Progression nach der *first-line* Therapie;
- Einverständnis des Patienten bzw. der Eltern;
- Elektrokardiogramm (EKG) oder Echokardiographie (ECHO) ohne pathologischen Befund.

Auch die Kriterien zum Ausschluss von der Studie sind in beiden Behandlungsphasen identisch:

- Kardiorespiratorische Insuffizienz;
- Verschiedene neurologische Schäden;
- Klinische Zeichen von intrakraniellm Druck;
- Teilnahme an einer anderen Studie;
- Andere Herzerkrankungen;
- Tetraplegie ohne Kommunikationsmöglichkeit;
- Blutwerte: Leukozyten < 1500/ μ l, Thrombozyten < 80000/ μ l;
- Bilirubin > 2,0 mg/dl, Transaminasen > um das Dreifache des oberen Normwertes erhöht, Kreatinin > 2 mg/dl;
- Vorherige mediastinale Strahlentherapie;
- Weiterführende Bestrahlung oder erste Chemotherapie erlaubt: Misteltherapie, Therapie mit H15, homöopathische Therapie mit Verdünnung > D4 und alle alternativen Medizinen ohne bewiesene Wirksamkeit;
- Lebenserwartung von unter zwei Monaten;
- Behandlung mit Antrazyklinen vor der Teilnahme an diesem Protokoll;
- Bekannte Überempfindlichkeit auf Doxorubicin oder Topotecan;
- Schwangerschaft;
- Verschiedene psychologische Erkrankungen;
- Zweitmalignom.

3.2.1.3 Datendokumentation

Den an der Studie teilnehmenden Kliniken wurde das HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll zugesandt, in dem die sechs Vordrucke der auszufüllenden Dokumentationsbögen enthalten waren. Diese Bögen wurden zurück in die Studienzentrale gesandt und im Rahmen der Doktorarbeit in die dafür generierte SPSS-Datenbank eingespeist:

a) Registrierungsbogen/ Ersterhebungsbogen

Der Registrierungsbogen beinhaltete Informationen über den primären Tumor mit histologischer Diagnose, primärer Tumorlokalisation, eventueller primärer Metastasierung und das Diagnosedatum des Rückfalles. Zum Rückfall mussten genaue Angaben über Anzahl, Größenausdehnung, Referenzradiologie, wenn möglich histologische Diagnose mit Angaben zum Malignitätsgrad und Lokalisation in Bezug auf die Primärläsion und Metastasierung gemacht werden.

Zur Behandlung waren Angaben über die Therapie vor dem Rückfall, eine eventuelle Operation, das Größenausmaß der Operation, die Größe des Residualtumors nach Operation, eine eventuelle Bestrahlung und andere durchgeführte Behandlungen wichtig. Falls nach einem Rückfall oder zum Zeitpunkt des Progresses eine Entnahme des Liquors durchgeführt worden war, sollten Datum der Entnahme, lumbale oder ventrikuläre Entnahmestelle und das eventuelle Vorhandensein von Tumorzellen im Liquor dokumentiert werden. Im Falle einer molekular-histologischen Untersuchung des Tumorgewebes war das Resultat anzugeben. Dem Registrierungsformular sollten alle aufgezählten Befunde in Kopie beigelegt werden.

Nachdem der Registrierungsbogen in der Studienzentrale einging, wurde sich sofort mit dem Pharmakonzern „ESSEX“, der das Medikament Doxorubicin unter dem Handelsnamen Caelyx für alle Studienpatienten kostenlos zur Verfügung stellte, in Verbindung gesetzt. Eine Lieferung des Doxorubicin innerhalb von drei Werktagen konnte garantiert werden.

b) Dokumentationsbogen für die Behandlungszyklen

Auf einem Bogen wurden immer drei Doxorubicinzyklen (pegyliert) und die Topotecan-Dosis zweimal pro Tag dokumentiert. Falls die Dosis eines Medikamentes verändert wurde, mussten Datum, Ausmaß und Grund mit angegeben werden. Genauso verhielt es sich mit der Unterbrechung der Therapie. Nach jeweils drei Zyklen Doxorubicin (Caelyx®) sollte eine MRT(Magnetresonanztherapie)-Aufnahme durchgeführt und das Resultat im Vergleich zu vorhergehenden Aufnahmen dokumentiert werden. Hierzu standen vier Bewertungskategorien zur Auswahl, die wie folgt definiert wurden:

- Kompletter Response (**CR** = complete response): Kein Hinweis auf Resttumor;
- Partieller Response (**PR** = partial response): Nach Therapie weiterhin erkennbarer Resttumor mit einer Größenreduktion von > 50%;
- Stabile Erkrankung (**SD** = stable disease) Größenreduktion < 50%;
- Fortschreitende Erkrankung (**PD** = progressive disease): Tumorprogress > 25% Größenzunahme des Tumors oder sekundäre Metastasierung.

Diese Behandlungsdokumentationsbögen sollten jeweils zusammen mit dem MRT-Bericht, den Beurteilungen von Seiten des behandelnden Arztes und den FMH-

Formularen („Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg“) in die Studienzentrale versandt werden.

c) Dokumentationsbogen zur Toxizität

Pro Zyklus, der einer Doxorubicingabe (pegyliert) und den darauf folgenden zwei Wochen bis zur nächsten Gabe entsprach, wurden die eventuell entwickelten Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen nach den Vorgaben des „*Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute*“, *Version 2.0 (CTC-NCI, v2.0)*, eingestuft. Diese Beurteilung beinhaltete die Konstitution des Patienten, Blutbildwerte (Hb, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten), Infektionszeichen, eine kardiovaskuläre Beurteilung in Form der Funktion des linken Ventrikels, gastrointestinale Reaktionen (Stomatitis/Pharyngitis, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö), nephrologische Werte (Kreatinin, Hämaturie, Clearance, Fanconi-Syndrom), dermatologische Gesichtspunkte (Hand-Fuss-Syndrom, Dermatitis), eine Beurteilung der Schmerzen, hepatologische Parameter (SGOT, SGPT, GGT, Bilirubin) und allergische Reaktionen. Alle diese genannten Nebenwirkungen wurden je nach Parameter und Definition in Grad 0-4 eingeteilt, wobei Grad 0 einem nicht pathologischen Befund entsprach und Grad 4 das höchste Ausmaß der Nebenwirkung darstellte.

d) Dokumentationsbogen für die Patientennachbeobachtung zusätzlich in Form der „Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg“ (*FMH*)

Hier interessierten MRT-, CT- oder Kontrastmittelaufnahmen auch im Vergleich zu vorherigen Aufnahmen, andere Behandlungsmethoden, die nach der letzten Dokumentation eventuell begonnen worden waren, pathologische Befunde von EKG und ECHO und, ganz wesentlich, der Zustand des Patienten nach der Therapie. Im Fall des Versterbens eines Patienten waren die Ursache und das Sterbedatum festzuhalten. Mit diesem Formular sollten die MRT-Berichte und die Beurteilung des behandelnden Arztes in Kopie zugesandt werden.

e) Registrierungsbogen von unerwünschten Ereignissen

Als unerwünschte Ereignisse wurden eine Unterbrechung der Behandlung, Progression des Tumors, Entwicklung eines Zweitmalignoms und das Versterben des Patienten definiert. Auch hier sowohl MRT-Bericht als auch Beurteilung des behandelnden Arztes in Kopie.

f) Registrierungsbogen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Diese schwerwiegenden Ereignisse waren:

Das Versterben innerhalb von Tagen nach Beendigung des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls, ein Ereignis, das zur permanenten Beeinträchtigung führte, lebensbedrohliche Erkrankung, Zweitmalignom, symptomatische Überdosis, Entwicklung eines Medikamentenmissbrauchs oder Abhängigkeit.

Die Dokumentationsbögen waren im Studienprotokoll enthalten und sollten zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt an die Studienzentrale in Regensburg geschickt werden. Bei Auswertung bzw. Dateneingabe fiel auf, dass diese Dokumentationsbögen nur teilweise zurückgeschickt worden waren. Jedes einzelne Zentrum wurde mit der Bitte um Vervollständigung der Daten kontaktiert. Dem Anschreiben waren die fehlenden Dokumentationsbögen nochmals beigelegt. Da es in einem Zentrum (Berlin Buch) aus personellen Gründen nicht möglich war die Informationen zusammenzutragen, wurden die Daten von der Doktorandin persönlich in Berlin aus der entsprechenden Patientenakte herausgesucht, um sie selbst zu dokumentieren.

3.2.2 Therapie

3.2.2.1 Therapieplan

Die Studie sah nach größtmöglicher Resektion der Tumoren die Behandlung der Patienten mit den zwei Chemotherapeutika Topotecan und pegyliertes Doxorubicin vor. Beide Substanzen mussten nach vorgegebener Startdosis individuell angepasst werden. Alle rekrutierten Patienten wurden nach diesem Plan behandelt; es gab weder eine Randomisierung der Patienten noch die Beobachtung von Patienten ohne Therapie. Eine eventuelle Vorbestrahlung der Patienten, wenn sie indiziert war, war möglich, aber nicht Teil des Protokolls. Die kompletten Behandlungsvorgaben bezogen sich auf Zyklen, wobei ein Zyklus die Zeit von einer Doxorubicingabe (pegyliert) bis zur nächsten zwei Wochen später darstellte. Vor dem ersten Zyklus, während der Therapie immer nach drei Zyklen (Woche: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42) und nach dem letzten Zyklus waren MRT-Aufnahmen vorgesehen. Die Doxorubicindosis (pegyliert) sollte nach drei Zyklen auf 15 mg/m²KOF, nach sechs Zyklen auf 20 mg/m²KOF gesteigert werden, solange es vom Patienten toleriert wurde (keine erheblichen Toxizitäten wie unter Kriterien der Adaptation und des Abbruchs). 20 mg/m²KOF pegyliertes Doxorubicin stellte die Höchstdosis pro Zyklus dar.

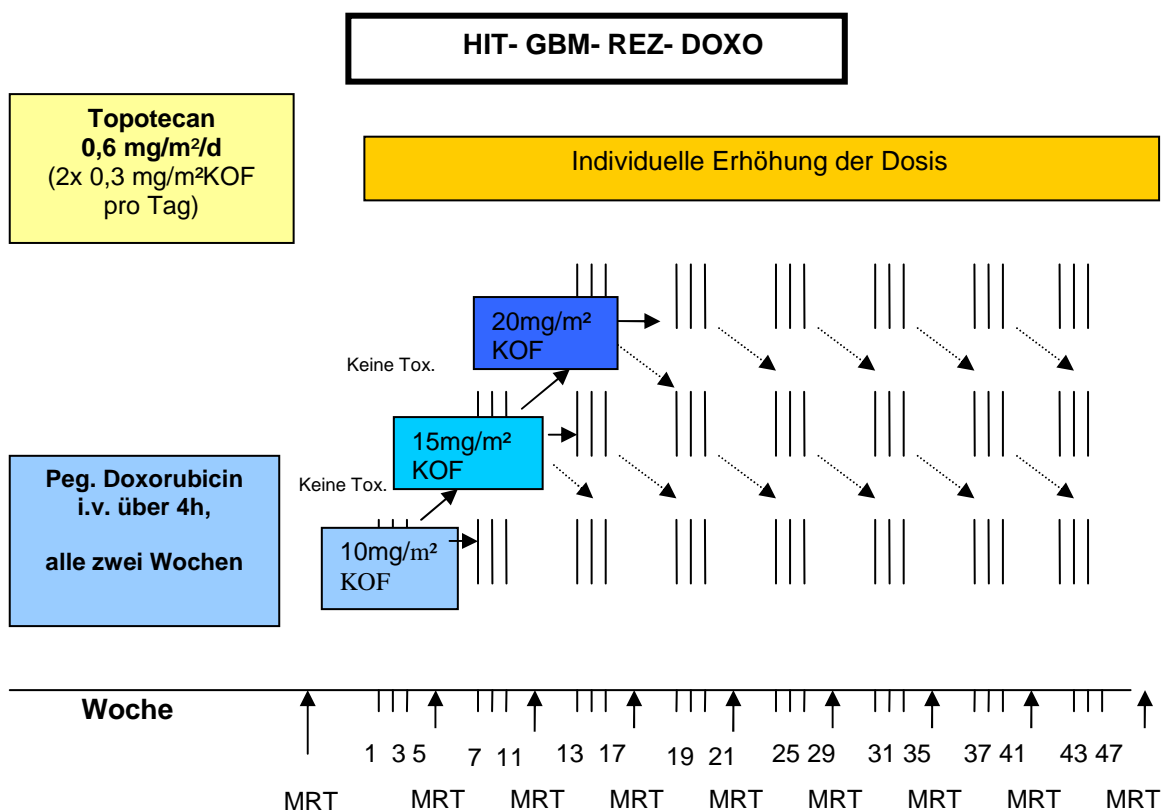


Abbildung 6: Therapieschema aus dem HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll

3.2.2.2 Chemotherapie

Topotecan sollte mit einer Konzentration von 0,3 mg/m² KOF zweimal täglich (= alle 12 Stunden) in eiskaltem Orangensaft gegeben werden. Nach den ersten vier Behandlungswochen konnte es individuell bis zum Erreichen der persönlich tolerierten Maximaldosis pro Zyklus um 0,1 mg/m² gesteigert werden. Es sollte darunter aber weder Erbrechen, Diarrhö, Leukozyten < 1500 μ l und Thrombozyten < 80000/ μ l vorkommen. Bei den Topotecangaben war zu beachten, dass die nicht tolerable Nebenwirkung/Toxizität, die hier mit Erbrechen mehr als zweimal täglich unter Ondansetron oder Diarrhö mehr als 4-mal täglich definiert worden war, die Unterbrechung der Topotecan-Gaben bis zum Persistieren der Symptome zur Folge hatten. Danach konnte mit einer einmal täglichen Applikation der Tagesdosis von 0,6 mg/m² KOF fortgefahen werden.

Das pegylierte Doxorubicin wurde intravenös in 250 ml Glucoselösung über einen Zeitraum von vier Stunden alle zwei Wochen appliziert. Während den ersten drei Zyklen betrug die Dosis 10 mg/m² KOF. Die Vorgaben des Therapieschema der Pilotphase (Abbildung 5) änderten sich insofern, dass sich die Startdosis von 10 auf 15 mg/m² KOF erhöhte, falls bei den ersten fünf Patienten die Nebenwirkungen das Level von Grad I nicht überschritten. Nach dem gleichen Prinzip verhielt es sich

nach den nächsten fünf Patienten ohne hohe Toxizität, nach denen dann mit 20 mg/m² Startdosis therapiert werden sollte.

Vor jeder Gabe mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Leukozyten > 1500/μl, Granulozyten > 500 (ohne Stimulation);
- Thrombozyten > 80000/μl (ohne Substitution);
- Stomatitis höchstens Grad;
- Kreatinin (weniger als das >Doppelte des obersten Normwerts);
- AST, ALT (weniger als das Doppelte des obersten Normwerts);
- keine Infektion (kein erhöhtes CRP);
- linksventrikuläre Verkürzungsfraction von > 29%.

Zudem mussten vor jedem Zyklus das Blutbild, die Elektrolyte Na⁺, K⁺ und Ca²⁺, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Harnstoff und der Urin-Status kontrolliert werden. Es war obsolet, das pegylierte Doxorubicin als Bolus bzw. intramuskuläre oder subkutane Injektion zu verabreichen. Die Infusion sollte nicht mit einem inneren Sterilfilter versehen werden. Bei einer Prämedikation mit Ranitidin (3mg/kg p.o.) und Diphenhydramin (1 mg/kg p.o. 4x täglich für 24 Stunden) ging man von einem Verträglichkeitsvorteil aus. Das *Monitoring* der Vitalparameter während der Doxorubicin-Infusion war selbstverständlich. Im Falle einer allergischen Reaktion auf Doxorubicin-Gabe musste die Infusion sofort gestoppt und ein Antihistamin verabreicht werden (Dimetinden 0,05 mg/kg/ED). Bei den nächsten Zyklen wurde dann eine längere Infusionsdauer gewählt. Dexamethason (0,15 mg/kg p.o. 4x täglich) sollte nur in Ausnahmefällen gegeben werden, da sich eine Beeinträchtigung durch Dexamethason und Anthrazyklinen in vorherigen Tests gezeigt hatte. Diese machte sich in einer herabgesetzten Wirksamkeit von Doxorubicin bemerkbar [46]. Obwohl die Kardiotoxizität nicht als eine Dosis limitierende Nebenwirkung definiert wurde, gab es dennoch genaue Richtlinien, wie im Falle eines kardiologischen Symptoms verfahren werden sollte:

Eine benigne Arrhythmie, T-Wellen bzw. ST-Strecken Senkungen machten eine Unterbrechung der Doxorubicin-Behandlung nicht notwendig (im Zweifelsfall: SVE, CKMB, Troponin-T-Kontrolle um eine Kardiotoxizität auszuschließen).

Waren die Parameter jedoch erhöht, musste die Doxorubicin-Gabe sofort gestoppt werden und bei Wiederbeginn die Infusionsdauer verdoppelt werden. Bei anhaltender kardiologischer Symptomatik musste die Doxorubicin-Dosis reduziert werden.

Falls sich die Frequenz der QRS-Komplexe reduzierte (frühes Anzeichen kardialer Schäden) sollte sofort ein ECHO durchgeführt werden und CK, CK.MB und Troponin-T abgenommen werden. Eine absolute Kontraindikation gegen weitere Doxoru-

bicin-Gaben stellte eine linksventrikuläre Verkürzungsfunktion von unter 29% dar (Normwert: 29-45%).

Eine Erhöhung der Doxorubicin-Dosis um 5mg/m² erfolgte nach drei Gaben, während derer weder eine Dermatitis, ein Hand-Fuß-Syndrom noch eine milde Mukositis auftreten durften. Die Leukozyten mussten > 1500/μl liegen, die Thrombozyten mussten mindestens 80000/μl betragen. Waren die gerade genannten Nebenwirkungen in moderatem Maße aufgetreten, das heißt nicht mehr als Grad I bzw. leichte Erniedrigung der Blutnormwerte wurde die Behandlung mit 10 mg/m² KOF für weitere sechs Zyklen belassen und erst dann eine erneute Erhöhung für die nächsten drei Zyklen vorgenommen, natürlich nur solange die Symptome nicht schlechter wurden.

Das Auftreten von schmerzhafter Dermatitis II° oder mehr, das bedeutete mehr als 50% der Körperoberfläche mit feuchter Schuppung/ Desquamation, Hand-Fuss-Syndrom II° oder mehr, und schmerzhafte Stomatitis II° oder mehr mit Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme, hatte eine Reduzierung der Dosis um 5 mg/m² für die nächsten drei Zyklen zur Folge.

3.2.2.3 Kriterien der Therapiemodifikationen

Die Behandlung nach Therapieschema (Abbildung 5) musste sofort gestoppt werden, wenn der Tumor der Patienten mehr als 25% größer als bei Rezidivdiagnosebefund war (massive Tumorprogression unter Therapie), genauso wie bei der Entstehung von weiteren Metastasen, eines Zweitmalignoms, einer allergischen Reaktion mit Toxizitätsgrad IV, linksventrikulärer Verkürzungsfunktion von unter 29%, Schwangerschaft und auf Wunsch des Patienten sofort abgebrochen wurde. Bei einer erforderlichen Reduktion von Doxorubicin auf 5 mg/m² KOF oder weniger wurde nur mit Topotecan weiter therapiert, da unter dieser geringen Dosis keine Wirksamkeit erwartet werden kann.

3.2.2.4 Definition von *response* und *long-term follow up*

Die *response*, also das Ansprechen auf die Therapie, ist anhand der Größenveränderung des Tumors mit MRT-Aufnahmen ermittelt worden. Dazu waren zwei Dinge von Bedeutung. Das ist zum einen die genaue Bestimmung der Tumorgöße mit drei Koordinaten ($a \times b \times c \times 0,5$; $a \times b \times \sqrt{a \times b} \times 0,5$; $a \times a \times a \times 0,5$), wobei im Gegensatz zu Erwachsenenstudien nicht nur der Bereich der Kontrastmittelaufnahme (*McDonalds Kriterien*), sondern jedes Gewebe, das nach radiologischen und nuklearmedizinischen Gesichtspunkten Tumorgewebe glich, bei der Bestimmung der Tumorgöße miteinberechnet wurde. Zum anderen musste die Tumorausmessung immer auf den gleichen Methoden basieren. Die Zeitpunkte der MRT-Aufnahmen wa-

ren im Therapieschema genau festgelegt (Abbildung 5), vor Therapie und dann jeweils nach drei Zyklen. Um das Ansprechen auf die Therapie vergleichbar zu machen, teilte das Studienprotokoll die Reaktion des Tumors auf die Therapie in **fünf Kategorien** ein:

- **CR** = *Complete response* = kein messbares Tumorgewebe mehr vorhanden; dies galt nur für Patienten mit Resttumor nach Operation vor Therapiebeginn;
- **PR** = *Partial response* = messbares Tumorgewebe, aber um mehr als 50% reduziertes Tumolvolumen im Vergleich zur Aufnahme vor Therapiebeginn; (dies galt nur für Patienten mit Resttumor nach Operation vor Therapiebeginn);
- **SD** = *Stable disease* = Reduzierung des Tumolvolumens um nicht mehr als 50% oder Zunahme des Volumens um weniger als 20% (dies galt nur für Patienten mit Resttumor nach Operation vor Therapiebeginn);
- **PD** = *Progressive disease* = Zunahme des Resttumorvolumen um mehr als 25%, neuer Tumor oder Metastasen; (dies galt nur für Patienten mit Resttumor nach Operation vor Therapiebeginn);
- **CCR** = *Continuous complete response after macroscopically complete resection* = kontinuierliches Ansprechen nach makroskopischer Komplettresektion.

Nach Beendigung der Therapie bzw. nach dem letzten Doxorubicin - Zyklus sollten alle drei Monate MRT-Aufnahmen angefertigt und die FMH-Bögen ausgefüllt werden. Nötig waren auch im ersten halben Jahr monatliche, im nächsten halben Jahr zweimonatliche und danach halbjährliche ECHO- und EKG-Kontrollen.

3.2.2.5 Supportive Behandlung

Problematik/ Symptom	Genauere Angaben	Behandlungsvorschlag/ evtl. Abweichung von Standards
Mucositis	Suche nach Bakterien, Pilzen und Versuch der Virusisolierung (Herpesvirus)	Ulzerationen: 0,05% Gentiana violette Lösung in Kombi mit Dexpanthenol Mycositis: Nystatin lokal, Amphotericin u. Eiswürfel
Pneumocystis carinii	Prophylaxe von Beginn bis 2 Monate nach Therapie	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (5 mg/kg/d p.o. in zwei Dosen pro Tag aufgeteilt an zwei Tagen die Woche) Alternativ: Pentamidin-Inhalation (< 4 Jahre: 150 mg/Monat in 5 ml dest. Wasser für 20-30Min.; > 4 Jahre: 300 mg/Monat in 5 ml dest. Wasser für 30 Min.)
Übelkeit, Erbrechen	meist durch Topotecan verursacht	Ondansetron (Einzeldosis 5 mg/m ² zwei bis dreimal täglich) Alternativ: Tropisetron (0,2 mg/kg max. 5 mg, einmal täglich) Cave: Dexamethason beeinflusst Effektivität von Antrazyklinen Persistierendes Erbrechen: Topotecan-Reduktion
Diarrhö	Tägl. Wiegen!!!	Flüssigkeit: 5% Glucose+ NaCl 0,9% = 1+1+KaCl 30 mmol/l; 3l/m ² ; Zinkpaste für perianale Hautreizungen; Imodium bei III°Diarrhö
Unklares Fieber u. Neutropenie	➤ 38,5° Absol. Granulozytenzahl < 700/μl	Blutkulturen und Elektrolyte Piperacillin (250 mg/kg/d i.v. in vier Dosen aufgeteilt) Plus Tobramycin (7,5mg/kg/d i.v.) bis 48h fieberfrei Nach 24h keine Fiebersenkung: Teicoplanin, danach Meropenem, Voreconazol, Acyclovir
Anämie	Hb < 8 mg/μl	Transfusion 15 ml/kg mit maximal 1 Liter innerhalb von zwei Stunden
Thrombozytopenie	< 20 000/μl	Ein Thrombozytenkonzentrat Kontrolle: 3 Tage später
Kachexie	➤ 10% KG-Abnahme ➤ Unter 50. Perzentile	Ohne Erbrechen: Magensonde, kontinuierliche Nutrition oder total parenterale Ernährung Mit Erbrechen: Ondansetron 0,5 mg/kg p.o. oder Tropisetron
Hand-Fuss-Syndrom oder Dermatitis	weite Kleidung, bequeme Schuhe, keine direkte Sonne, kein starkes Schwitzen, keine Pflaster	Positiv bewährt: kurzes Duschen zweimal am Tag zwei Wochen nach Doxorubicin - Gabe

Tabelle 3: Empfehlungen für supportive Behandlungen des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls

3.3 **Ziel der Therapieänderungen (von der Pilot- zur Hauptphase)**

Ziel der Therapieänderung war es, die Toxizitätsraten der Pilotphase zu reduzieren, indem man die pro Zyklus gegebene Doxorubicin-Dosis von 40 mg/m² auf 10- höchstens 20 mg/m² beschränkte. Die kumulative Dosis von über 100 mg/m² sollte jedoch trotzdem erreicht werden, was man durch die Verkleinerung des Abstands zwischen den Gaben von vier auf zwei Wochen erreichte.

3.4 **Erstellen der SPSS®-Datenbank**

Die Patienteninformationen wurden für beide Patientengruppen auf die gleiche Art und Weise in die, im Rahmen der Doktorarbeit dafür generierte, SPSS®-Datenbank eingegeben. Diese Datenbank enthält insgesamt 24 Patienten, von denen 21 die Therapie tatsächlich erhalten haben und drei nur dokumentiert wurden.

Jede medizinisch relevante Information seit dem Tag der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungstermin oder, falls vorher eingetreten, bis zum Versterben dieser Patienten ist in dieser SPSS®-Datenbank in Form von 616 Variablen festgehalten. Für die Fragestellung dieser Arbeit bzw. auch die Ziele der Studie waren die Variablen, die in folgender Tabelle zusammengefasst worden sind, besonders relevant:

Patientennummer	Therapiebeginn	Therapieende	Therapiedauer	Letzte Beo. bzw. Tod	Komplette Rezidivperiode	Ansprechen	Datum bei Ansprechen	Zeitraum bis Ansprechen	Datum bei Progress	Dauer des Ansprechens	Zeitraum ohne Progress	Zeitraum ab Progress
Pilot: 1	16.12.2003	15.04.2004	17,24	07.07.2004	29,06	SD	04.03.04	11,25	05.04.04	4,56	15,81	13,25
Pilot: 2	13.02.2004	05.04.2004	7,41	15.11.2004	39,32	PD	.	.	05.04.04	.	7,41	31,91
Pilot: 3	26.02.2004	14.09.2004	28,64	12.01.2005	41,29	SD	06.04.04	5,70	14.09.04	22,94	28,64	12,65
Pilot: 4	17.10.2003	14.11.2003	3,99	22.06.2004	35,47	PD	.	.	14.11.03	.	3,99	31,48
Pilot: 5	10.12.2003	03.05.2004	20,66	10.09.2004	39,18	SD	05.02.04	8,12	10.09.04	31,06	39,18	0,00
Pilot: 6	03.03.2004	19.05.2004	10,97	08.08.2004	22,51	PD	.	.	28.04.04	.	7,98	14,53
Pilot: 7	01.08.2003	08.09.2003	5,41	17.11.2003	15,39	PD	.	.	18.08.03	.	2,42	12,96
Pilot: 8	29.01.2004	14.06.2004	19,52	01.01.2005	48,01	SD	16.03.04	6,70	29.06.04	14,96	21,65	26,36
Haupt: 9	10.05.2004	14.10.2004	22,37	19.08.2005	66,25	SD	15.06.04	5,13	19.08.05	61,12	66,25	0,00
Haupt: 10	24.03.2004	05.05.2004	5,98	18.06.2004	12,25	PD	.	.	05.05.04	.	5,98	6,27
Haupt: 11	19.10.2004	14.12.2004	7,98	12.02.2005	16,38	PD	.	.	14.12.04	.	7,98	8,41
Haupt: 12	02.06.2004	18.11.2004	24,08	25.04.2005	46,44	MR	07.07.04	4,99	10.08.04	4,84	9,83	36,61
Haupt: 13	15.09.2004	07.01.2005	16,10	12.07.2005	42,6	MR	18.10.04	4,70	12.01.05	12,11	16,81	25,79
Haupt: 14	06.06.2005	11.07.2005	4,99	11.07.2005	4,99	PD	.	.	11.07.05	.	4,99	0,00
Haupt: 15	04.02.2005	05.02.2005	0,14	30.04.2005	12,11	PD	.	.	05.02.05	.	,14	11,97
Haupt: 16	24.03.2004	03.12.2004	36,19	03.12.2004	36,19	SD	unbekannt	unbekannt	14.10.04	unbekannt	29,06	0,00
Haupt: 17	12.05.2004	23.06.2004	5,98	28.06.2004	6,7	PD	.	.	23.06.04	.	5,98	0,71
Haupt: 18	23.02.2005	04.05.2005	9,97	31.08.2005	26,93	PD	.	.	31.03.05	.	5,13	21,80
Haupt: 19	22.03.2005	05.04.2005	1,99	11.05.2005	7,12
Haupt: 20	13.12.2004	29.12.2004	2,28	15.02.2005	8,98	PD	.	.	03.01.05	.	2,85	6,13
Haupt: 21	16.07.2004	13.08.2004	3,99	03.09.2004	6,98	PD	.	.	13.08.04	.	3,99	2,99
Haupt: 22	.	.	.	26.09.2005	05.04.04	.	15,81	.
Haupt: 23	.	.	.	28.07.2005	05.04.04	.	7,41	.
Haupt: 24	03.11.2005	04.11.2005	0,14	07.11.2005	0,57	.	.	.	14.09.04	.	28,64	.

Tabelle 4: Auszug der wichtigsten Variablen aus der SPSS-Datei der Doktorarbeit

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS®-Software (Version 12.0.1, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die unter 3.4 beschriebenen Variablen wurden mit Hilfe dieser Software katalogisiert und aufgrund der geringen Patientenzahl hauptsächlich Median- und Mittelwerte berechnet.

Um eine Aussage über spezifische Überlebensraten oder Überlebenszeiten der Patienten des Protokolls machen zu können, war eine einfache Überlebenszeitanalyse nicht anwendbar. Mit dieser Methode ließ sich zwar die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis (hier: Versterben) zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier: Rezidivüberlebensdauer) eintrat, die Daten des HIT GBM-REZ-DOXO-Protokolls erfüllten aber die Grundvoraussetzung der identischen Beobachtungsräume aller Patienten nicht. Dieses Kriterium war bei der Überlebenswahrscheinlichkeitsberechnung durch die Kaplan-Meier-Methode nicht zu erfüllen, wodurch dieses Modell zur Anwendung kam.

Mit der Kaplan-Meier-Methode werden die Beobachtungsintervalle durch die Ereignisse (hier: Variable Vitalstatus = mit Nr.4 in SPSS kodiert) definiert und nicht wie bei der Überlebenszeitanalyse die Beobachtungszeiträume fest vorgegeben. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt. Für jedes dieser Zeitintervalle wurde dann die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hatte. Die Gesamtwahrscheinlichkeit einen bestimmten Zeitpunkt (hier: eine bestimmte Wochenzahl) zu überleben, wurde durch das Multiplizieren der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet. Anders ausgedrückt wurde mit der Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier: Wochen) der Prozentsatz beschrieben, zu dem das Ereignis (Versterben) nicht eintrat.

Ein weiteres Problem war die Zensurierung, da alle Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung noch lebten, ab diesem Zeitpunkt zensiert wurden. Um trotzdem für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten zu berechnen, flossen die zensierten Patienten vor der Zensur in die Berechnung mit ein danach nicht mehr (hier: Variable: Vitalstatus mit Nr.1 kodiert = zensiert).

Die graphische Darstellung dieser stochastischen Berechnungen in der Kaplan-Meier-Kurve ließ problemlos spezifische Überlebensraten oder Überlebenszeiten ablesen, wie zum Beispiel die ½-Jahres Überlebensrate (abzulesen bei 26 Wochen) oder die mediane Überlebenszeit (abzulesen bei 0,5 Überlebenswahrscheinlichkeit).

4. ERGEBNISSE

4.1 **Pilotstudie**

4.1.1 Datencharakteristika

In der Pilotphase der Studie wurden in einem Zeitraum von acht Monaten (Juli 2003 bis Februar 2004) acht Patienten (npilot=8) aufgenommen und nach Therapieplan der Pilotphase behandelt. Alle Patienten wurden aus Zentren in Deutschland gemeldet.

4.1.2 Patientencharakteristika

Von acht Patienten der Pilotphase (npilot = 8) waren sechs weiblich und zwei männlich. Das Geschlechterverhältnis war in Richtung der Mädchen verschoben mit 3:1 (Mädchen:Jungen). Das mediane Alter betrug am Anfang der Rezidivtherapie 11,65 Jahre und der Mittelwert lag bei 11,84 Jahren. Der Mittelwert des Alters der Mädchen betrug 12,67 (Median 13,65 Jahre), der der Jungen lag bei 9,35 Jahren (Median 9,34 Jahre). Der älteste Patient war 16,54 Jahre alt und weiblich, der jüngste war auch weiblich und 5,65 Jahre alt. Somit errechnete sich eine Altersspannweite von 10,89 Jahren.

4.1.3 Histologie und Frontlinetherapie

Bei fünf der acht Pilotpatienten wurde der zugrundeliegende Tumor als Glioblastom multiforme WHO^{IV} eingestuft. Ein Patient litt an einem Plexuskarzinom WHO^{III} und bei zwei der Patienten wurde keine Tumorphistologie durchgeführt. Von einem rezidiertem Zweitmalignom musste man bei einem Patienten (Pat.-Nr. 6) sprechen, der zuvor eine akute lymphatische Leukämie (ALL) hatte.

Als *Frontlinetherapie* wurden bei diesen acht Patienten das HIT-GBM-D-Protokoll (n=4), das HIT-GBM-C-Protokoll (n=2), das HITSKK Protokoll (n=1) sowie ein speziell auf Plexuskarzinomtherapie ausgerichtetes Konzept = CPT-SIOP 2000 (n=1) angewandt.

Pilotpat.-Nr.	TUMORHISTOLOGIE	FRONTLINETHERAPIE
1.	Nicht biopsierbar (Ponsgliom)	HIT-GBM-D
2.	Glioblastom multiforme WHO ¹ V	HITSKK
3.	Glioblastom multiforme WHO ¹ V	HIT-GBM-D
4.	Glioblastom multiforme WHO ¹ V	HIT-GBM-C
5.	Glioblastom multiforme WHO ¹ V	HIT-GBM-D
6.	Glioblastom multiforme WHO ¹ V	HIT-GBM-C
7.	Plexuskarzinom	CPT-SIOP 2000
8.	Nicht biopsierbar (Ponsgliom)	HIT-GBM-D

Tabelle 5: Tumorhistologie und Frontlinetherapie der Pilotpatienten

4.1.4 Lokalisation

Bei allen acht Patienten der Pilotphase waren Angaben zur Tumorlokalisation vorhanden (npilot=8). Bei vier Patienten war der Cortex (n=4) betroffen, bei zwei die Pons (n=2), bei einer der Thalamus mit spinalen und ventrikulären Metastasen (n=1) und bei einem lag der Tumor supratentoriell (n=1).

Pilotpatient Nr.	Alter während Therapie (in Jahren)	Geschlecht	Histologie	WHO Grad	Tumorage
1	15.7	w	n.b.	n.b.	Pons
2 ^a	11,6	w	Glioblastoma multiforme	IV	Thalamus ^b
3	16.5	w	Glioblastoma multiforme	IV	Kortex
4	10.6	w	Glioblastoma multiforme	IV	Kortex
5	5.7	w	Glioblastoma multiforme	IV	Kortex
6 ^c	15.9	w	Glioblastoma multiforme	IV	Kortex
7	7,0	m	Plexuskarzinom	III	supratentoriell
8	11.7	m	n.b.	n.b.	Pons

Tabelle 6: Übersichtstabelle mit den wichtigsten Daten zu den Pilotpatienten und deren Tumoren

n.b. = nicht biopsiert

a erhielt nur 20 mg/m²KOF alle 4 Wochen

b spinale und ventrikuläre Metastasen

c Glioblastom ist hier Zweitmalignom nach einer akuten lymphatischen Leukämie

hellblau unterlegt = Patienten mit stabiler Erkrankung unter Rezidivtherapie

4.1.5 Metastasen

In der Pilotgruppe gab es einen Patienten (Pilotpatient Nr. 2) mit spinaler und ventrikulärer Metastasierung.

4.1.6 Therapie

Die Rezidivtherapie nahm einen Zeitraum von im Mittel 14,25 Wochen ein. Der Median lag bei 14 Wochen = 3,2 Monate (Wertebereich von 0,9-8,4 Monate; 8/8 Patienten). Der Mittelwert der Dauer der Rezidivtherapie der Patienten mit SD = Stabiler Erkrankung (Pat.-Nr.: 1, 3, 5, 8 = 4/4 Patienten) lag bei 21,75 Wochen, der Median bei 20,5 Wochen (Wertebereich von 17-29 Wochen). Die Patienten mit progredienten Tumoren (PD) erreichten einen Mittelwert der Rezidivtherapiedauer von 6,75 Wochen, einen Median von 6 Wochen (Wertebereich 4-11 Wochen).

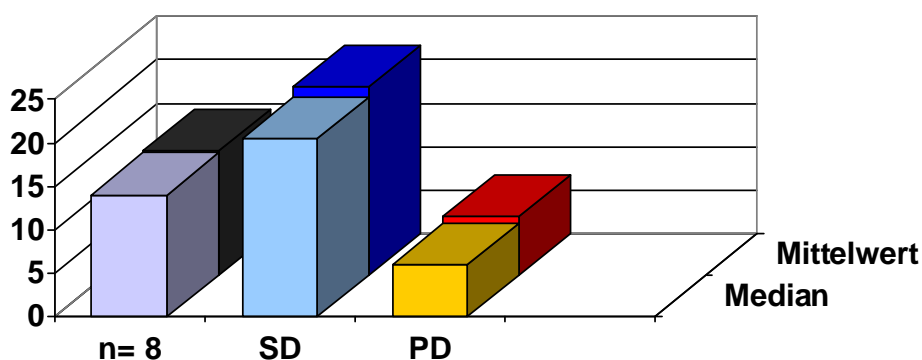


Abbildung 7: Rezidivtherapiedauer aller Pilotpatienten, des Anteils der Patienten mit stabiler Erkrankung und der Patienten mit progredientem Tumor (Pilotphase, alle n=8, SD n=4, PD n=4)

Der Mittelwert der maximalen Einzeldosis an pegyliertem Doxorubicin der acht Pilotpatienten lag bei 37,5 mg/m² KOF, der zugehörige Median bei 40 mg/m² KOF. Die kumulative Dosis ergab einen Mittelwert von 121,9 mg/m² KOF, einen Median von 117,5 mg/m² KOF (Wertebereich 40-210 mg/m² KOF). Die maximale Einzeldosis des Topotecans lag bei allen acht Patienten bei 0,3 mg/m² KOF/2x täglich. Die kumulative Dosis von Topotecan betrug im Mittel 60,75 mg/m² KOF, der Median 49 mg/m² KOF (Wertebereich von 17-173 mg/m² KOF).

Die Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (Pat.-Nr. 1, 3, 5, 8 = 4/4 Patienten) erreichten einen Mittelwert von 37,5 mg/m² KOF maximale Einzeldosis Doxorubicin, einen Median von 40 mg/m² KOF. Die kumulative Dosis an pegyliertem Doxorubicin lag im Mittel bei 161,25 mg/m² KOF, der Median bei 160 mg/m² KOF (Wertebereich von 115-210 mg/m² KOF). Topotecan erhielten sie maximal 0,3 mg/m²/2x täglich als Einzeldosis. Die kumulative Dosis an Topotecan ergab im Mittel 94,5 mg/m² KOF,

der Median 72 mg/m² KOF (Wertebereich von 61-173 mg/m² KOF). Das Therapie-regime von Patient Nr. 8 wurde von dem vierwöchigem in ein zweiwöchiges Schema geändert. Die Einzeldosen der Topotecangaben zweimal täglich lagen bei 0,3 mg/m² KOF.

Die Patienten mit progressiven Krankheitsverhältnissen (Pat.-Nr.:2, 4, 6, 7 = 4/4 Pa-tienten) bekamen im Mittel als maximale Einzeldosis 37,5 mg/m² KOF, der Median lag bei 40 mg/m². Der Mittelwert der kumulativen Dosis betrug 82,5 mg /m² KOF, der Median 85 mg/m² KOF (Wertebereich von 40-120 mg/m² KOF). Die Einzeldosis Topotecan lag auch bei diesen vier Patienten bei 0,3 mg/m² KOF, die kumulative Dosis an Topotecan ergab im Mittel 27 mg/m²KOF, der Median 27 mg/m² (Wertebereich von 17-37 mg/m²KOF).

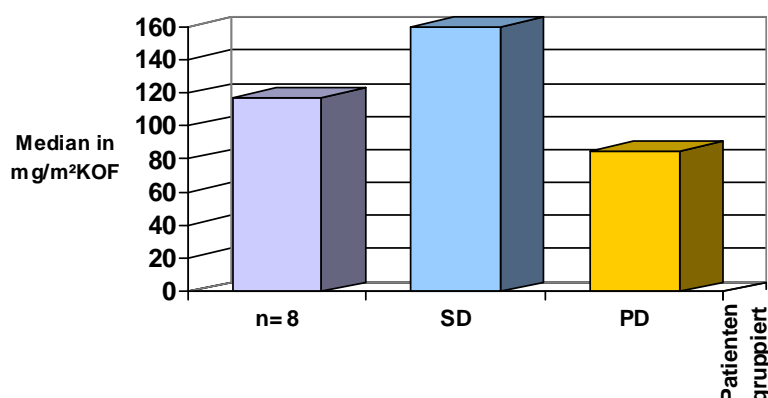


Abbildung 8: Kumulative Dosis an pegyliertem Doxorubicin aller Pilotpatienten, des Anteils der Patienten mit stabiler Erkrankung und der Patienten mit progredientem Tumor (Pilotphase)

Patient Nr.	CAELYX®		TOPOTECAN		Dauer der Rezidivtherapie	
	Maximale Einzeldosis (mg/m ² KOF alle vier Wochen)	Kumulative Dosis (mg/m ² KOF)	Maximale Einzeldosis (mg/m ² K OF 2xtägl.)	Kumulative Dosis (mg/m ² KOF)	Gaben/ Zyklen	Wochen
1	40	115	0,3	61	4	17
2	20	40	0,3	31	2	7
3	30	210	0,3	173	7	29
4	40	80	0,3	17	2	4
5	40	120	0,3	71	4	21
6	40	120	0,3	37	3	11
8	40	200	0,3	73	6	20
7	50	90	0,3	23	2	5

Tabelle 7: Maximale und kumulative Dosen der Medikamente und Rezidivtherapiedauer der Pilotpatienten hellblau unterlegt = Patienten mit stabiler Erkrankung unter Rezidivtherapie

4.1.7 Überleben

Die Gesamtbeobachtungszeit (= Gesamtüberlebenszeit) berechnet sich aus der Differenz des Datums der letzten Beobachtung bzw. des Todestages der Patienten und dem Datum der Erstdiagnose (minimale und maximale Gesamtbeobachtungszeit der Pilotphasenpatienten: 46-210 Wochen). Der Mittelwert dieses Zeitraumes lag bei 83,25 Wochen (ca. 1,6 Jahre); der Median bei 90,5 Wochen (ca. 1,7 Jahre). Die vier Patienten (Pat.-Nr.: 1, 3, 5, 8), die auf die Therapie angesprochen haben, hatten ein Gesamtüberleben zwischen 46 und 111 Wochen, dies ergab einen Mittelwert von 73,5 Wochen (ca. 1,4 Jahre), einen Median von 78,5 Wochen (ca. 1,5 Jahre). Die Patienten (Pat.-Nr.: 2, 4, 6, 7), die nicht angesprochen haben, hatten ein Gesamtüberleben zwischen 47-210 Wochen, der Mittelwert lag bei 119,75 Wochen (ca. 2,3 Jahre), der Median bei 111 Wochen (ca. 2,1 Jahre). Die Patienten (Pat.-Nr. 6, 7) wiesen einen hohen Anteil des Gesamtüberlebens auf Seiten der Frontline-Therapie auf, was die Gesamtüberlebenszeit der Gruppe mit progredienter Erkrankung im Mittel an hob.

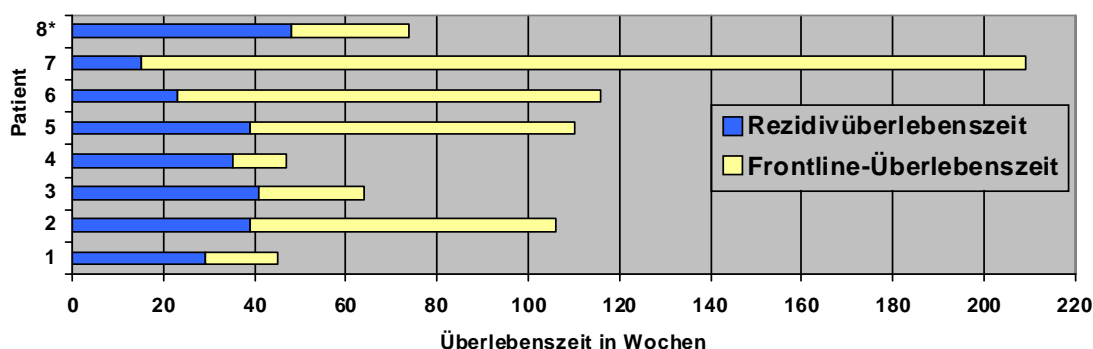


Abbildung 9: Gesamtüberlebenszeit der Pilotpatienten bestehend aus Frontline- und Rezidivtherapieüberlebenszeit

*Patient lebt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung

Die Rezidivbeobachtungszeit (= Rezidivüberlebenszeit) mit pegyliertem Doxorubicin und Topotecan ergibt sich aus der Differenz des Datums der letzten Beobachtung bzw. des Todestages und dem Datum des Rezidivtherapiebeginns (minimale und maximale Dauer Pilotphase: 15-48 Wochen). Die Patienten Nr.1-7 sind bereits verstorben, somit stellt das Ende des Überlebenszeitraumes auch ihren Todeszeitpunkt dar. Der Patient Nr. 8 ist zum Zeitpunkt des letzten Beobachtungsdatums am Leben, sein Gesamt- und Rezidivüberleben wird durch das Ende der Beobachtung limitiert, nicht durch sein Versterben, es betrug 48 Wochen. Der Median der Rezidivüberlebenszeit der acht Pilotpatienten betrug 37,3 Wochen, der Mittelwert 33,8 Wochen. Die Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Pat.-Nr.: 1, 3, 5, 8), wiesen eine

Rezidivüberlebenszeit von mindestens 29 Wochen bis höchstens 48 Wochen auf, der Mittelwert betrug 39,25 Wochen, der Median 40 Wochen. In dieser Gruppe (Pat.-Nr.: 1, 3, 5, 8) waren sowohl beide Geschlechter (3 weiblich: 1 männlich) als auch verschiedene Tumorhistologien und Lokalisationen des Tumors vertreten. Die Patienten, deren Erkrankung progredient war (Pat.-Nr.: 2, 4, 6, 7), hatten eine Rezidivüberlebenszeit von mindestens 15 Wochen bis höchstens 39 Wochen, der Mittelwert lag bei 28 Wochen, der Median bei 29 Wochen. Auch in dieser Gruppe waren beide Geschlechter vertreten (3 weiblich: 1 männlich). Der Patient mit dem Zweitmalignom (Pat.-Nr.: 6) hatte eine Rezidivüberlebenszeit von 22 Wochen.

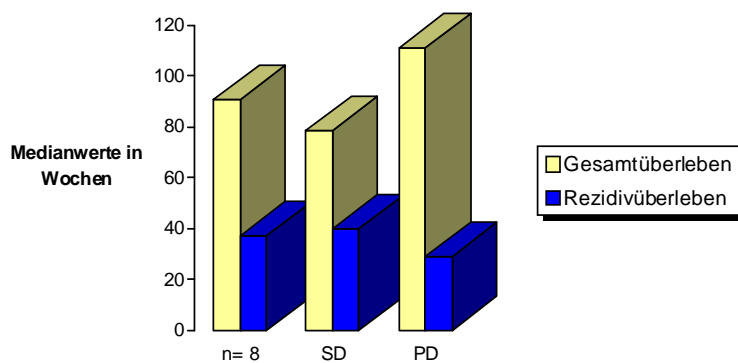


Abbildung 10: Medianwerte des Gesamt- bzw. Rezidivüberlebens der Pilotpatienten

Die 6-Monate- bzw. Halbjahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei den Pilotpatienten bei ca. 73%, die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit dagegen bei 10 %.

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 36 Wochen. Zensiert wurde ein Patient, der zum Zeitpunkt seiner letzten Beobachtung als einziger noch am Leben war. Mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 25% überleben die Patienten 39 Wochen und mit 75% Wahrscheinlichkeit 22,5 Wochen.

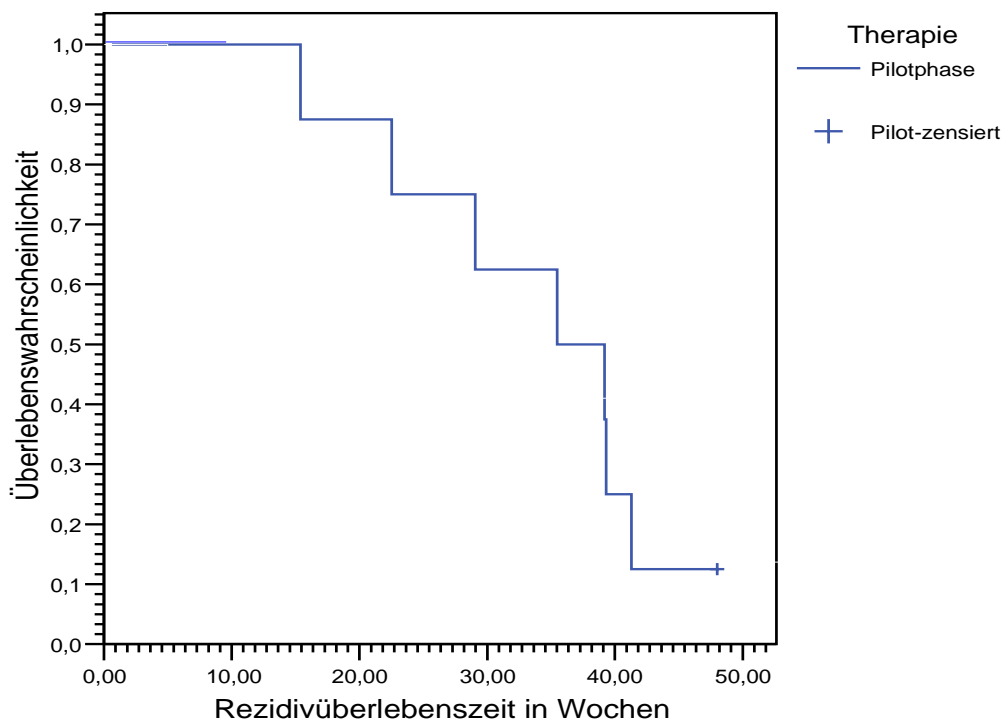


Abbildung 11: Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Kaplan-Meier Methode (Pilotpatienten n=8)

4.1.8 Responsedaten

In der Gruppe der Pilotpatienten konnten vier Patienten (Pat.-Nr.:1, 3, 5, 8) nach einem Zeitraum von 6-11 Wochen in die Kategorie der stabilen Erkrankung (*SD= stable disease*) eingestuft werden. Die erste Evaluation des Ansprechens auf die Therapie wurde nach 6, 7, 8 und 11 Wochen in Form eines Kontroll-MRTs durchgeführt. Unter den Patienten waren sowohl Patienten mit Glioblastoma multiforme als auch mit Pongliomen. Die Dauer des Ansprechens wurde aus der Differenz des Datums des Progresses oder wenn kein Progress eingetreten war, das Datum der letzten Beobachtung oder des Versterbens und dem Datum der MRT-Untersuchung, die zur Diagnose des Ansprechens führte, errechnet. Diese Berechnung ergab bei den vier angesprochenen Patienten einen Zeitraum von 5, 23, 31 und 41 Wochen für die Dauer des besten Ansprechens, der Mittelwert betrug 23 Wochen, der Median 27 Wochen. Wenn dazu noch der Zeitraum bis zur Registrierung des Ansprechens durch MRT-Untersuchung (berechnet wurde dieser Wert durch die Differenz aus dem Datum des Progresses, des Todes bzw. des letzten Beobachtungsdatums und dem Datum der MRT-Untersuchung, die zur Diagnose stable disease führte)

addiert wurde, erhielt man die Dauer der Progressfreiheit von 16, 29, 39 und 48 Wochen, einen Mittelwert von 33 Wochen, einen Median von 34 Wochen.

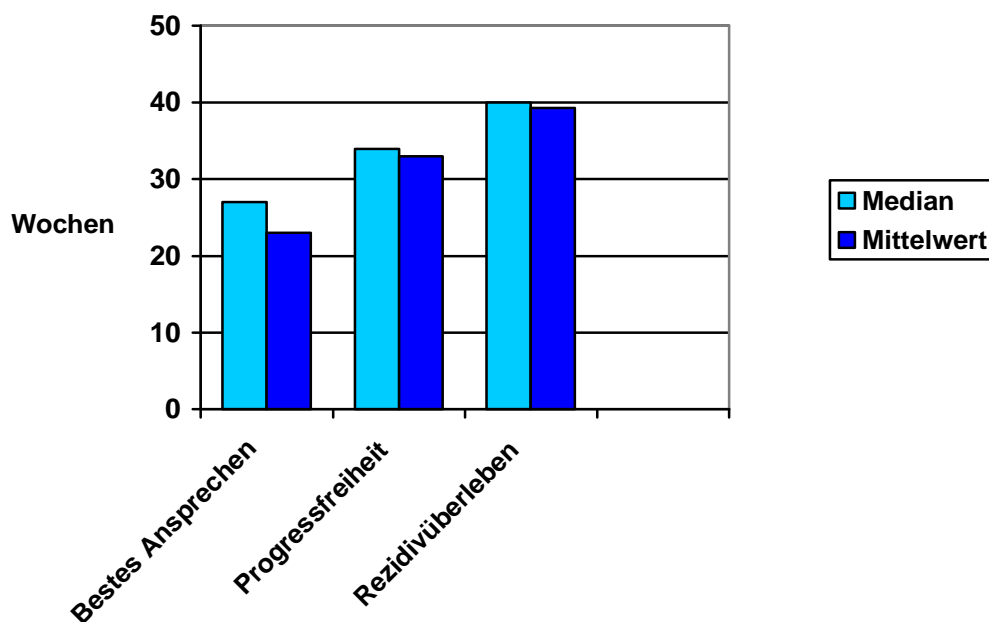


Abbildung 12: Dauer des besten Ansprechens, der Progressfreiheit und des Redivüberlebens der vier Patienten mit SD der Pilotphase

Die Patienten mit progressiven Tumoren (Pat.-Nr. 6, 4, 7, 2) erhielten im Mittel nach 5,25 Wochen das erste Kontroll-MRT, das die fortschreitende Erkrankung diagnostizierte. In folgender Tabelle sind alle beschriebenen Werte für jeden Patienten einzeln zur besseren Übersicht aufgeführt:

Pat. Nr.	Tumor-lokalisierung	Beste Reaktion/Ansprechen	Dauer bis zur Evaluation des Ansprechens (in Wochen)	Dauer des besten Ansprechens (in Wochen)	Dauer der Progressfreiheit (in Wochen)	Dauer der Rezidiv-Periode/ Rezidiv-überlebenszeit (in Wochen)
8	Pons	SD	7	41	48	48
1	Pons	SD	11	5	16	29
3	Kortex	SD	6	23	29	41
5	Kortex	SD	8	31	39	39
6	Kortex	PD	8	0	0	23
4	Kortex	PD	4	0	0	35
7	supratentoriell	PD	2	0	0	15
2	Thalamus	PD	7	0	0	39

Tabelle 8: Daten zum Ansprechen, der Progressfreiheit und Rezidivüberlebenszeit der Pilotpatienten

4.1.9 Toxizität und kumulative Dosis

Keiner der acht Patienten ist aufgrund einer Nebenwirkung der Therapie verstorben. Nach dem ersten Zyklus mit Auswertungen aller acht Patienten traten eine Grad IV-Hämatotoxizität, fünf Grad III-Hämatotoxizitäten, (bestehend aus den Parametern Hb, Leukozyten, Thrombozyten) eine Grad III Stomatitis/ Pharyngitis, eine Grad III Diarrhö und eine Grad III Infektion auf (Tabelle 9). Nach dem ersten Zyklus wurde keine Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizitäten dokumentiert. Ein Patient reagierte auf die erste Doxorubicin-Gabe mit einer akuten allergischen Reaktion Grad III, deshalb wurde ihm vor jedem weiteren Zyklus eine Prämedikation mit Hydrocortison verabreicht, was weitere sieben Gaben ohne allergische Reaktionen ermöglichte. Auch für Patient Nr.1 und 5 wurde aufgrund der Stomatitis Grad II und III sowie der Dermatitis Grad II die Zeit zwischen den Gaben auf sechs Wochen verlängert. Außerdem wurde ihre Doxorubicin-Dosis halbiert. Ein Patient litt nach dem ersten Zyklus an Diarrhö, weswegen die Topotecan-Gaben unterbrochen wurden und dann in geringerer Konzentration einmal täglich fortgeführt wurden.

Nach dem zweiten Zyklus wurden fünf Patienten ausgewertet. Ein Patient entwickelte eine Grad IV-Hämatotoxizität, drei eine Grad III-Hämatotoxizität und bei einem Patienten trat eine Grad III-Infektion auf. Nach einem weiteren, dritten Zyklus wurden nur noch zwei Patienten dokumentiert, die eine Grad III und zwei Grad IV Hämatotoxizitäten aufwiesen. Ein Patient (Nr.8) erhielt nach einer Stomatitis Grad II während des 2. Zyklus seine Gaben Doxorubicin ab dem vierten Zyklus im zweiwöchigen Takt und entwickelte in den nächsten drei Zyklen keine weiteren Nebenwirkungen.

1. Zyklus	Toxizität	n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	8	1	2	3	1	1
	Leukozyten	8	2	1	3	2	0
	Granulozyten	8	2	2	0	0	0
	Thrombozyten	8	5	1	0	2	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	8	4	2	1	1	0
	Übelkeit	8	2	4	2	0	0
	Erbrechen	8	2	5	1	0	0
	Diarrhö	8	5	2	0	1	0
	Hand-Fuß-Syndrom	8	7	0	0	0	0
	Dermatitis, focal	7	5	1	1	0	0
	Infektion	7	3	3	1	1	0
	Linksventrikuläre Herzfunktionsbeeinträchtigung	8	8	0	0	0	0
2. Zyklus		n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	5	1	1	0	2	1
	Leukozyten	5	1	0	1	3	0
	Granulozyten	5	2	0	0	1	0
	Thrombozyten	5	3	1	0	1	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	5	2	1	2	0	0
	Übelkeit	5	4	0	1	0	0
	Erbrechen	5	5	0	0	0	0
	Diarrhö	5	4	1	0	0	0
	Hand-Fuß-Syndrom	5	4	1	0	0	0
	Dermatitis, focal	5	4	1	0	0	0
	Infektion	5	4	0	0	1	0
	Linksventrikuläre Herz- Funktionsbeeinträchtigung	5	5	0	0	0	0
3. Zyklus		n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	2	0	1	0	0	1
	Leukozyten	2	0	0	1	0	1
	Granulozyten	2	1	0	0	0	0
	Thrombozyten	2	0	0	0	1	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	2	0	0	0	0	0
	Übelkeit	2	1	1	0	0	0
	Erbrechen	2	1	1	0	0	0
	Diarrhö	2	0	0	0	0	0
	Hand-Fuß-Syndrom	2	0	0	0	0	0
	Dermatitis, focal	2	0	0	0	0	0
	Infektion	2	0	1	0	0	0
	Linksventrikuläre Herz- funktionsbeeinträchtigung	2	0	0	0	0	0

Tabelle 9: Häufigkeiten der Toxizitätsschweregrade der wichtigsten Nebenwirkungen in drei Zyklen (Pilotphase)

Zusammenfassend entwickelten die Patienten innerhalb von drei Zyklen höhergradige Hämatoxizitäten, Stomatitis, Diarrhö, Infektionen und eine allergische Reaktion.

Eine kardiologische Nebenwirkung trat bei keinem Patienten auf. Auch im Laufe der fortschreitenden Therapie entwickelten sich keine schwereren Nebenwirkungen als die in den ersten drei Zyklen genannten.

Pat.	Kumulative Dosis (mg/m ² KOF)		Toxizität (maximale Toxizität während der Therapie) CTC-NCI Vers. 2.0						Ansprechen
Nr.	Caelyx®	Topotecan	Hämatotoxizität	Stomatitis / Dermatitis	Diarrhö/ Erbrechen	Hand-Fuß Syndrom	Infektion	Kardio-toxizität	
3	210	173	II	0/0	0/0	0	0	0	SD
8	200	73	IV	II/0	0/I	0	I	0	SD
6	120	37	III	II/0	I/0	0	0	0	PD
5	120	71	III	III/0	0/II	0	III	0	SD
1	115	61	IV	I/II	III/I	0	I	0	SD
7	90	23	II	II/I	0/I	I	0	0	PD
4	80	17	II	I/n.i.	0/II	0	I	0	PD
2	40	31	IV	I/0	0/I	0	III	0	PD

Tabelle 10: Aufstellung der kumulativen Dosen der Medikamente und den entwickelten Ausprägungen der Nebenwirkungen der einzelnen Pilotpatienten

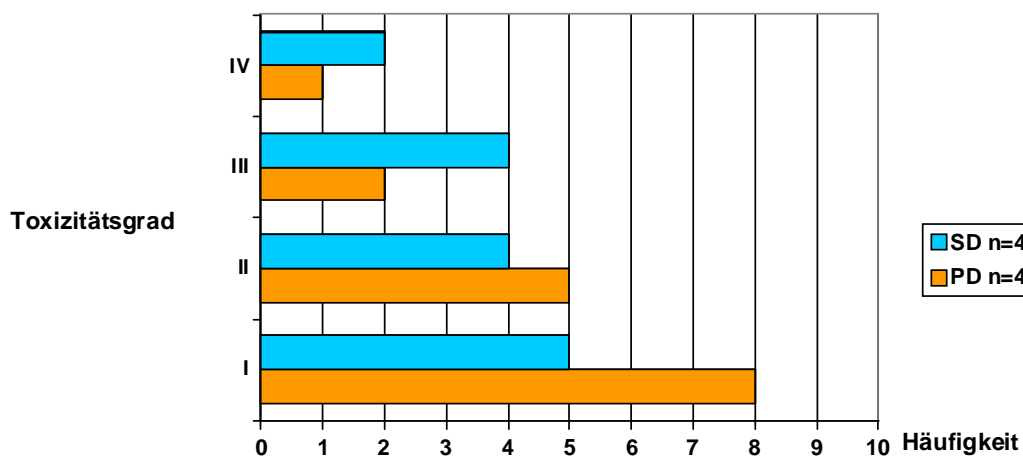


Abbildung 13: Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeiten von SD- und PD-Pilotpatienten

Die Häufigkeit der maximal ausgebildeten Nebenwirkungen im Bereich von Grad III und IV waren in der Patientengruppe mit Ansprechen doppelt so hoch wie in der Gruppe mit progressivem Tumor, wobei die maximal ausgebildeten Nebenwirkungen bei allen vier SD-Patienten auch aus den Auswertungen des dritten Zyklus

stammten, dagegen nur ein Patient der PD-Gruppe über die Dokumentation der Toxizität nach dem dritten Zyklus verfügte.

4.2 Hauptphase

4.2.1 Datencharakteristika

Die Rekrutierung der Patienten der Hauptprotokollphase betrug 19 Monate (März 2004 bis September 2005). In dieser Zeit wurden 16 Patienten (n=16) von deutschen Behandlungszentren gemeldet. 2/16 haben trotz Meldung keine Therapie erhalten: Bei einem Patienten (*Pat.-Nr.22*) wurde sich kurzfristig durch die Eltern gegen die Therapie mit Doxorubicin und für eine Immuntherapie entschieden. Der andere Patient (*Pat.-Nr.23*) konnte aufgrund seines schlechten Zustandes durch rasches Fortschreiten seines Tumors nicht nach dem Protokoll behandelt werden. Zu Vergleichszwecken wurden von den beiden Patienten die Gesamtüberlebensdaten, Histologie, Geschlecht und Tumorage in den folgenden Ausführungen aufgeführt. Folglich wurden 14 Patienten nach HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll behandelt, dokumentiert und ausgewertet.

4.2.2 Patientencharakteristika

In der Hauptprotokollphase (n=16) waren von den 14 behandelten Patienten (n*=14) sechs weiblich (n=6) und acht männlich (n=8). Somit ergab sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1,3 (Mädchen:Jungen). Der Mittelwert des Alters lag am Anfang der Rezidivtherapie bei 12,6 Jahren und sein Median bei 11,95 Jahren. Die Mädchen hatten einen Altersmittelwert von 13,74 Jahren, die Jungen von 11,75 Jahren. Der älteste Patient war 17,35 und der jüngste 7,56 Jahre alt, beide waren männlich. Es ergab sich eine Altersspannweite von 9,79 Jahren.

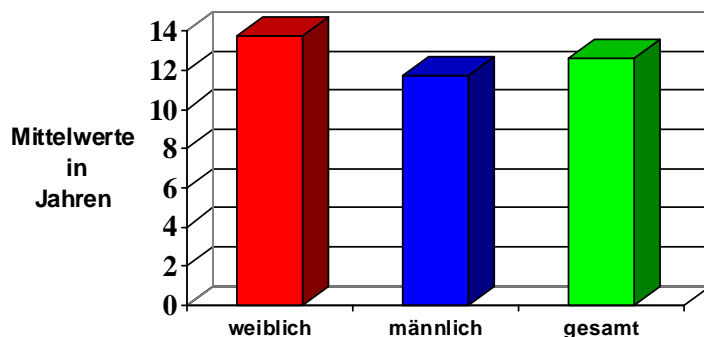


Abbildung 14: Vergleich des mittleren Alters der Mädchen -, Jungen- und Gesamtgruppe der Hauptphase

Betrachtet man *beide Gruppen* zusammen, da die Einschlusskriterien für Pilot- und Hauptphase ($n_{\text{pilot}}=8$; $n^*=14$; $n_{\text{gesamt}}=22$) identisch waren, beläuft sich der Mädchenanteil auf zwölf und der Anteil der Jungen auf zehn Patienten. Das Geschlechterverhältnis war dann 1,2:1 (Mädchen:Jungen). Der Mittelwert lag bei 12,33 Jahren und der Median bei 11,8 Jahren. Der Mittelwert der zwölf Mädchen betrug 13,21 Jahre und ihr Median 13,62 Jahre, der Mittelwert der zehn Jungen lag bei 11,26 Jahren und ihr Median bei 11,5 Jahren. Der älteste Patient war 17,35 Jahre alt, der jüngste war 5,65 Jahre alt, beide weiblich. Dies ergab eine Altersspannweite von 11,73 Jahren.

Die Mädchen waren sowohl in den Einzelerhebungen als auch bei der Gesamtberechnung im Mittel etwas älter (ca. 1,66 Jahre). Die Mädchen näherten sich genauso wie die Jungen dem zugehörigem Median an.

Ähnlich ist sowohl in der Mädchen- als auch in der Jungengruppe die Verteilung des Alters bei Tumorrezidiv; hierzu wurde das Alter bei Rezidivtherapiebeginn verwendet. Auffallend jedoch war, dass sich das Auftreten des Rezidivs nicht gleichmäßig auf das Alter der Patienten verteilte, sondern sich in drei verschiedenen Altersbereichen mit dazwischen liegenden Lücken von zwei bis drei Jahren häufte.

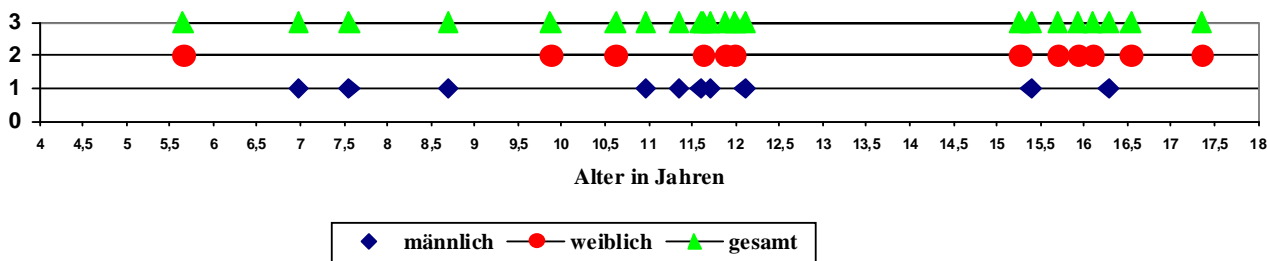


Abbildung 15: Altersverteilung bei Rezidiv der Gesamtpopulation ($n = 22$; Pilot- und Hauptphase)

4.2.3. Histologie und Frontlinetherapie

Die Hirntumorerkrankungen wurden mit Ausnahme von zwei Patienten als rezidivierende Erstmalignome bezeichnet. Bei den Patienten, deren Hirntumor biopsiert werden konnte, wurden die histologischen Identitäten definiert. Sieben Tumorbiopsien wurden als Anaplastisches Astrozytom WHO¹III ($n=7$), zwei als Glioblastom multiforme WHO¹IV ($n=2$), eine als Anaplastisches Mischgliom ($n=1$) und eine als Anaplastisches Gangliom WHO¹III ($n=1$) eingestuft. Die *Frontlinetherapien* erfolgten bis auf einen Patienten nach den HIT-GBM-Protokollen:

Hauptpat.- Nr.	TUMORHISTOLOGIE	FRONTLINETHERAPIE
9.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	Castagner& Kalifa S FOP-HGG
10.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-C
11.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
12.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
13.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
14.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
15.	Anaplast. Astrozytom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
16.	Glioblastom multiforme WHO ⁹ V	HIT-GBM-C
17.	Glioblastom multiforme WHO ⁹ V	HIT-GBM-D
18.	Keine Biopsie	HIT-GBM-C
19.	Keine Biopsie	HIT-GBM-D
20.	Keine Biopsie	HIT-GBM-D
21.	Anaplast. Mischgliom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
22.	Anaplast. Gangliom WHO ⁹ III	HIT-GBM-D
23.	Keine Biopsie	HIT-GBM-D
24.	Keine Biopsie	HIT-GBM-D

Tabelle 11: Tumorhistologie und Frontlinetherapie der Hauptphasepatienten

- gelb unterlegt: keine Therapie;

- blaue Schrift: Pat. mit Ansprechen.

4.2.4 Lokalisation

In der Hauptprotokollgruppe (n=16) ergaben die Tumorlokalisationsangaben: Pons (n=7), Cortex (n=2), Cortex+ BSG (Basalganglien) (n=1), Rückenmark (n=2), Frontallappen (n=1), Hirnstamm (n=1), Thalamus+ BSG (n=1), lateraler Ventrikel (n=1). Die nicht biopsierten Tumoren waren ausnahmslos in der Pons lokalisiert.

Patient Nr.	Alter während Therapie (Jahre)	Geschlecht	Histologie	WHO Grad	Tumorlage
9	9.9	f	Anaplastisches Astrozytom	III	Spinalkanal
10	15.3	m	Anaplastisches Astrozytom	III	Lateraler Ventrikel
11	12.1 nach 4 Gaben OSAG	m	Anaplastisches Astrozytom	III	Thalamus+ BSG
13	7.6	m	Anaplastisches Astrozytom	III	Hirnstamm NOS
14	17.4	f	Anaplastisches Astrozytom	III	Spinalkanal
15	15.4 Tonisch zerebraler Anfall	f	Anaplastisches Astrozytom	III	Frontallappen
16	16.3	m	Glioblastom multiforme	IV	Kortex
17	16.1	f	Glioblastom multiforme	IV	Kortex
21	11.0	m	Anaplastisches gemischtes Gliom	III	Kortex + BSG
12	11.9	f	Anaplastisches Astrozytom	III	Pons
18	12.0	f	unbekannt	n.b.	Pons
20	11.4	m	unbekannt	n.b.	Pons
24	11.6 Allergische Reaktion	m	unbekannt	n.b.	Pons
19	8,7 Nach 2 Gaben OSAG	m	unbekannt	n.b.	Pons
23	Keine Therapie zu schlechter Zustand wegen Progress	m	unbekannt	n.b.	Pons
22	Keine Therapie Wahl: Immuntherapie	f	Anaplastisches Gangliogliom	III	Temporallappen

Tabelle 12: Übersichtstabelle mit den wichtigsten Daten zu den Hauptphasenpatienten und deren Tumoren;
- n.b. = nicht biopsiert;
- blau unterlegte Zahlen = Patienten mit Therapieansprechen;
- hellgelb unterlegte Zeilen = keine Therapie

4.2.5 Metastasen

Die Hauptprotokollphase rekrutierte keine Patienten mit einer metastasierten Erkrankung.

4.2.6 Therapie

Die Hauptprotokollphase (14/14 Patienten) nahm einen Zeitraum von im Mittel 10,07 Wochen der 14 auswertbaren Patienten ein. Wenn man die Patienten (Pat.-Nr.: 15, 24) mit jeweils einem Tag Therapie mit einem Anteil von 0,14 Wochen (zuvor mit 0 vollendeten Wochen berechnet) berücksichtigt, hätte der Mittelwert der Rezidivtherapiedauer 10,09 Wochen betragen. Der Median läge bei 6 Wochen (Wertebereich von 0,14-36 Wochen).

Der Mittelwert der Patienten mit Ansprechen auf die Therapie (Pat.-Nr.: 9, 12, 13, 16= 4/4) lag bei 24,5 Wochen, der Median bei 23 Wochen (Wertebereich von 16-36 Wochen). Der Mittelwert der Patienten mit progressiven Verhältnissen (Pat.-Nr.: 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24= 10/10) betrug 4,3 Wochen, der Median 4,5 Wochen (Wertebereich von 0,14-10 Wochen).

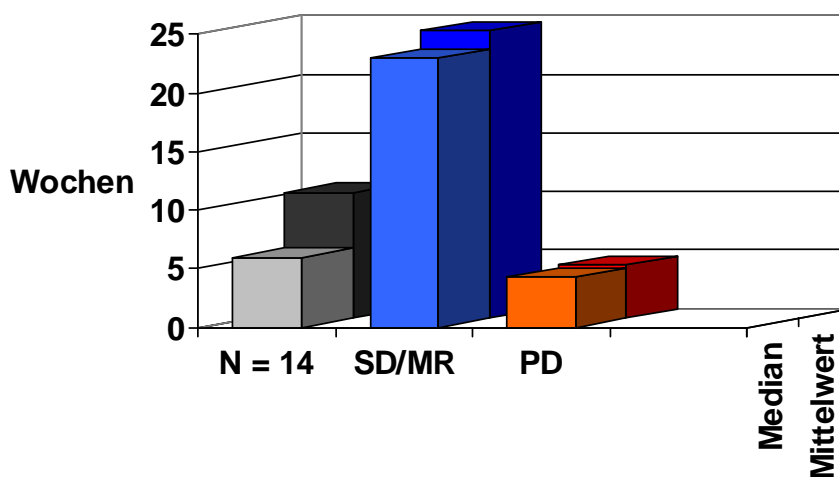


Abbildung 16: Therapiedauer aller Hauptprotokollpatienten (n = 14, SD/MR = 4, PD = 10)

Für 13 von 14 Hauptprotokollpatienten lag der Mittelwert der maximalen Einzeldosis an pegyliertem Doxorubicin bei 15,9 mg/m² KOF, der Median bei 15 mg/m² KOF. Die kumulative Dosis an pegyliertem Doxorubicin erreichte einen Mittelwert von 80,1 mg/m² KOF, der Median betrug 30 mg/m² KOF (Wertebereich von 10-400 mg/m² KOF). Der Grund für die Berechnung von nur 13 Patientendaten war das Fehlen der Daten von Patient Nr. 19, die der Studienzentrale nicht mitgeteilt worden waren. Die Werte der maximalen Einzeldosis an Topotecan lagen für 11 von 14 Patienten im Bereich von 0,25-0,30 mg/m² KOF/2x täglich. Der Mittelwert der kumulativen Dosis betrug für 10 von 14 Patienten 35,71 mg/m² KOF, der Median 29,5 mg/m² KOF (Wertebereich von 8-103 mg/m² KOF). In den Berechnungen für Topotecan konnten 3 bzw. 4 Patienten nicht mit berücksichtigt werden, da bei Patient Nr. 15 keine kumulative Topotecandosis bekannt war, Pat.-Nr. 16 kein Topotecan erhalten hat,

Pat.-Nr. 19 keine Angaben gemacht wurden und bei Pat.-Nr. 24 aufgrund der allergischen Reaktion bei Doxorubicingabe die Therapie sofort abgebrochen wurde.

Unter den Patienten mit Ansprechen (Pat.-Nr.: 9, 12, 13, 16= 4/4) lag der Mittelwert der maximalen Einzeldosis an pegyliertem Doxorubicin bei 23,3 mg/m² KOF, der Median 19,5 mg/m² KOF. Der Mittelwert der kumulativen Dosis betrug 192,5 mg/m² KOF, der Median 140 mg/m² KOF (Wertebereich von 90-400 mg/m² KOF). Der Mittelwert der kumulativen Dosis von Topotecan erreichte bei $\frac{3}{4}$ Patienten, da Patient Nr.: 16 kein Topotecan erhalten hat, einen Wert von 63,7 mg/m² KOF, einen Median von 53 mg/m² KOF. Hätte man Pat.-Nr.: 16 mit 0 mg/m² KOF Topotecan in die Berechnung mit einfließen lassen (4/4 angesprochenen Patienten), erhielte man folgende Werte: Mittelwert 47,75 mg/m² KOF; Median 44 mg/m² KOF (Wertebereich von 0 bzw. 35-103 mg/m² KOF).

Die Patienten mit progressivem Tumor (Pat.-Nr.: 10, 11, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24= 9/10) erreichten einen Mittelwert der maximalen Einzeldosis an pegyliertem Doxorubicin von 12,6 mg/m² KOF, einen Median von 14 mg/m². Die kumulative Dosis lag bei 30,1 mg/m² KOF, der Median bei 30 mg/m² KOF. Der Mittelwert der kumulativen Topotecan-Dosis lag bei 7/10 Patienten (Pat.-Nr.: 10, 11, 14, 17, 18, 20, 21) bei 23,73 mg/m² KOF, der Median bei 18 mg/m² KOF (Wertebereich von 8-45 mg/m² KOF).

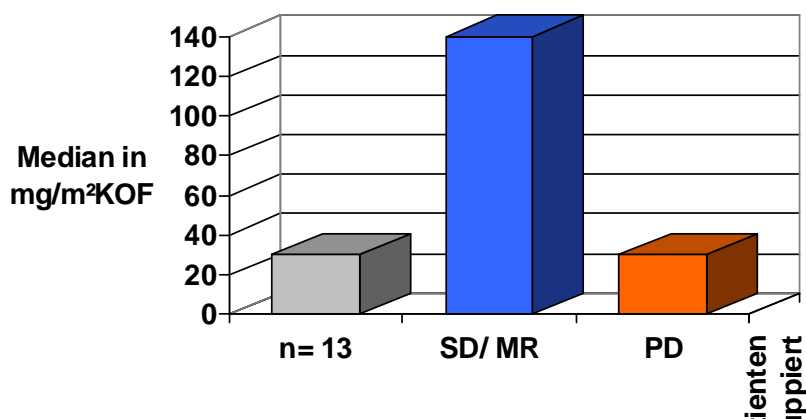


Abbildung 17: Kumulative Dosis an pegyliertem Doxorubicin (Hauptphase)

PATIENT Nr.	CAELYX®		TOPOTECAN		DAUER DER REZIDIVTHERAPIE	
	Maximale Einzel-dosis (mg/m ² alle 2 Wochen)	Kumulative Dosis (mg/ m ² KOF)	Maximale Einzel-Dosis (mg/m ² KOF /2xtägl.)	Kumulative Dosis (mg/m ² KOF)	Doxorubicin-Gaben	Wochen
9	20	180	0,30	103	11	22
10	10	30	0,28	24	3	6
11	15	60	0,36	40	4	8
12	15	90	0,25	35	6	24
13	18	100	0,30	53	9	16
14	10	10	0,30	16	1	5
15	15	15	0,29	n.b.	1	0 bzw. 0,14
16	40**	400	0	0	10	36
17	10	30	0,29	15,12	3	6
18	14	56	0,34	45	4	10
19	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	2	2
20	15	25	0,27	8	2	2
21	10	30	0,33	18	3	4
24	15	Allergische Reaktion nach 1. Gabe Therapieabbruch			1	0 bzw. 0,14

Tabelle 13: Maximale und kumulative Dosen der Medikamente und Rezidivtherapiedauer der Hauptphasepatienten
- farbig unterlegt = Patienten mit Therapieansprechen

4.2.7 Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit der Hauptphase belief sich auf einen Zeitraum zwischen 31-362 Wochen, der Mittelwert dieser 14 Zeiträume betrug 101 Wochen (ca. 1,9 Jahre), der Median 63 Wochen (ca. 1,2 Jahre). Die Patienten Nr.: 9, 12, 13, 16 erreichten eine Gesamtüberlebenszeit zwischen 54 und 362 Wochen, der Mittelwert betrug 159,8 Wochen (ca. 3,1 Jahre), der Median 111,5 Wochen (ca. 2,14 Jahre). Die Patienten Nr. 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24 wiesen eine Gesamtüberlebenszeit zwischen 31 und 121 Wochen auf, der Mittelwert lag bei 80,1 Wochen (ca. 1,5 Jahren), der Median bei 60 Wochen (ca. 1,15 Jahre). In der folgenden Abbildung 18 wurde die Gesamtüberlebenszeit der nicht therapierten Patienten Nr.: 22, 23, wie unter 4.2.1 angesprochen, zum Vergleich mit aufgeführt.

Die Rezidivüberlebenszeit wurde durch die Differenz aus dem Datum der letzten Beobachtung bzw. des Sterbedatums und des Datums der ersten Doxorubicin-Gabe berechnet. Bei den Patienten Nr.10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21 stellt ihr Versterben das Ende des Überlebenszeitraumes dar. Die Patienten Nr. 9, 11, 16, 19 lebten am letzten Beobachtungsdatum, somit sind ihre Gesamt- und Rezidivüberlebensdaten durch das Ende der Beobachtung, nicht durch ein Versterben limitiert. Da Patient Nr. 24 eine allergische Reaktion bei Erstgabe erlitt, weswegen die Therapie abgebrochen wurde, konnte seine Rezidivüberlebenszeit mit nur 0,57 Wochen angegeben werden, weitere Daten über diesen Patienten fehlten.

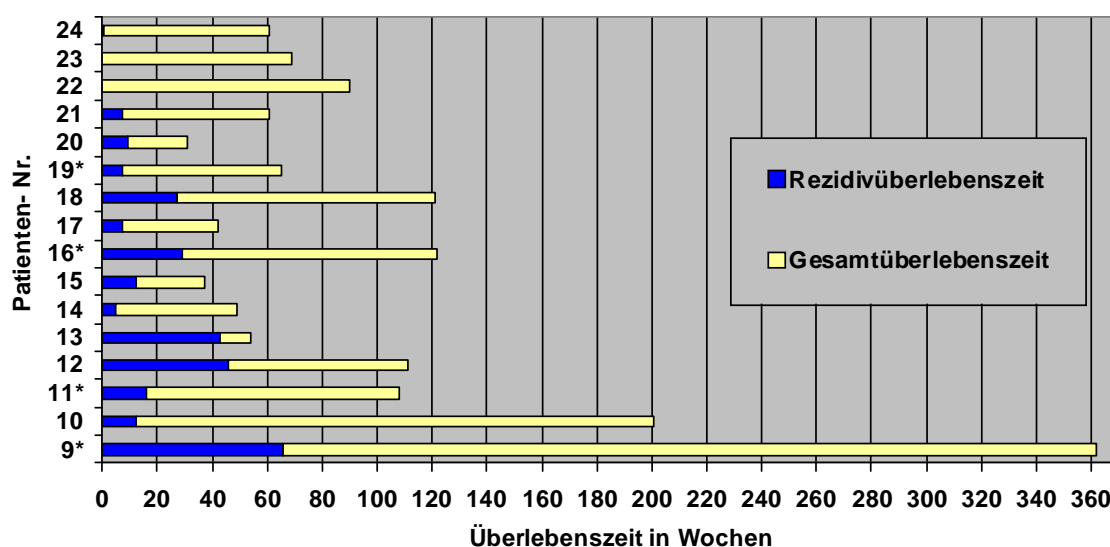


Abbildung 18: Gesamtüberlebenszeit der Hauptphasepatienten bestehend aus Frontline- und Rezidivtherapieüberlebenszeit
*Patient lebt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung

Die Rezidivüberlebenszeit der auswertbaren 14 Patienten erstreckte sich von 0,57 bis 66 Wochen, erreichte einen Mittelwert von 22,53 Wochen, einen Median von 12,18 Wochen, wobei die Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie ein Rezidivüberlebenszeitraum von zwischen 29 bis 66 Wochen aufwiesen, der Mittelwert dieses Zeitraums 47,75 Wochen betrug, der Median 44,5 Wochen erreichte. Der Mittelwert und der Median dieser vier Patienten (Nr.: 9, 11, 12, 16) näherten sich an. Die Patienten mit progredienter Erkrankung lagen zwischen 0,57 bis 29 Wochen Rezidivüberlebenszeit, hatten einen Mittelwert von 11,33 Wochen und einen Median von 9 Wochen.

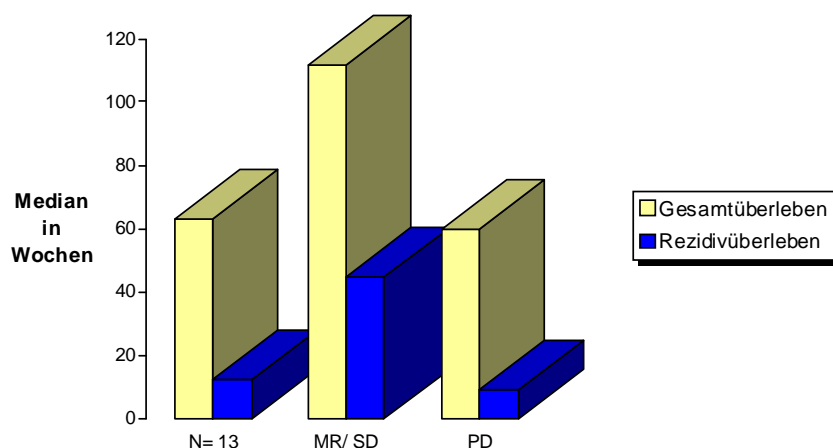


Abbildung 19: Medianwerte des Gesamt- bzw. Rezidivüberlebens der Hauptphasepatienten

Die Patienten, die eine Rezidivüberlebenszeit von mindestens 43 Wochen erreichten (Pat.-Nr.: 9, 12, 13), hatten gleichzeitig eine kumulative Doxorubicin-Dosis von mindestens 90 mg/ m² erhalten und waren alle nicht Älter als 11,9 Jahre zu Beginn der Rezidivtherapie. Die Tumoren dieser Patienten (Pat.-Nr.: 9, 12, 13) waren alle histologisch als anaplastisches Astrozytome WHO III definiert worden. Ihre Lokalisation unterschied sich mit Rückenmark, Hirnstamm und Pons deutlich voneinander. Unter diesen drei Patienten waren zwei weiblich, einer männlich. Die Gruppe der Patienten, die über 15 Jahre bei Rezidivtherapiebeginn waren (Pat.-Nr.: 10, 14, 15, 17), erreichten nicht mehr als 13 Wochen Überlebenszeit nach dem Auftreten des Rezidivs. Mit Ausnahme des Patienten (Pat.-Nr.: 16, 16,3 Jahre), der mit 400 mg/ m² kumulativer Dosis dokumentiert wurde und 26 Wochen an Rezidivüberlebenszeit erreichte. Er hatte im Gegensatz zu den anderen Hauptprotokollpatienten alle vier Wochen nur eine Doxorubicin-Dosis von 40 mg/m² erhalten, folglich keine Kombination mit Topotecan und kein Zweiwochentakt der Zyklen. (Somit war seine Rezidivüberlebenszeit schlechter als die der anderen Patienten mit einer kumulativen Dosis von mindestens 90 mg/m² und dem Alter unter 11,9 Jahren, aber besser als die der Patientengruppe der über 15 Jährigen). Die Patienten mit den Zweitmalignomen (Pat.-Nr.: 10, 16) hatten eine Rezidivüberlebenszeit von 13 Wochen und 36 Wochen.

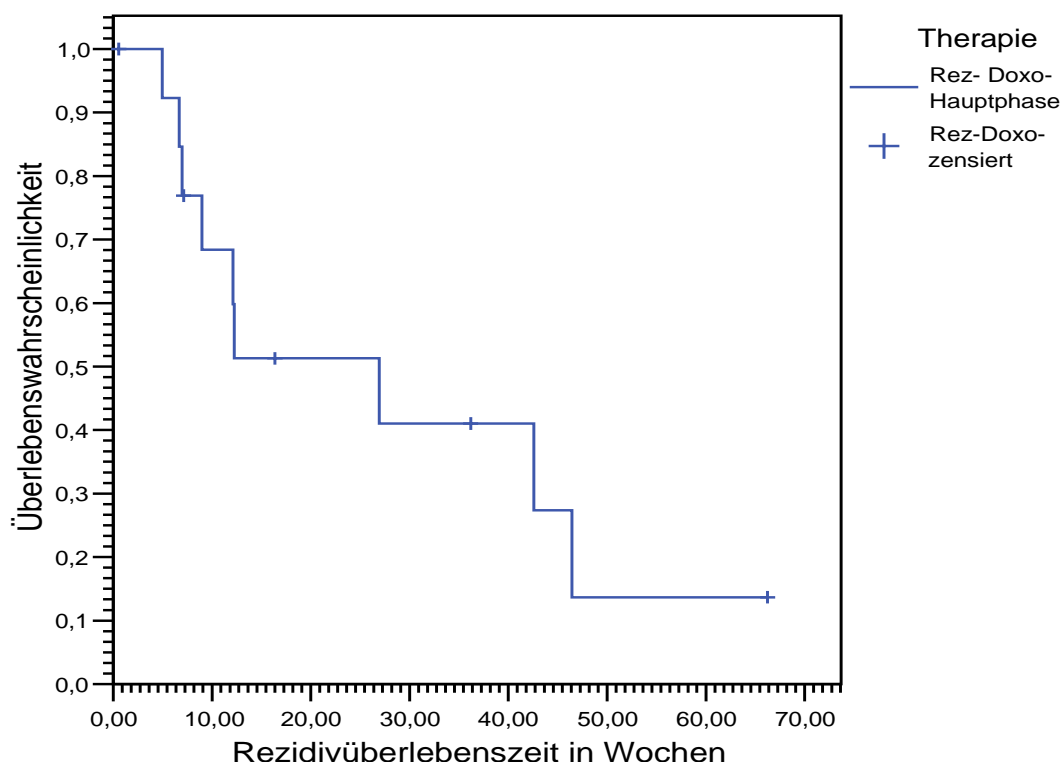


Abbildung 20: Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Kaplan-Meier Methode (Hauptphasepatienten n=14)

Die 6 Monate- bzw. Halbjahresüberlebenswahrscheinlichkeit der Hauptphasepatienten lag bei 51%, die 1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 12%. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 28 Wochen. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % erreichten die Patienten eine Überlebenszeit von 46,4 Wochen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 75% von 9 Wochen. Fünf Patienten lebten zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung und wurden demnach zensiert.

4.2.8 Responsdaten

Ein Ansprechen auf die Therapie konnte bei 3 von 4 Patienten (Pat.-Nr.:9, 12) nach fünf Wochen anhand des Kontroll-MRT eruiert werden. Bei Patient Nr. 16 war dieses Datum unbekannt. Bei zwei von vier der Patienten mit Ansprechen konnten über die Bezeichnung der stabilen Erkrankung hinaus eine „minimal response“ festgestellt werden (Pat.-Nr.: 12, 13). Unter diesen vier Patienten waren vier verschiedene Tumorlokalisationen zu finden: Hirnstamm, Pons, Spinalkanal und Kortex. Die Dauer des besten Ansprechens, die die Zeit zwischen dem Datum der Evaluation des Ansprechens und Datum des Progresses bzw. des Endes des Beobachtungszeitraums

mes beschrieb, belief sich zwischen 5 bis 61 Wochen. Der Mittelwert betrug 26 Wochen, der Median 12 Wochen. Bei Patient Nr. 16 war auch diese Angabe unbekannt. Mit der Dauer der Progressfreiheit wurde die Zeit von Anfang der Therapie bis zum Progressdatum bzw. Ende der Beobachtung erläutert. Diese betrug für die vier Patienten im Mittel 30,5 Wochen (Wertebereich zwischen 10-66 Wochen), der Median lag bei 23 Wochen.

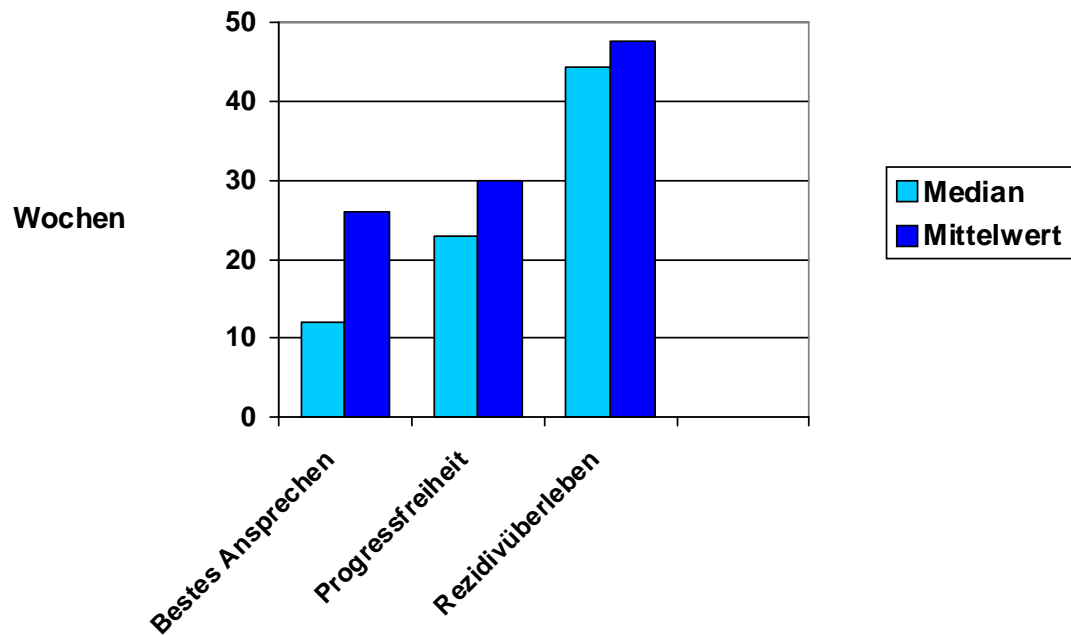


Abbildung 21: Dauer des besten Ansprechen, Progressfreiheit und Rezidivüberlebens der vier Patienten mit SD der Hauptphase

In der Gruppe der acht auswertbaren, nicht auf die Therapie angesprochenen Patienten wurden bei 7/8 Patienten die ersten Kontroll-MRTs im Mittel nach 4,9 Wochen durchgeführt und somit das nicht Ansprechen bzw. der weitere Progress dokumentiert. Pat.-Nr. 15 erhielt kein Kontroll-MRT.

Pat.-Nr.	Tumor-lokalisierung	Beste Reaktion / Ansprechen	Dauer bis zur Evaluation des Ansprechens	Dauer des besten Ansprechens	Dauer der Progressfreiheit	Rezidiv-Überlebenszeit
Nr.			In Wochen	in Wochen	In Wochen	in Wochen
13	Hirnstamm	MR/ SD	5	12	17	43
12	Pons	MR/ SD	5	5	10	46
9*	Spinalkanal	SD	5	61	>66	> 66
16*	Kortex	SD	unbekannt	unbekannt	29	36
10	Lat. Ventricel	PD	6	0	0	12
11*	Thalamus+BSG	PD	8	0	0	16
14	Spinalkanal	PD	5	0	0	5
15	Kortex	PD	0	0	0	12
17	Kortex	PD	6	0	0	7
18	Pons	PD	5	0	0	27
19*	Pons	PD	unbekannt	unbekannt	0	7
20	Pons	PD	3	0	0	9
21	Kortex +BSG	PD	4	0	0	7
24	Pons	Allergische Reaktion nach 1.Gabe: Therapieabbruch				

Tabelle 14: Daten zum Ansprechen, der Progressfreiheit und Rezidivüberlebenszeit der Hauptphasepatienten, *Patient lebt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung

4.2.9 Toxizität und kumulative Dosis

Keiner der 14 behandelten Patienten ist aufgrund der Therapie verstorben. Ein Patient (Nr.: 24) reagierte allergisch auf die 1. Doxorubicin-Gabe und erhielt keine weiteren Gaben bzw. keine weitere Toxizitätsbeurteilung. Der Patient (Nr. 19) hat zwar zwei Gaben Doxorubicin erhalten, aber weitere Angaben, außer die Begründung des Therapieabbruchs wegen des fortschreitenden Progresses und des Heilversuches mit OSAG (Theraloc® = rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen den menschlichen Rezeptor für EGF= *endothelial growth factor*), fehlen. Auch von den Patienten Nr.14 und Nr. 21 fehlten die Angaben über die Toxizitäten. Ein Zyklus betraf bisher immer die Doxorubicin-Gabe plus die Zeit bis zur nächsten Gabe (Pilotphase vier Wochen, Hauptphase zwei Wochen), bei der Beurteilung der Toxizität bestand ein Zyklus immer aus drei Gaben, folglich betrug der Beurteilungszeitraum ungefähr sechs Wochen.

Von den 14 Patienten konnten 10 Beurteilungen über die Toxizität während des 1. Zyklus ausgewertet werden. Der Patient Nr. 15 erlitt am Tag nach der ersten Gabe einen zerebralen Anfall mit Verdämmerung für mehrere Stunden, die Therapie mit Doxorubicin und Topotecan wurde deshalb abgebrochen. Innerhalb der vier darauf folgenden Wochen entwickelte dieser Patient bis auf eine Grad I Hämatotoxizität keine weiteren Nebenwirkungen.

Eine Grad IV, 2 Grad III-Hämatotoxizitäten wurden dokumentiert, ansonsten keine Grad III oder IV Nebenwirkungen. Bei jeweils drei Patienten traten Grad II- schweres Erbrechen und Durchfall auf. Eine kardiale Nebenwirkung wurde nicht diagnostiziert (0/9 beurteilten Patienten).

Nach dem 2. Zyklus bzw. weiteren drei Gaben, ungefähr nach 12 Wochen, konnten sechs Patienten in Bezug auf ihre Nebenwirkungen ausgewertet werden. Hier trat zweimal eine Hämatotoxizität Grad IV auf, einmal Grad III. Außerdem entwickelte ein Patient eine Grad III schwere Infektion. Von Grad II schweren Nebenwirkungen wurden aus allen Bereichen berichtet, besonders hervorzuheben sind das Erbrechen (n= 3), die Diarrhö (n=1), das Hand-Fuß-Syndrom (n= 2) und die Dermatitis (n=1). Eine Grad II Kardiotoxizität trat ebenfalls auf.

Nach dem 3. Zyklus, weiteren drei Dosen und ca. 18 Wochen Therapie, wurden noch drei Patienten beurteilt. Es traten eine Grad IV Hämatotoxizität, zwei Grad III Nebenwirkungen, eine Grad II Stomatitis und eine Grad II Dermatitis auf. Eine Kardiotoxizität entwickelten die drei Patienten nicht.

1. Zyklus	Toxizität	n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	10	2	4	3	1	0
	Leukozyten	10	2	3	4	0	1
	Granulozyten	10	2	2	2	1	1
	Thrombozyten	10	5	2	2	1	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	10	7	2	1	0	0
	Übelkeit	10	6	3	1	0	0
	Erbrechen	10	6	1	3	0	0
	Diarrhö	10	6	1	3	0	0
	Hand-Fuß-Syndrom	10	8	2	0	0	0
	Dermatitis, focal	10	10	0	0	0	0
	Infektion	10	8	2	0	0	0
	Linksventrikuläre Herz- funktionsbeeinträchtigung	9	9	0	0	0	0
2. Zyklus		n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	6	3	0	2	0	1
	Leukozyten	6	1	2	2	1	1
	Granulozyten	6	2	1	1	0	1
	Thrombozyten	6	4	0	1	1	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	6	3	2	1	0	0
	Übelkeit	6	1	4	1	0	0
	Erbrechen	6	2	1	3	0	0
	Diarrhö	6	4	1	1	0	0
	Hand-Fuß-Syndrom	6	3	1	2	0	0
	Dermatitis, focal	6	2	3	1	0	0
	Infektion	6	4	0	1	1	0
	Linksventrikuläre Herz- funktionsbeeinträchtigung	5	4	0	1	0	0
3. Zyklus		n	0°	I°	II°	III°	IV°
	Hämoglobin	3	0	1	1	0	1
	Leukozyten	3	0	0	2	1	0
	Granulozyten	3	0	0	1	1	0
	Thrombozyten	3	2	1	0	0	0
	Stomatitis/ Pharyngitis	3	2	0	1	0	0
	Übelkeit	3	1	2	0	0	0
	Erbrechen	3	2	0	1	0	0
	Diarrhö	3	3	0	0	0	0
	Hand-Fuß-Syndrom	3	1	2	0	0	0
	Dermatitis, fokal	3	1	1	1	0	0
	Infektion	3	3	0	0	0	0
	Linksventrikuläre Herz- funktionsbeeinträchtigung	2	2	0	0	0	0

Tabelle 15: Häufigkeiten der Toxizitätsschweregrade der wichtigsten Nebenwirkungen in drei Zyklen (Hauptphase)

Patient Nr.	Kumulative Dosis (mg/m ² KOF)		Toxizität (maximale Toxizität während der Therapie) CTC-NCI Vers. 2.0						Ansprechen
	Caelyx ®	Topo- tecan	Hämato- toxizität	Stomatitis/ Dermatitis	Diarrhö/ Erbrechen	Hand- Fuß- Syndro- m	Infektion	Kardio- Toxizität	
9	180	103	II	II/I	0/II	I	0	0	SD
13	100	53	IV	0/I	0/0	I	0	n.i.	MR/SD
12	90	35	n.i.	I/I	n.i./II	II	III	II	MR/SD
11	60	40	II	0/II	II/I	II	0	0	PD
18	55	45	IV	II/0	I/II	I	II	0	PD
20	25	8	IV	0/0	0/0	0	0	0	PD
16	400	0	III	0/II	0/I	I	I	0	SD

Tabelle 16: Aufstellung der kumulativen Dosen der Medikamente und den entwickelten Ausprägungen der Nebenwirkungen der einzelnen Hauptphasepatienten

Die Patienten mit den höheren kumulativen Dosen entwickelten nicht mehr Nebenwirkungen als die restlichen Patienten. Als wichtige Nebenwirkung des Doxorubicins ist die kardiale Toxizität Grad II bei Patient Nr. 12 zu nennen, was keine Therapie-modifikation bzw. keinen Abbruch nach sich zog (Perikarderguß 3 mm, rückläufig im Verlauf). Die dem Topotecan zugeschriebene Nebenwirkung Diarrhö tauchte bei den Patienten, die ansprachen, demnach länger therapiert wurden und somit eine höhere kumulative Dosis erreichten, gar nicht auf.

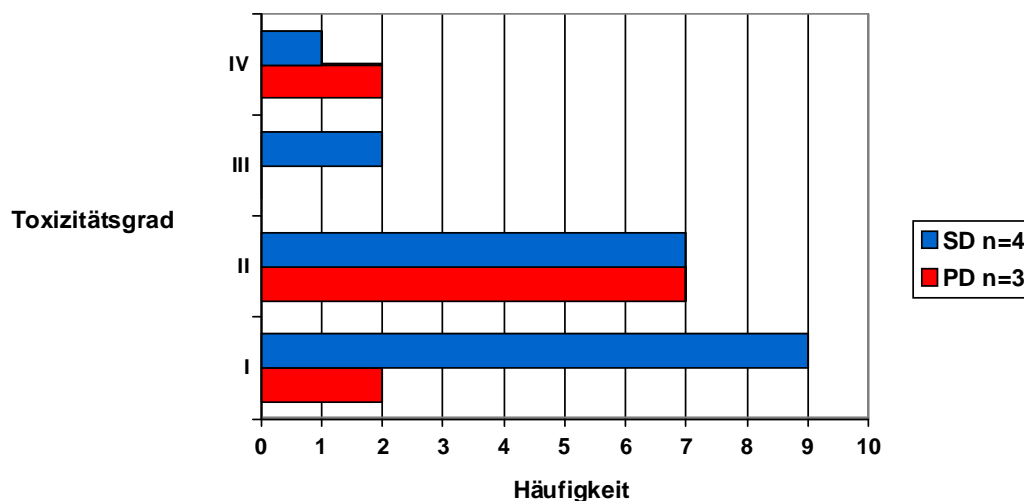


Abbildung 22: Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeiten von SD- und PD-Hauptphasepatienten

Die Häufigkeit der Grad I Nebenwirkung war in der SD-Gruppe höher, in den höhergradigen Toxizitäten war das Verhältnis ausgeglichen mit zwei Grad III und einem Grad IV Toxizitäten in der SD-Gruppe und keiner Grad III bzw. zwei Grad IV

Toxizitäten in der PD-Gruppe. In der PD- Gruppe lagen nur drei Auswertungsbögen über die Nebenwirkungen vor.

4.3 Vergleich Pilot- und Hauptphase

4.3.1 Tumorlokalisation und Tumorhistologie der Patienten mit Ansprechen im Vergleich

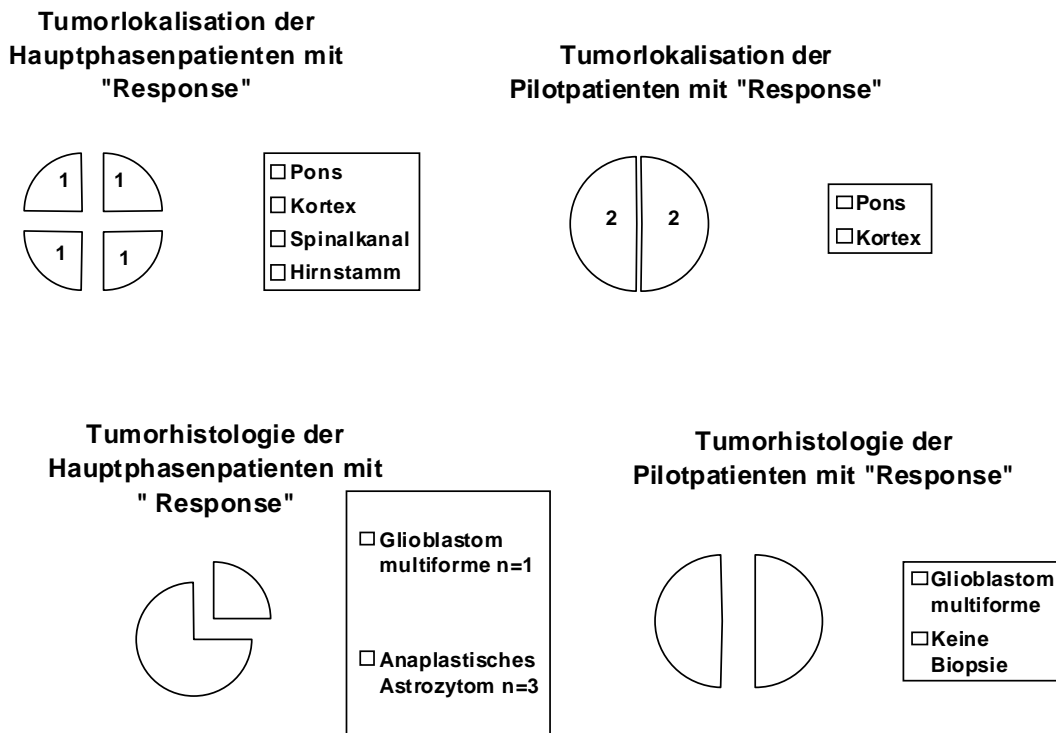


Abbildung 23: Grafische Darstellung der Tumorlokalisation und Tumorhistologie im Vergleich

Die Tumorlokalisation war bei den Patienten der Hauptprotokollphase mit vier unterschiedlichen Orten der Tumorage breiter gefächert als in der Pilotphase. Die Tumoren der Hauptprotokollpatienten konnten alle biopsiert werden und wurden zu 75% als anaplastische Astrozytome bezeichnet, ein Patient hatte ein Glioblastom multiforme. Von den Pilotpatienten konnten nur die Hälfte biopsiert werden, die beide an einem Glioblastom multiforme litten.

4.3.2 Response

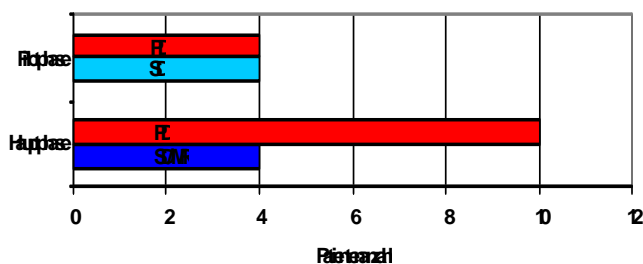


Abbildung 24: Vergleich der SD- und PD- Verteilungen in Pilot- und Hauptphase

In der Pilotphase sprachen vier Patienten von acht gemeldeten auf die Therapie mit stabilen Erkrankung (SD) an (= 50%). Die Hauptprotokollphase hatte auch vier Patienten mit „*stable disease*“ bzw. „*minimal response*“. Anteilig waren das von den 14 therapierten Patienten 28,6%.

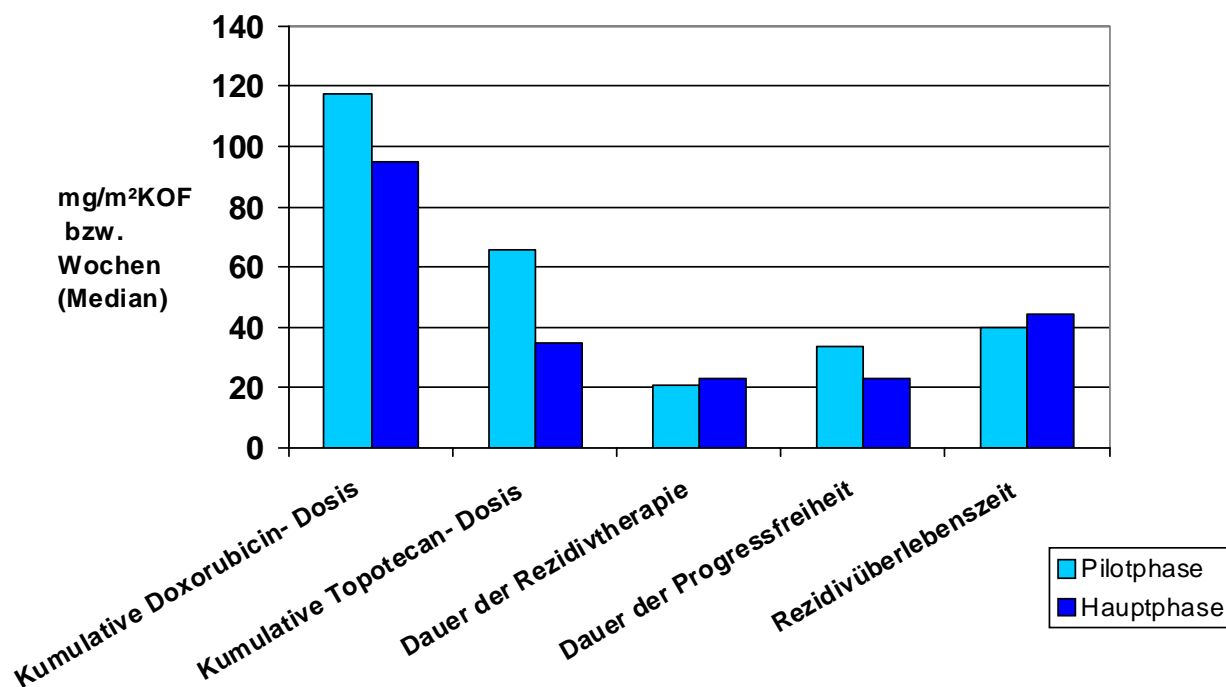


Abbildung 25: Wichtige Vergleichsparameter (Median-Werte) der Patienten mit SD bzw. MR der Pilot- und Hauptphase

Die Medianwerte verschiedener Parameter der angesprochenen Patienten wurden in oben aufgeführter Grafik verglichen. Es fiel auf, dass die Pilotpatienten sowohl kumulativ mehr Doxorubicin (22,5 mg/m² KOF mehr = ca. 19%) als auch Topotecan (31 mg/m² KOF mehr = ca. 47%) erhalten hatten. Die Rezidivtherapiedauer (1,5 Wochen kürzer = ca. 6%) als auch die Rezidivüberlebenszeit (4,5 Wochen kürzer = 10,1%) waren geringer als die der Hauptprotokollpatienten mit Ansprechen. Die Dauer der Progressfreiheit der Pilotpatienten war etwas länger (1,5 Wochen länger = ca. 6%).

Gravierender wurde der Unterschied beim Vergleich der Ergebnisse der Patienten mit Progress. Hier erreichten die Pilotpatienten nicht nur höhere kumulative Dosen der Medikamente sondern auch eine über 2/3 längere Rezidivtherapieüberlebenszeit (Pilotphase: 29 Wochen; Hauptphase 9 Wochen).

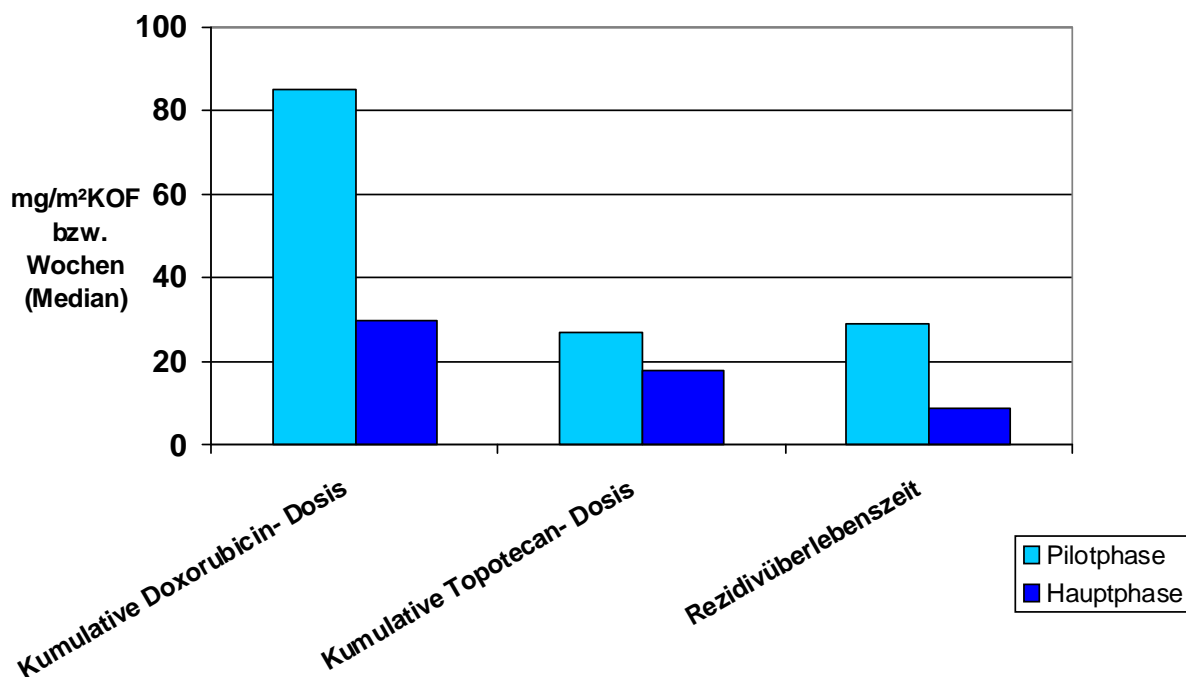
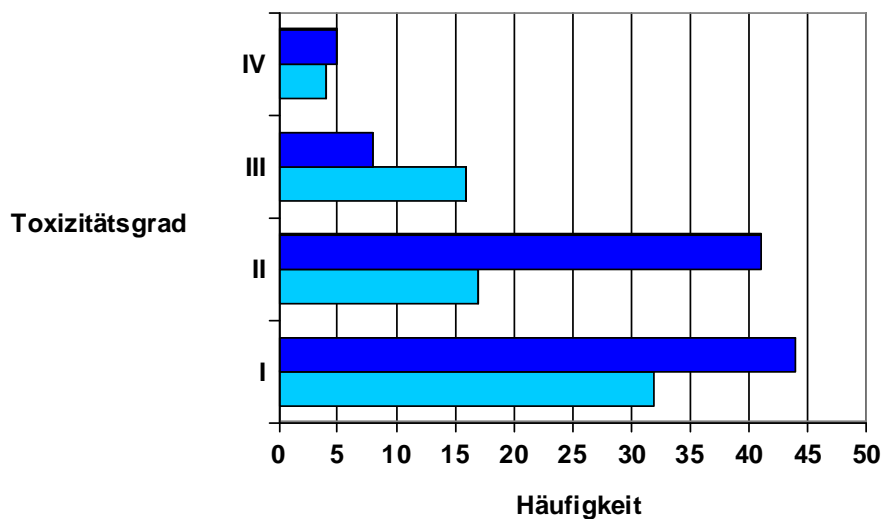


Abbildung 26: Gegenüberstellung wichtiger Parameter der Pilot- und Hauptphasepatienten mit Progress

4.3.3 Toxizität

In der Hauptprotokollphase waren die Toxizitäten Grad I und II häufiger. Die Grad I schwere Nebenwirkung war 27,1% häufiger als unter den Pilotpatienten, Grad II um 58,5% häufiger. Die schwerwiegenderen Nebenwirkungen Grad III traten in der Hauptprotokollphase um 50% weniger auf, Grad IV Toxizität trat einmal häufiger auf.



	I	II	III	IV
Hauptphase n=10	44	41	8	5
Pilotphase n=8	32	17	16	4

Abbildung 27: Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeiten aller Patienten der Pilot- und Hauptphase

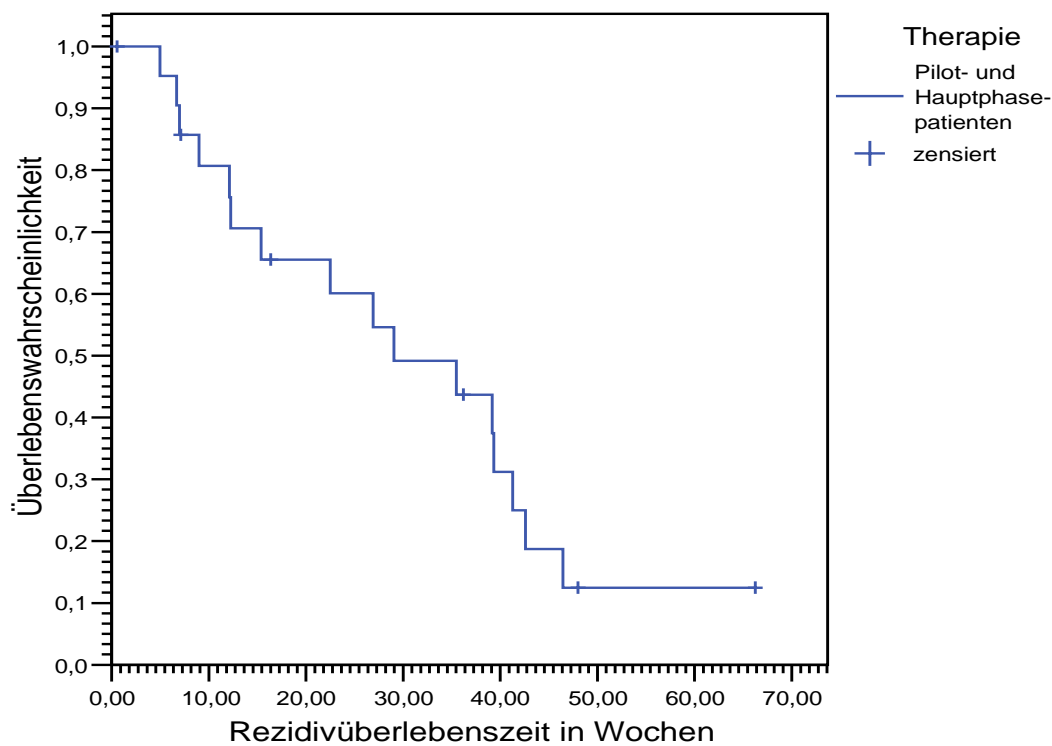
4.3.4 Überleben

Abbildung 28: Berechnung der gemeinsamen Überlebenschance der Pilot- und Hauptphasepatienten mit der Kaplan-Meier-Methode (n=22)

Die Patienten der Pilot- und Hauptphase hatten gemeinsam betrachtet eine 6-monatige Überlebenschance von 53% und eine 1-Jahres-Überlebenschance von 12%. Die mediane Überlebenschance betrug 28 Wochen.

Die Gesamtüberlebenszeit aller aufgenommenen Pilot- und Hauptphasenpatienten (n=24) erreichte einen Mittelwert von 97,7 Wochen und einen Median von 71,2 Wochen; die tatsächlich behandelten Patienten (n=22) einen Mittelwert von 99,4 Wochen und einen Median von 69,4 Wochen. Die Rezidivüberlebenszeit aller behandelten Patienten der Pilot- und Hauptphase (n=22) lag im Mittel bei 24,7 Wochen, der Median bei 25,7 Wochen.

Teilte man dieselbe Patientengruppe in drei Gruppen, je nach erhaltener kumulativer Doxorubicindosis, so wurde, wie in folgenden Graphen, ersichtlich, dass die Gruppe, die 90- 400 mg/m² KOF Doxorubicin erhalten hatte, die höchsten Überlebenschancen erzielte. Ihre 6-Monate-Überlebenschance betrug 89% und ihre 1-Jahres-Überlebenschance betrug 28%. Auch in den geringeren Wochenanzahlen ab bis zur 35-igsten Woche waren diese Patienten in Bezug

auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bereits überlegen. Die Gruppe 10-40 mg/m² KOF erreicht mit 75%-iger Wahrscheinlichkeit 7 Wochen Überlebenszeit, die Gruppe 41- 89 mg/m² KOF 15,4 Wochen und die Gruppe 90- 400 mg/m² KOF 39,2 Wochen.

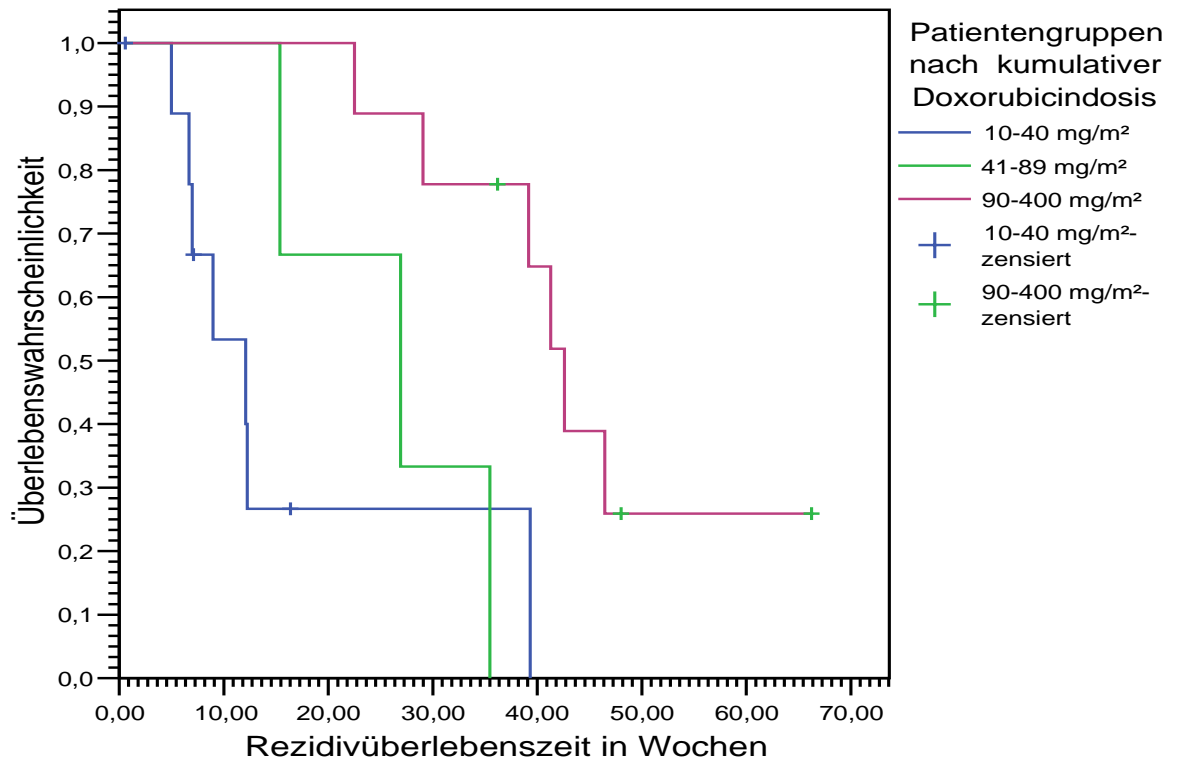


Abbildung 29: Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit der drei Patientengruppen mit unterschiedlichen kumulativen Doxorubicindosen mit der Kaplan-Meier-Methode (n=22)

5. DISKUSSION

5.1 **Patientencharakteristika und Tumoridentitäten der beiden Protokollphasen sowie der vergleichbaren Literatur**

Die Rekrutierungsphasen sowohl der Pilotphase (acht Monate) als auch der Hauptprotokollphase (19 Monate) waren im Vergleich zu anderen Phase II-Studien mit Rekrutierungszeiträumen von z.B. drei Jahren [47] sehr kurz. Dies hing damit zusammen, dass von Anfang an eine Patientenzahl von 20 Kindern festgesetzt wurde, die im oben genannten Zeitraum erreicht wurde. Es zeigte sich sowohl in Pilot- und Hauptphase des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls als auch in vergleichbaren Studien weltweit unter Kindern mit Hochrisiko-Hirntumoren bzw. Rückfällen von hochgradigen Hirntumoren keine eindeutige Tendenz zum häufigeren Vorkommen bei einem Geschlecht. Das Pilotphasenergebnis mit 3:1 auf Seiten des weiblichen Geschlechts musste im Vergleich zu allen anderen Werten und der Tatsache der geringen Anzahl von acht Patienten als Ausnahme gewertet werden. Wolff et al. [51] gab zusammenfassend von 310 Patienten, die mit jeweils einem der drei HIT-GBM-Protokolle (A, B, C) als *Frontlinetherapie* behandelt worden waren, ein Geschlechterverhältnis von 1:1,3 (männlich) an. Eine Zusammenfassung der Häufigkeiten des Geschlechts unter den pädiatrischen ZNS-Tumor-Patienten der USA von 1975-1995 des National Cancer Institute [8] ergab in Bezug auf das Geschlecht ein ausgeglichenes Verhältnis für alle histologischen Identitäten mit Ausnahme der PNETs und der Ependymome, die unter männlichen Patienten häufiger waren.

Caroli et al. [52] berichtete über Erwachsene, die mit Temozolomid nach erstem Rückfall ihres Hirntumors behandelt wurden, dass deren Geschlechterverhältnis ähnlich wie bei den pädiatrischen Patienten bei 1:1,7 (männlich) lag. Glas 2009 [53] hatte in einem Zeitraum von 4,5 Jahren 49 Patienten aufgenommen, die entweder mit pegyliertem Doxorubicin oder mit pegyliertem Doxorubicin und Temozolomid behandelt worden waren, und gab ein Verhältnis auf Seiten der Männer von 1:1,3 an. In einer weiteren Phase II-Studie von März 2009, deren Erwachsene mit rezidiviertem Glioblastom mit Fotemustine behandelt wurden, wurde ein Geschlechterverhältnis von 1:1,6 auf der männlichen Seite dokumentiert [54].

Das jeweilige mediane Alter der Pilotphase mit 11,7 Jahren und der Hauptphase mit 11,95 Jahren lag im Niveau der vergleichbaren Studien, die 9,5 Jahre und 12,7 Jahren bei Diagnose des Tumorrückfalls angaben [30;50]. Auffällig war zum einen, dass das mittlere Alter der Mädchen, sowohl unter den Pilotpatienten mit 12,7 Jahren als auch unter den Hauptprotokollpatienten mit 13,7 Jahren, das der Jungen (9,3 Jahre Pilotphase, 11,8 Jahre Pilotphase) um zwei bis drei Jahre übertraf, worauf in zuvor zitierten Studien nicht eingegangen worden war. Zum anderen gab es zwei Altersbereiche (10-12,5 Jahre und 15-17,5 Jahre) der Gesamtgruppe (Pilot- und Hauptpha-

se), in denen sich die Rezidivdiagnosen (16/ 22 Patienten) häuften, auch hier war kein Vergleich zu anderen Studien möglich. Betrachtete man einzeln die Mädchen- und Jungengruppe fand man die gleichen Häufigkeiten in diesen zwei Altersbereichen.

Die histologischen Häufigkeiten und Lokalisationen der rezidierten Tumoren der Patienten haben sich im Vergleich zu in den letzten zehn Jahren ausgewerteten Studien [30;47;48;50;55], wie in folgender Graphik zu sehen, ähnlich verhalten:

HISTOLOGIE	Rez-Doxo- Protokoll 2008 (Pilot- und Hauptphase)	Wagner 2004 Deutschland	Bode 2007 Deutschland	Vaidya 2007 Großbritan- nien Kanada	Fiorillo 2004 Italien	Kadota 1999 USA
Glioblastom multiforme	31,8% (n=7)	31,5% (n=10)	28,3% (n=13)	79,2% (n=19)	0% (n= 0)	17,1% (n=13)
Anaplastisches Astrozytom	31,8% (n=7)	9,4% (n=3)	23,9% (n=11)	20,8% (n=5)	57,1% (n=4)	14,5% (n=11)
Unbekannt bzw. Keine Biopsie	27,3% (n=6)	56,3% Ponsgliome (n=18)	47,8% Ponsgliome (n=22)	ausgeschlos- sen	14,3% (n=1)	25% (n=19)
Summe	90,9%	97,2%	100%	100%	71,4%	56,6%
Mischgliome	4,5% (n=1)	0	0	0	0	0
Ependymome	0	0	0	0	14,3% (n=1)	22,4% (n=17)
Sonstige	4,5% (n=1)	3,1% (n=1)	0	0	13,6% (n=12)	21,1% (n=16)
Patienten- anzahl	N=22	N=32	N= 46	N=24	N=7	N=76

Tabelle 17: Prozentuale Verteilung der Tumorhistologien im Vergleich mit weltweiten Studien

Die Verteilung der Häufigkeiten auf die verschiedenen histologischen Identitäten der Hit-GBM-REZ-DOXO-Studie (Pilot- und Hauptphase) liegt im Bereich der angeführten Studien. Die meisten Patienten leiden an einem Rückfall eines Glioblastoms multiforme, einem anaplastischen Astrozytom oder konnten nicht biopsiert werden (Tabelle 17: **Prozentuale Verteilung der Tumorhistologien im Vergleich mit weltweiten Studien**). Für die HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie und die Angaben von Wagner 2004 und Bode 2007 galt, dass die nicht biopsierbaren Tumoren Ponsgliome waren [30;55]. Die HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie hatte im direkten Vergleich mit der Vorgängerstudie [30] und der Patientengruppe von Bode 2007 [55] einen höheren Anteil der anaplastischen Astrozytome, wohingegen der Anteil der Ponsgliome deutlich geringer war. Die Studie von Vaidya 2007 mit einer zehnjährigen Rekrutierungsphase, hat die Tumoren, die nicht histologisch gesichert werden konnten, ausgeschlossen [50]. Die

große Patientenzahl von 88 Patienten der amerikanischen Studie von Kadota 1999 in einem Zeitraum von drei Jahren war durch die Tatsache, dass daran die pädiatrische Versorgungszentren von sechs bis sieben Staaten der USA beteiligt waren, nachvollziehbar [47]. Die zwölf Patienten dieser amerikanischen Studie (12/88) mit Medulloblastomen wurden in der Tabelle 17 nicht berücksichtigt, womit sich eine Patientenzahl von 76 ergab.

In den vergleichbaren Studien [30;48;50] als auch unter den Patienten des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls waren die Tumoren in 75-100% der Fälle im Bereich Kortex, Thalamus und Pons lokalisiert. Die häufigste Lokalisation des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls war hierbei der Kortex genauso wie in den Patientengruppen von Vaidya 2007 und Fiorillo 2004 [48;50]. Unter den Patienten von Wagner 2004 war ein großer Anteil der Tumoren in der Pons lokalisiert (62,1%), im Kortex befanden sich nur 17,2% der Tumoren von allen 29 Patienten.

LOKALISATION	Rez-Doxo-Protokoll 2008 (Pilot- und Hauptphase)	Wagner 2004 Deutschland	Vaidya 2007 Großbritannien Kanada	Fiorillo 2004 Italien	Kadota 1999 USA
Kortex	36,4% (n=8)	17,2% (n=5)	45,8% (n=11)	57,1% (n=4)	keine Angaben
Thalamus	9,1% (n=2)	13,8% (n=4)	29,2% (n=7)	42,9% (n=3)	
Pons	31,8% (n=7)	62,1% (n=18)	Ausgeschlossen, da nicht biopsierbar	0	
Summe	77,3%	93,1%	75%	100%	
Spinalkanal	9,1% (n=2)	0	12,5% (n=3)	0	
Sonstiges	13,6% (n=3)	6,9% (n=2)	12,5% (n=3)	0	
Patientenanzahl	22	29	24	7	

Tabelle 18: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen der vergleichbaren Studien/Daten.

Die Erwachsenenstudien hatten jeweils durch engere Einschlusskriterien (*debulking* Operation und supratentorielle Lokalisation bzw. histologisch sicherbar) unter 30- bzw. 31 Patienten entweder ausschließlich rezidierte Glioblastome multiforme bzw. 82% GBM und 18% Anaplastische Astrozytome enthalten. Die Lokalisation beschränkte sich entweder zu 100% auf den Kortex oder mit 78% auf Kortex- und 22 % auf Thalamus, Basalganglien-Anteil. Folglich war hier durch die großen Unterschiede der Einschlusskriterien kein aussagekräftiger Vergleich durchführbar. Die

Analyse einer Fallserie von Glas 2007 [53] dokumentierte die histologischen Tumoridentitäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit 61,2% Glioblastom multiforme, 30,6% Anaplastisches Astrozytom, 8,2% Sonstige. Diese prozentuale Verteilung ähnelte, wenn man den Anteil der Pongliome nicht berücksichtigte, den pädiatrischen Studien.

5.2 **Vergleich der Rezidivüberlebenszeiten, der kumulativen Dosen und Toxizitäten in beiden Protokollphasen und in ähnlichen Studien**

Eines der Ziele der Arbeit war es, anhand der Auswertungen der Patientendaten bzw. ihrer Toxizitätsbögen herauszufinden, ob sich durch die Umstellung der Doxorubicinmedikation von einmal monatlich auf einmal alle zwei Wochen und von 20-50 mg/m² KOF auf eine Startdosis von 10 mg/m² KOF das Auftreten von Nebenwirkungen reduzierte. Dies bestätigte sich im Bereich der Grad III-Toxizitäten (Tabelle 19), jedoch im Grad I- und II-Bereich waren die Hauptprotokollpatienten deutlich häufiger betroffen. Die gefürchtete Grad IV-Nebenwirkung trat mit 4:5 in ähnlicher, vergleichbarer Häufigkeit auf und in beiden Behandlungsphasen ausschließlich durch massive Blutbildveränderungen (Hämatotoxizität) verursacht. Es gelang dafür durch die punktuell geringere Dosis an Doxorubicin in geringeren Abständen die Nebenwirkungen der Stufe Grad III in den Bereich der Grad I u. II zu verlagern, was in dieser Situation, in der Lebensqualität neben dem kurativen Ansatz der Therapie die wichtigste Rolle spielte, einen Therapieerfolg darstellte (Abbildung 27: Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeiten aller Patienten der Pilot- und Hauptphase). Entscheidend für die Lebensqualität war auch, dass keiner der Hauptprotokollpatienten eine Grad III- bzw. Grad IV-Toxizität der Haut und der Schleimhäute hatte, sowie an Übelkeit, Durchfall oder Erbrechen in diesem Schweregrad litt. Kardiale Nebenwirkungen traten mit Ausnahme eines Patienten mit einer Grad II-Beeinträchtigung der linksventrikulären Herzfunktion zu keinem Zeitpunkt der Studie auf. Kritisch zu sehen war die Tatsache, dass nicht von allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch behandelt wurden, die kompletten Daten für die Auswertung vorlagen. Des Weiteren spielte die Diskrepanz der Patientenzahlen der zwei Behandlungsphasen eine Rolle (1. Zyklus 10 Hauptphasepatienten/8 Pilotphasenpatienten; 2. Zyklus 6/5, 3. Zyklus: 3/2), wodurch die Nebenwirkungen der Hauptphase häufiger erschienen.

HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll			
PILOTPHASE		HAUPTPHASE	
Rezidivüberlebenszeit (Median in Wochen)			
37,3		12,2	
SD: 40		SD/MR: 44,5	
PD: 29		PD: 9	
Kumulative Doxorubicindosis (Median in mg/m ² KOF)			
117,5		30	
SD: 160		SD/MR: 140	
PD: 85		PD: 30	
Kumulative Topotecandosis (Median in mg/m ² KOF)			
49		29	
SD: 72		SD: 53	
PD: 27		PD: 18	
Toxizität (Häufigkeiten der Schweregrade III-IV)			
N=8 (3 Zyklen)		N=10 (3 Zyklen)	
Mit 8/8, 5/8, 2/8 Patienten		Mit 10/14, 6/14, 3/14 Patienten	
Hämatotoxizität			
III 13	IV 4	III 7	IV 5
Infektion			
III 2	IV 0	III 1	IV 0
Diarrhö			
III 1	IV 0	III 0	IV 0
Summe			
III 16	IV 4	III 8	IV 5

Tabelle 19: Gegenüberstellung der relevantesten Medianwerte und der Nebenwirkungshäufigkeiten der Pilot- und Hauptphase des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls

Beim Vergleich der Rezidivüberlebenszeit der beiden Behandlungsphasen ergab sich zunächst für die Pilotphase eine eindeutige Überlegenheit von 37,3 Wochen (Median) im Gegensatz zur Hauptphase mit 12,2 Wochen (Median). Bei genauer Betrachtung der Untergruppen der auf die Therapie angesprochenen und der progressiven Tumoren der Patienten fiel auf, dass sich der große Zeitunterschied von 25,1 Wochen durch die Überlebenszeit der Patienten mit Progress ergab. Die Patienten mit Ansprechen auf die Therapie lagen mit 40 (Pilotphase)- und 44,5 Wochen (Hauptphase) in ähnlichen Dimensionen. Ganz anders aber die Patienten mit Progress, deren Rezidivüberlebenszeit sich um 20 Wochen unterschied.

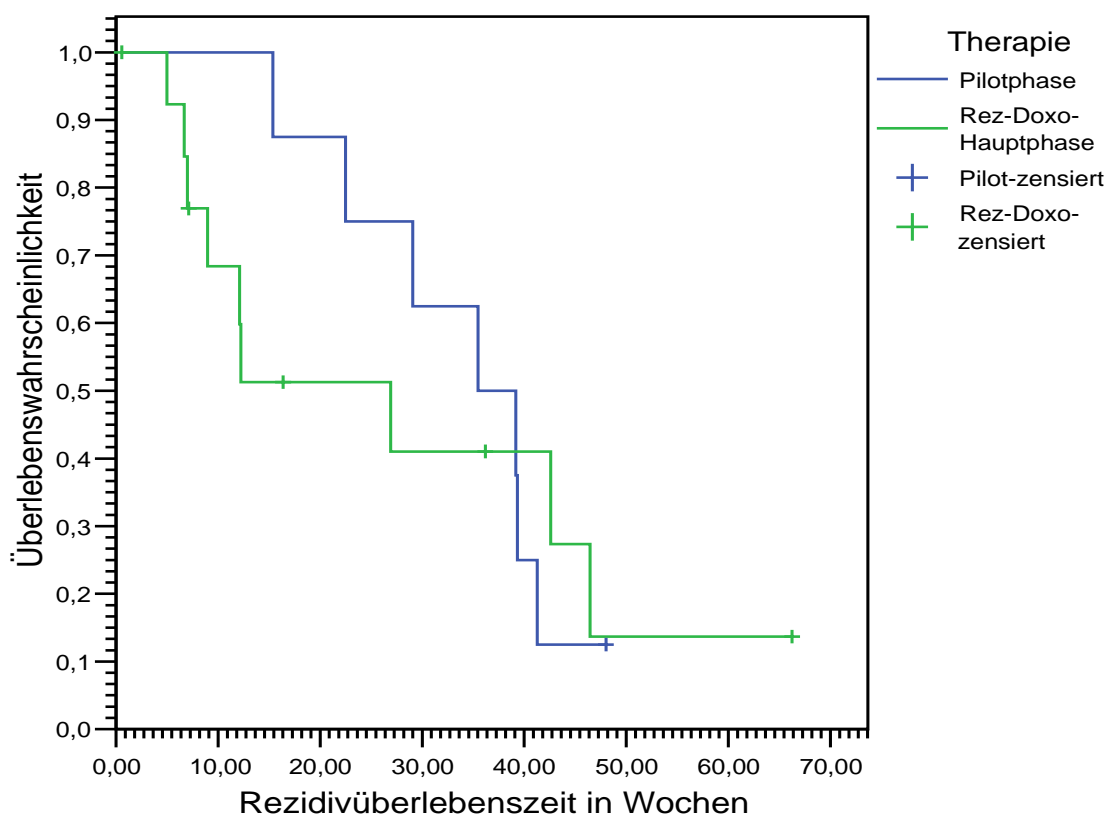


Abbildung 30: Vergleich der Überlebenschancen von Pilot- und Hauptphasepatienten

Eine Erklärung für diesen großen Unterschied waren nicht gefährlichere Tumoreigenschaften der Patienten mit Progress der Hauptphase im Vergleich zur Pilotphase, da die Rezidivüberlebenszeit der Patienten mit Ponsgliomen mit Progress aus der Hauptphase nicht den Ausschlag für den geringen Medianwert von 12,18 Wochen verursachte. Auffallend jedoch waren die unterschiedlich hohen kumulativen Dosen in den Patientengruppen mit Progress. Die Pilotpatienten mit Progress erhielten 55 mg/m² KOF (= 65%) mehr pegyliertes Doxorubicin kumulativ und 11 mg/m² KOF (= 33,3%) mehr Topotecan kumulativ. Unter den Patienten mit Ansprechen erhielten die Pilotpatienten nur 20 mg/m² KOF (= 12,5%) mehr an pegylierten Doxorubicin jedoch 43 mg/m² KOF (= 60%) mehr Topotecan. Die erste Überlegung für die Diskrepanz in der Rezidivüberlebenszeit unter Patienten mit Progress waren die geringeren kumulativen Dosen beider Medikamente des Protokolls. Dies war aber unter den Patienten mit Ansprechen auch der Fall, wobei hier der Doxorubicinunterschied gering, dafür der Topotecanwert erheblich höher war bei den Pilotpatienten. Folglich könnte die kumulative Dosis an pegylierten Doxorubicin auch im Falle eines Pro-

gresses bezogen auf die Rezidivüberlebenszeit ausschlaggebend sein. Genauso konnte Topotecan, auch wenn hier die angesprochenen Patienten der Hauptphase auch kumulativ deutlich unterlegen waren und man vermuten konnte, es habe nicht an der Topotecandosis gelegen, trotzdem mit einer kumulativen Mindestmenge, die unter den Hauptphasenpatienten mit Progress mit 18 mg/m^2 KOF nicht erreicht worden war, Einfluss genommen haben. Ganz abgesehen von den messbaren Unterschieden der Patientengruppen musste man gerade bei so einer geringen Patientenzahl die individuell verschiedenen Reaktionen des Tumors und des Körpers als auch die Konsequenzen aus den Therapien jedes einzelnen Patienten, die nicht mit apparativen Methoden oder ärztliche Beurteilungen messbar sind, in die Überlegung mit einbeziehen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Therapieumstellung innerhalb des Protokolls das Ziel der Reduktion der schweren Nebenwirkungen im Grad III- Bereich erreichte. Die Dauer der Rezidivüberlebenszeit, die gerade unter Patienten mit Progress der Pilotphase ziemlich lang war, hatte die kritische Hinterfragung, die Fortsetzung der Therapie am Ansprechen festzumachen, zur Folge. Denn das Fortsetzen der Therapie trotz Progress war mit der positiven Konsequenz des längeren Überlebens dieser Kinder verbunden und sollte somit in Zukunft diskutiert werden. Da man im Nachhinein nicht genau feststellen konnte an welchem Medikament bzw. an welcher Dosis es gelegen hat, ist von einer kumulativen Mindestdosis beider Substanzen auszugehen, die in jedem Falle erreicht werden sollte (Für Doxorubicin alle 2 Wochen $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ KOF; für Topotecan $\geq 29 \text{ mg/m}^2$ KOF). Natürlich nur mit einer vertretbaren Lebensqualität der Kinder unter weiterer Therapie, also abgesehen von der Hämatotoxizität keine Grad IV Nebenwirkungen und keine Grad III Nebenwirkungen im Bereich Dermatitis, Stomatitis, Diarrhö.

Um die mit der Kombinationstherapie Doxorubicin plus Topotecan entwickelten Nebenwirkungen der Patienten besser einordnen zu können, wurden sie für den Vergleich mit zwei Studien [30;47] zusammengefasst betrachtet. Die zwei erwähnten Studien behandelten Kinder mit rezidierten Hirntumoren mit Topotecan entweder auch oral in eiskaltem Orangensaft [30] oder als intravenöse Therapie alle drei Wochen [47]. Die Dosierungen der Wagner-Studie von 2004 betragen als orale Therapie $0,9 \text{ mg/m}^2$ KOF einmal täglich [30] und die der Kadota-Studie von 1999 intravenös $1,2 \text{ mg/m}^2$ KOF alle drei Wochen über 72 Stunden [47]. Im Vergleich zur Studie von Wagner 2004 waren die Grad III^o und IV^o Nebenwirkungen der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie häufiger. Hauptsächlich waren es Blutbildveränderungen der Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten und des Hämoglobinwertes, die als eine typische Nebenwirkung des Topotecans beschrieben wurden und in der HIT-GBM REZ-DOXO-Patienten trotz geringerer täglicher Topotecandosen und Halbierung auf zwei

Gaben täglich häufiger waren, was für die bereits bekannte These sprach, dass Doxorubicin das Nebenwirkungsausmaß von Topotecan verschlechterte [56]. Die Umstellung auf Doxorubicin alle zwei Wochen und somit punktuell geringere Dosen wirkten sich durch geringere Zahlen der Grad III-Toxizität positiv auf das Topotecan-Nebenwirkungsausmaß aus (**Tabelle 19: Gegenüberstellung der relevantesten Medianwerte und der Nebenwirkungshäufigkeiten der Pilot- und Hauptphase des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls**). In beiden Studien (HIT-GBM-REZ-DOXO Protokoll und Wagner 2004) starb kein Patient an therapiebedingten Nebenwirkungen. In der Kadota Studie 1999 wurde von einem Patienten berichtet, der aufgrund von Tumorprogression und Sepsis verstarb. Da die Studie von Kadota 1999 88 Patienten beschrieb, wurden zum Vergleichen der Anzahl der entwickelten Nebenwirkungen alle Zahlen durch den Faktor 4,8 geteilt. Auch nach dieser Angleichung waren die Nebenwirkungen im Grad IV- Bereich der Kadota-Studie mindestens doppelt so hoch wie in den Studien von HIT-GBM-REZ-DOXO und Wagner 2004 (**Tabelle 20: Vergleich der relevantesten Nebenwirkungshäufigkeiten von pädiatrischen Hirntumorstudien mit Topotecantherapie**).

Pilot- und Hauptphase HIT-GBM-REZ-DOXO		Wagner 2004		Kadota 1999	
N= 18		N= 19		n= 88 (dividiert durch Faktor 4,8 um Anzahl auszugleichen)	
0,6 mg/m ² KOF/d (in 2 Einzeldosen) Topotecan oral (Median) (plus Doxorubicin)		0,9 mg/m ² KOF/d Topotecan oral (Median)		1,0-1,25 mg/m ² KOF/ alle 3 Wo. Topotecan über 72 Std. i. v. (Median)	
Kein Todesfall aufgrund von Nebenwirkungen		Kein Todesfall aufgrund von Nebenwirkungen		Ein Patient ist aufgrund von Progression und Sepsis verstorben! (therapiebedingt)	
TOXIZITÄTEN (Häufigkeiten der Schweregrade III u. IV)					
Hämatotoxizität (Hb, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten)					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
20	9	10	4	91 /4,8 19	78 /4,8 16
Infektion					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
3	0	2	0	0	0
Neutropenie 7/4,8=1,5					
Diarrhö					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
1	0	0	0	0	1
Emesis					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
0	0	1	0	0	0
Stomatitis					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
0	0	0	0	0	1
Summe					
III°	IV°	III°	IV°	III°	IV°
24	9	13	4	19	ca. 20

Tabelle 20: Vergleich der relevantesten Nebenwirkungshäufigkeiten von pädiatrischen Hirntumorstudien mit Topotecantherapie

5.3 Vergleich der Ansprech- und Überlebensdaten des Protokolls mit Ergebnissen von ähnlichen Studien

Der prozentuale Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, lag in der Pilotphase bei 50% (4/8 Patienten). Da diese kleine Patientengruppe nicht als repräsentative Anzahl zu betrachten war, wurden für den Vergleich mit anderen Studien die Pilot- und Hauptphasenpatienten zusammengefasst. Die Hauptphase hatte ein Ansprechen auf die Therapie von 28,6% (4/14) und zusammen belief sich der Prozentsatz auf 36,4% (8/22). Die Rate des Ansprechens lag über dem erwarteten Bereich, der von Huncharek 1999 nach der Betrachtung von 27 nicht randomisierten Studien mit 28% angegeben wurde [57]. Eine Studie aus Italien von Fiorillo 2004 [48] erreichte bei sieben behandelten Patienten ein Ansprechen von sechs, das heißt 85,7% Ansprechrate mit einer platinhaltigen Behandlung, die nach meist platinhaltiger *Frontlinetherapie* wie unter den Patienten des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls und für die Mehrzahl der Patienten mit rezidiviertem Hirntumor nicht mög-

lich gewesen wäre. Außerdem waren unter den Tumoridentitäten dieser Patienten weder ein Glioblastom multiforme noch ein Ponsgliom vertreten. Die der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie vorausgegangene Studie beschrieben von Wagner 2004 gab ein Ansprechen von 31,25% (10/32 Patienten) an. Eine weitere Studie aus Deutschland 2007, die mit dem Antikörper Nimotuzumab behandelte, erreichte 30,4% Ansprechen [55]. Erwähnenswert war jedoch bei dieser Studie von Bode 2007, dass die Patienten mit Ponsgliomen isoliert betrachtet ein Ansprechen von 45,5% hatten [55] und somit sowohl die Erwartungen von Durchschnittswerten von vielen anderen Studien wie von Huncharek 1999 [57] als auch die Resultate der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie (Pilotphase 1/8= 12,5% und Hauptphase 2/14= 14,3%) weit übertrafen und somit war das HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll für die Patientengruppe mit Ponsgliomen nicht mehr zu empfehlen.

Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche im Rahmen der Doktorarbeit im Frühjahr 2009 wurde die Behandlung der Patienten mit rezidierten Ponsgliomen im Kindes- und Jugendalter vom „National Cancer Institute“ (NCI) mit Nimotuzumab nach „*Phase 2 Study of Nimotuzumab in Pediatric Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma*“ empfohlen [58]. Im „Anderson Medical Center“ in Houston werden zu diesem Zeitpunkt die Patienten von Prof. Dr. Wolff, der Mitglied der Expertengruppe für Verfahren der Konsensbildung der GPOH im Bereich hochgradiger Hirntumoren ist, mit Nimotuzumab behandelt [55]. Die „Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ (GPOH) veröffentlichte auf ihrer Internetseite vom Stand 11/2008 die Stellungnahme des Studienleiters der Studienzentrale HIT-GBM-/HIT-HGG PD Dr. C. Kramm: „Rezidivprotokolle der deutschen Fachgesellschaft sind derzeit in der Vorbereitung“ [5]. Das „Kompetenznetz Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ weist in ihren Ausführungen über hochgradige Gliome darauf hin, dass eine Rezidivtherapie und ganz speziell die Intensität einer Rezidivtherapie aufgrund der geringen Überlebenschancen ganz sorgsam bedacht werden sollte. Es werden derzeit, jeweils an den Patienten und seine Erkrankung angepasst, nach möglicher Operation folgende Therapiemöglichkeiten angeboten: HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll, Temozolomid, Immuntherapie, Valproinsäure, Kombination mehrerer genannter Therapien und erneute Strahlentherapie [7]

Die Erwachsenenstudien, die adulte Patienten mit Rückfällen hochgradiger Hirntumoren behandelten, erreichten ein Ansprechen zwischen 10,2% Glas [53] und Fabrini 62% [54]. Nach Zusammenfassung der Ergebnisse von acht Studien durch Wong 1999 wurde für Erwachsene ein Erwartungswert des Tumoransprechens von 38,9% angegeben [59]. Zu den hoch erscheinenden Werten der Fabrini-Studie und dem Durchschnittswert von Wong [59] musste man erwähnen, dass in beiden Patientengruppen ausschließlich Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und

Glioblastomen vertreten waren. Darüber hinaus hatte Fabrini 2009 nur Patienten im Rezidiv mit Fotemustine behandelt, die als *Frontlinetherapie* sowohl operiert worden waren, Bestrahlung erhalten hatten als auch mit Temozolomid therapiert worden waren [54]. Beide Gruppen waren im Vergleich zu den pädiatrischen Studien [30;47;55] und der Studie von Glas 2007 [53] streng selektiert und nur bedingt vergleichbar.

Abgesehen vom Ansprechen sind besonders bei Patienten mit einer so schwerwiegenden Diagnose eines Hirntumorrückfalls das progressfreie Überleben und das Rezidivüberleben von besonderer Bedeutung. Da es trotz kurativem Ansatz äußerst selten ist, die Patienten zu heilen, ist das verlängerte Überleben als Therapieerfolg zu sehen. Mit den 1,8 Monaten (Median) progressfreiem Überleben und den 5,7 Monaten (Median) Rezidivüberleben blieben die HIT-GBM-REZ-DOXO-Studienergebnisse einerseits unter den Erwartungen der Durchschnittswerte der 27 Studien (ohne Daten zur Tumorentität) berechnet durch Huncharek 1999 (7 Monate und 11 Monate) [57] andererseits mindestens 1,3 Monate über den Rezidivüberlebenszeiten der vergleichbaren Studien von Wagner, Vaidya und Bode [30;50;55]. Kritisch zu bewerten war die Tatsache, dass der Wertebereich der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie von 0,3-15,29 Monaten eine wesentlich geringere Breite aufwies als der von Wagner 2004 (0,4-24 Monate) und Bode 2007 (0,3-25,4) [30;55].

Die Studien für Erwachsene [53;54] gaben beide Rezidivüberlebenszeiten von mindestens acht Monaten (Median) an, wodurch sich die Überlegenheiten der Rate des Ansprechens von Fabrini 2009 relativierte, da sie nicht zu einem Überlebensvorteil geführt hatte. Der Erwartungswert der Durchschnittswerte der acht Studien von Wong 1999 [59] betrug 6,9 Monate (Median).

	PILOT-PHASE	HAUPT-PHASE	Alle	Kadota 1999	Wagner 2004	Fiorillo 2004	Vaidya 2007	Bode 2007	Hun- charek 1999	Glas Erwachsene 2007	Fabrini Erwachsene 2009	Wong Erwachsene 1999
Medikation	Toptecan + pegyliertes Doxorubicin	Topotecan + pegyliertes Doxorubicin		Topotecan 1993-1996	Topotecan	Liposomales Daunorubicin + Carboplatin + Etoposid 1999-2002	-TMZ -PCV -iposomales Daunorubicin -Cyclophos- phamid.+Eto- posid -Carboplatin +Etoposid -Thiopental 1995-2005	Nimo- tuzumab 2004-06	27 nicht ran- domisierte Studien	-Pegyliertes Doxorubicin -Pegyliertes Doxorubicin + Temozolomid 2001-05	Fotemustine (nach Frontli- ne: OP,Radiatio und TMZ) 2005-07	8 Phase II Studien 1986-95
Tumor- identitäten	-AA -GBM -Ponsgliom -Plexus-Ca	-AA -GBM -Ponsgliom -anapl. Mischgliom		-AA -GBM -Hirnstamm- tumor - Ependymom	-AA -GBM -Ponsgliom -Glio- Matois cerebri	-AA -Epen- dymom -Rhabdoid/ Teratoid	-AA -GBM (histo-logisch gesichert)	-AA, -GBM -Pons- gliom	Keine Daten	-AA -Anaplast. Oligo- astrozytom -GBM -Gliosarkom	-AA -GBM	-AA -GBM
n	8	14	22	60	32	7	24	46	Keine Daten	49	50	375
Ansprechen (CR, PR, MR, SD)	50% (4/8)	28,6% (4/14)	36,4% (8/22)	31,7% (19/60)	31,25% (10/32)	85,7% (6/7)	Keine Daten	30,4% (14/46) (45,5% unterPG)	28%	10,2% (3/49)	62% (31/50)	38,9% (146/375)
Progress- freies Über- leben (mPFS) in Monaten	2,7 (0,569,04)	1,4 (0,03-15,29)	1,8 (0,03- 15,29)	Keine Daten	Keine Da- ten	15	Keine Daten	Keine Daten	7	Keine Daten	6,1	2,3
Rezidiv- Überlebens Zeit*	8,6 (3,55-11,08)	2,81 (0,13-15,29)	5,7	Keine Daten	3,6 (0,4-24)	29	3,5	4,4 (0,3- 25,4)	11	8-10	8,1 (0,4-32,7)	6,9
6-und 12 monatige OS%**	73% 10%	46,4% 12%	53% 12%		42,9% 14,3%							

Tabelle 21: Vergleich der Ergebnisse von Studien mit pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die an rezidierten oder progressiven Hirntumoren leiden

*mOS = median overall survival; *mST = median survival time > hier: Überlebenszeit von Anfang der Rezidivtherapie an bis zum Ende der Beobachtung bzw. Versterben, was in den Studien entweder mit overall survival oder mit survival time bezeichnet wurde; **OS% Überlebenswahrscheinlichkeit

5.4 Gegenüberstellung der HIT-GBM-REZ-DOXO-Ergebnisse mit den drei Vergleichstudien ohne Berücksichtigung der Ponsgliome

Nach vorherigen Ausführungen der weltweiten Daten, musste man auf die Überlegenheit der Bode 2007 Studie in der Therapie der Rückfälle der Ponsgliome reagieren und das „National Cancer Institute“ bietet zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für diese Doktorarbeit die Behandlung in ihren „*clinical trials*“ an [58]. Auch wenn sich die „Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ mit einer Therapieempfehlung aller rezidierten Hirntumoren noch zurückhält [5], musste nach diesen Erkenntnissen im Rahmen der Doktorarbeit zukünftig die Behandlung der Patienten mit rezidierten Ponsgliomen mit dem HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll abgelehnt werden, da die Behandlung dieser Patienten mit dem Antikörper Nimotuzumab die erfolgversprechendere Alternative darstellte. Nun stellte sich die Frage, wie sich die HIT-GBM-REZ-DOXO-Therapie für die restlichen Rezidivtumoren im Vergleich der anderen Studien auf das Ansprechen auswirkte. Hierzu wurde die Anzahl der Patienten mit Ponsgliomen aus der Gesamtpatientenanzahl (n) und der Anzahl der Angesprochenen bei allen zum Vergleich herangezogenen Studien subtrahiert [30;47;55].

Ohne Ponsgliome	PILOT-PHASE	HAUPT PHASE	Pilot- u. Hauptphase	Kadota 1999	Wagner 2004	Bode 2007
Medikation (Protokoll-Startdosis)	Topotecan Oral (0,3 mg/m ² KOF/2xd) + pegyliertes Doxorubicin i.v. (alle 4 Wo. 20-50 mg/m ² KOFKG)	Topotecan Oral (0,3 mg/m ² KOF/2xd) + pegyliertes Doxorubicin i.v. (alle 2 Wo. 10 mg/m ² KOFKG)		Topotecan i.v. (alle 3 Wo. über 72 h 1,0 mg/m ² KOF/d) 1993-1996	Topotecan oral (0,4 mg/m ² KOF/d in eiskaltem Orangensaft)	Nimotuzumab 2004-06
Tumoridentitäten	-AA -GBM -Plexus-Ca	-AA -GBM -anapl. Mischgliom		-AA -GBM - Ependymom	-AA -GBM -Gliomatoso is cerebri	-AA, -GBM
n	6	9	16	41	14	24
Ansprechere n (CR, PR, MR, SD)	33,3% (2/6)	33,3% (3/9)	33,3% (5/15)	36,6% (15/41)	21,4% (3/14)	16,7% (4/24)

Tabelle 22: Graphische Darstellung der HIT-GBM-REZ-DOXO-Ergebnisse mit den drei Vergleichstudien ohne Berücksichtigung der Ponsgliome, insbesondere der Ansprechraten

Die guten Prozentwerte des Ansprechens der Bode 2007 Studie bestätigten sich für die restlichen Tumoridentitäten nicht und lagen mit 16,7% weit unter denen der restlichen Studien. Dieses schlechte Ansprechen der Patienten ohne Ponsgliome konn-

te die Erklärung für die geringere mediane Rezidivüberlebenszeit von 4,4 Monaten sein [55]. Die einzelnen Rezidivüberlebenszeiten der Patienten mit Ponsgliomen standen in Form des *papers* nicht zur Verfügung und folglich konnte man diese Erklärung im Rahmen der Doktorarbeit nur vermuten. Die Auswertungen von den Daten der Studie Wagner 2004 ergaben ohne Ponsgliome auch deutlich schlechtere prozentuale Anteile des Ansprechens, war jedoch die Studie mit den geringsten Nebenwirkungen und der geringsten Hospitalisierung. Zur verbleibenden Studie von Kadota 1999 mit dem höchsten Ansprechen von 36,6% für beschriebene Patienten war zudem positiv anzumerken, dass die Patientengruppe mit 41 Patienten im Vergleich sehr groß und somit repräsentativer als alle anderen war. Ein entscheidender Kritikpunkt, gerade für Patienten in dieser Situation, waren jedoch die gravierend häufigen Grad IV-Toxizitäten und das Versterben eines Patienten aufgrund von Progress und Sepsis (therapiebedingt). Die Hospitalisierung konnte man den Patienten auch in der HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie durch das intravenös zu verabreichende Doxorubicin nicht ersparen, die Toxizitätszahlen waren gerade im Grad IV-Bereich wesentlich geringer und die Rate des Ansprechens lag mit 33,3% nicht sehr viel unter der der Kadota Studie. Die reduzierte Patientenanzahl von 16 musste kritisch bewertet werden. Da die Angaben über die Rezidivüberlebenszeiten der Kadota 1999 Studie in dem Artikel nicht genannt wurden, konnte man im Rahmen der Doktorarbeit nicht damit argumentieren, dass entweder ein hohes Ansprechen mit niedriger Rezidivüberlebenszeit für die Patienten besonders wegen der höheren Toxizitätsgefahr keinen Vorteil brachte oder bei langen Überlebenszahlen man die hohen Nebenwirkungen eventuell in Kauf nehmen sollte. Letztlich konnte keine Entscheidung für oder gegen die HIT-GBM-REZ-DOXO-Studie für Patienten mit rezidivierten hochgradigen Hirntumoren abgesehen von den Ponsgliomen gefällt werden. Darüber hinaus stand die Frage im Raum, ob überhaupt auf diese Art und Weise weiter therapiert werden sollte. Eine große Hilfe, um diese Werte realistisch einordnen zu können, wäre eine Datei, die die Überlebenszeiten von denjenigen Patienten katalogisieren würde, die auf eigenen Wunsch nicht behandelt wurden.

Abgesehen von der Empfehlung in Deutschland rekrutieren im Frühjahr 2009 neun von 30 geöffneten pädiatrischen Hirntumorstudien zum Thema *recurrent high grade glioma* in den Vereinigten Staaten Amerikas pädiatrische Patienten mit rekurrenten Hirntumoren bzw. rekurrenten ZNS Karzinomen [60]:

- “Antineoplaston Therapy in Treating Children With Recurrent or Refractory High-Grade Glioma“
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Interventions: Drug: antineoplaston A10; Drug: antineoplaston AS2-1

- Vaccine Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioma
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Interventions: Biological: HLA-A2-restricted synthetic glioma antigen peptides vaccine;
 Drug: poly ICLC; Genetic: reverse transcriptase-polymerase chain reaction;
 Other: enzyme-linked immunosorbent assay; Other: flow cytometry;
 Other: immunohistochemistry staining method;
 Other: laboratory biomarker analysis

- Temozolomide, Thiotepa and Carboplatin With Autologous Stem Cell Rescue Followed by 13-Cis-Retinoic Acid in Patients With Recurrent/Refractory Malignant Brain Tumors
 Condition: Brain Tumors
 Intervention: Drug: temozolomide, thiotepa, carboplatin, 13-cis-retinoic acid

- Bevacizumab and Irinotecan in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Glioma, Medulloblastoma, Ependymoma, or Low Grade Glioma
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Interventions: Biological: bevacizumab; Drug: irinotecan hydrochloride;
 Procedure: magnetic resonance imaging;
 Procedure: positron emission tomography; Radiation: fludeoxyglucose F 18

- Topotecan in Treating Patients With Refractory or Progressive Primary Malignant Brain Tumors
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Intervention: Drug: topotecan hydrochloride

- Etoposide, Cyclophosphamide, Thalidomide, Celecoxib, and Fenofibrate in Treating Young Patients With Relapsed or Progressive Cancer
 Conditions: Brain and Central Nervous System Tumors; Leukemia; Lymphoma;
 Neuroblastoma; Sarcoma; Unspecified Childhood Solid Tumor, Protocol Specific
 Interventions: Drug: celecoxib; Drug: cyclophosphamide; Drug: etoposide;
 Drug: fenofibrate; Drug: thalidomide

- Photodynamic Therapy With Porfimer Sodium in Treating Patients With Refractory Brain Tumors
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Interventions: Drug: verteporfin; Procedure: conventional surgery

- AZD2171 in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Primary CNS Tumors
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Intervention: Drug: cediranib maleate

- MK0752 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory CNS Cancer
 Condition: Brain and Central Nervous System Tumors
 Intervention: Drug: MK0752

Unter diesen Therapien befand sich zum Zeitpunkt der Literatursuche (im Frühjahr 2009) ein geöffneter “*clinical trial*”, der Patienten mit rückfälligen oder progressiven malignen Hirntumoren mit Topotecan behandelt, das direkt in die Tumorregion injiziert wird. Abgesehen davon tauchten keine weiteren geöffneten klinischen Studien,

die mit Topotecan oder Doxorubicin therapierten, auf. Abschließend war zur Kenntnis zu nehmen, dass Topotecan und Doxorubicin im Jahr 2009 für die systemische Therapie dieses Patientenguts zumindest in den Vereinigten Staaten von Amerika keine Rolle mehr spielten. Wie die Therapieempfehlung bzw. das deutsche Protokoll oder Protokolle der „Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ aussehen werden, bleibt abzuwarten. Als sinnvolle Therapiekonzepte werden zu diesem Zeitpunkt die Immuntherapie bei malignen Gliomen, die in der Rezidivsituation bei Kindern sowohl gut verträglich war als auch eine vielversprechende Wirksamkeit zeigte, empfohlen [61]. Darüber hinaus werden mehrere Substanzen zur Antiangiogenese überprüft, wobei bisher kein Nachweis der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen vorliegt. Ein weiterer verfolgter Ansatz ist die Induktion von Tumordifferenzierung und Hemmung der Histondeacetylierung durch beispielsweise Butyrophenone und Valproinsäure, die in vitro die hochmalignen in weniger maligne Gliomzellen verändern können. Bis dahin wird vom pädiatrischem Kompetenznetz nach möglicher Operation entweder das HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll oder Temozolomid oder Immuntherapie oder Valproinsäure oder die Kombination mehrerer genannter Therapien und erneute Strahlentherapie zur Behandlung rezidivierter oder rekurrenter hochgradiger Hirntumoren empfohlen [7].

6. ZUSAMMENFASSUNG UND ABSCHLIEßENDE STELLUNGNAHME

Das HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll hat insgesamt 24 Patienten, die alle an einem Rezidiv eines hochgradig malignen Hirntumors litten, im Zeitraum von 2003-2006 rekrutiert. Von ihnen sind tatsächlich 22 Patienten mit pegyliertem Doxorubicin und Topotecan behandelt worden. Die Studie setzte sich aus einer Pilotphase mit acht Patienten und einer Hauptphase mit 14 bzw. 16 Patienten zusammen. Die Unterschiede der genannten Phasen waren der Abstand zwischen den Gaben und die Menge der Einzeldosen an pegyliertem Doxorubicin. In der Pilotphase erhielten die Patienten alle vier Wochen zwischen 20-50 mg/m² KOF pegyliertes Doxorubicin und in der Hauptphase nur alle zwei Wochen 10-20 mg/m² KOF pegyliertes Doxorubicin. Die Art und Menge der Topotecanmedikation war in beiden Phasen mit zweimal täglich 0,3 mg/m² KOF in eiskaltem Orangensaft identisch.

Aufgabe der Doktorarbeit war es auszuwerten, ob mit der Umstellung der Doxorubicingaben die Nebenwirkungen abnahmen und das Ansprechen der Tumoren häufiger wurde bzw. sich die Überlebenszeit der Patienten verlängerte. Anhand dieser Ergebnisse war zu diskutieren, ob dieses Behandlungsprotokoll weiterhin zur Rezidivtherapie angewandt werden sollte und welche vergleichbaren Therapieempfehlungen in anderen Ländern existieren.

Das Ziel der Reduktion der Nebenwirkungen wurde im Bereich der Grad III schweren Toxizitäten mit 50% weniger Auftreten in der Hauptphase erreicht. Die Grad IV Toxizitäten traten in beiden Phasen wenig auf. Die Grad I- und II- Toxizitäten traten in der Hauptphase um 42,4% häufiger auf. In beiden Studienphasen betrafen die hochgradigen Nebenwirkungen (Grad III, Grad IV) hauptsächlich die Blutbildung (Pilotphase 85%, Hauptphase 92,3%). Kein Patient verstarb therapiebedingt.

Die überdurchschnittlich hohe Rate von 50% Ansprechen der Pilotpatienten konnte in der Hauptphase mit 28,6% nicht erreicht werden und auch die Rezidivüberlebenszeit war in der Pilotphase mit 8,6 Monaten (Median) im Gegensatz zur Hauptphase mit 5,7 Monaten (Median) bedeutend länger. Die längeren Rezidivüberlebenszeiten der Pilotphase, die durch die deutlich besseren Überlebensdaten der Patienten mit Progress zustande kamen, waren auffällig. Sie wurden länger therapiert und erhielten höhere kumulative Dosen der Medikamente. Folglich stellt sich bei einer zukünftigen Therapie mit dieser Medikamentenkombination die Frage, ob progressive Verhältnisse unter Therapie die Beendigung dieser nach sich ziehen sollten. Der Alternativvorschlag wäre eine Behandlung mit dem Ziel des Erreichens einer kumulativen Dosis von 90 mg/m² KOF an pegyliertem Doxorubicin und 30 mg/m² KOF an Topotecan für alle Patienten mit und ohne Ansprechen.

Im Vergleich mit Ergebnissen aus der weltweiten Literatur in den letzten 13 Jahren, lag das HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll mit den Ergebnissen von 36,4 % Anspre-

chen und 5,7 Monaten Rezidivüberlebenszeit (Pilot –und Hauptphase gemeinsam, Medianwerte) im oberen Niveau. Was jedoch bei dem Vergleich auch deutlich wurde, war die Überlegenheit der Behandlung der Patienten mit rezidierten Pongliomen mit Nimotuzumab. Berechnet man die Rate des Ansprechens und das Rezidivüberleben nur für die restlichen Patienten, die ohne Pongliome, ist im Vergleich mit Studien, die nur mit Topotecan therapierten, das Ansprechen der Kombinationstherapie des HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokolls gegenüber einer oralen Topotecan-solotherapie höher gegenüber der Solotherapie mit intravenösem Topotecan niedriger. Die Nebenwirkungen sind im Gegensatz dazu häufiger als unter oraler Topotecan-solotherapie, aber besonders im Grad IV-Bereich geringer als mit einer intravenösen Solotherapie mit Topotecan.

In den Vereinigten Staaten von Amerika sind zum Zeitpunkt der Recherchen dieser Arbeit Protokolle mit verschiedenen Ansatzpunkten (bspw. Tumorimpfung, Temozolomid, Topotecan, biologische Antikörper) zur Behandlung von Patienten mit Rezidiven von hochgradigen malignen Hirntumoren außer der Pongliome vom „National Cancer Institute“ als „*clinical trial*“ geöffnet. Für die zuletzt genannten an Pongliomen erkrankten Patienten wird ein Protokoll mit Nimotuzumab als „*clinical trial*“ angeboten. Auch in Deutschland bleibt man, aufgrund von mangelnder Überlegenheit eines Therapieansatzes, eine eindeutige Leitlinie für ein Rezidivprotokoll von Seiten der „Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ bis zum letzten Stand der Recherchen (Mai 2009) schuldig. Die Immuntherapie, Antiangiogenese und die Induktion von Tumordifferenzierung werden als vielversprechende Therapieansätze verfolgt. Das „Kompetenznetz Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ weist in ihren Ausführungen über hochgradige Gliome darauf hin, dass eine Rezidivtherapie und ganz speziell die Intensität einer Rezidivtherapie aufgrund der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit ganz sorgsam bedacht werden sollte. Es werden derzeit, jeweils an den Patienten und seine Erkrankung angepasst, nach möglicher Operation folgende Therapiemöglichkeiten angeboten: HIT-GBM-REZ-DOXO-Protokoll, Temozolomid, Immuntherapie, Valproinsäure, Kombination mehrerer genannter Therapien und erneute Strahlentherapie.

In jedem Falle ist eine Therapie, die die Lebensqualität der so schwer kranken jungen Patienten mit so geringer Prognose einschränkt, sowohl vor Beginn als auch währenddessen immer kritisch zu hinterfragen und strengstens an die Bedürfnisse und den Willen des Kindes anzupassen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Kleihues P, Sobin LH: World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 15-6-2000;88:2887.
- [2] Wolff JEA: Gliome mit hoher Malignität und Ponsstumoren; in Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (eds): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006, pp 778-800.
- [3] Norbut AM, Mendelow H: Primary glioblastoma multiforme of the pineal region with leptomeningeal metastases: a case report. *Cancer* 1-2-1981;47:592-596.
- [4] Mosca L, Baldini M: Early glial tumor metastases through a ventriculo-atrial shunt. *Tumori* 1976;62:47-54.
- [5] AWMF online: Hochgradig maligne Gliome und Pongliome im Kindes- und Jugendalter. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/025-023.htm>.
- [6] Wolff JE, Wagner S, Pietsch T, Warmuth-Metz M. HIT- GBM-D Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von malignen Gliomen und Pongliomen in Kindes- und Jugendalter. *Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie*. 9-12. 2-9-2003. Kinder Krebs Stiftung.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- [7] Hochmaligne Gliome. http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e25383/index_ger.html#26.02.2009.
- [8] Gurney James G. SMABGR: CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. National Cancer Institute.
- [9] welsch U: Nervengewebe; in welsch U (ed): *Lehrbuch Histologie(Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie)*. Urban & Fischer, 2003, pp 157-186.
- [10] Singh Machado L, Hahn A, Bode F: Pathologie; in Emminger H. KT (ed): *Das Kompendium der klinischen Medizin*. München; Jena, Urban & Fischer, 2008, pp 598-713.
- [11] glioblastom multiforme. www.kgu.de.
- [12] Wolff JEA: Hochgradige Gliome und Pongliome. Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008.
- [13] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Caelyx. Essex Pharma GmbH (Deutschland) ,SP Europe (Europa),Schering- Plough (USA).
- [14] Schering-Plough 2007- 2009: Caelyx- Pegylering. www.caelyx.se.
- [15] Blum RH, Carter SK: Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974;80:249-259.
- [16] Gewirtz DA: A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1-4-1999;57:727-741.
- [17] D'Arpa P, Liu LF: Topoisomerase-targeting antitumor drugs. *Biochim Biophys Acta* 17-12-1989;989:163-177.

-
- [18] Liu LF: DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. *Annu Rev Biochem* 1989;58:351-375.
- [19] Bottero V, Busuttill V, Loubat A, Magne N, Fischel JL, Milano G, Peyron JF: Activation of nuclear factor kappaB through the IKK complex by the topoisomerase poisons SN38 and doxorubicin: a brake to apoptosis in HeLa human carcinoma cells. *Cancer Res* 1-11-2001;61:7785-7791.
- [20] Gabizon A, Martin F: Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997;54 Suppl 4:15-21.
- [21] Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E: Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1-1-2002;94:25-36.
- [22] Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van HQ, le CA, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di PE, Verweij J, Nielsen S: Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37:870-877.
- [23] Hau P, Fabel K, Baumgart U, Rummele P, Grauer O, Bock A, Dietmaier C, Dietmaier W, Dietrich J, Dudel C, Hubner F, Jauch T, Drechsel E, Kleiter I, Wismeth C, Zellner A, Brawanski A, Steinbrecher A, Marienhagen J, Bogdahn U: Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer* 15-3-2004;100:1199-1207.
- [24] Fabel K, Dietrich J, Hau P, Wismeth C, Winner B, Przywara S, Steinbrecher A, Ullrich W, Bogdahn U: Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer* 1-10-2001;92:1936-1942.
- [25] Marina NM, Cochrane D, Harney E, Zomorodi K, Blaney S, Winick N, Bernstein M, Link MP: Dose escalation and pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in children with solid tumors: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 2002;8:413-418.
- [26] Friedman DL. Supportive care of children with cancer. Altman, A. J. 3., 122-130. 2004. The Johns Hopkins University Press.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- [27] 86 Zytostatik. GOVI- Verlag.
- [28] Schoemaker NE, Herben VM, de Jong LA, van Waardenburg RC, Pluim D, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Schellens JH: Topoisomerase I levels in white blood cells of patients with ovarian cancer treated with paclitaxel-cisplatin-topotecan in a phase I study. *Anticancer Drugs* 2002;13:87-91.
- [29] Herben VM, Schoemaker E, Rosing H, van Zomeren DM, ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, Hearn S, Schellens JH, Beijnen JH: Urinary and fecal excretion of topotecan in patients with malignant solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:59-64.
- [30] Wagner S, Erdlenbruch B, Langler A, Gnekow A, Kuhl J, Albani M, Volpel S, Bucsky P, Emser A, Peters O, Wolff JE: Oral topotecan in children with recurrent or

- progressive high-grade glioma: a Phase I/II study by the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Cancer* 15-4-2004;100:1750-1757.
- [31] De CM, Zunino F, Pace S, Pisano C, Pratesi G: Efficacy and toxicity profile of oral topotecan in a panel of human tumour xenografts. *Eur J Cancer* 2000;36:1558-1564.
- [32] Pratesi G, De CM, Zunino F: Improvement of therapeutic index of low-dose topotecan delivered per os. *Ann N Y Acad Sci* 2000;922:330-333.
- [33] McCabe FL, Johnson RK: Comparative activity of oral and parenteral topotecan in murine tumor models: efficacy of oral topotecan. *Cancer Invest* 1994;12:308-313.
- [34] Gerrits CJ, Schellens JH, Burris H, Eckardt JR, Planting AS, van der Burg ME, Rodriguez GI, Loos WJ, van B, V, Hudson I, Von Hoff DD, Verweij J: A comparison of clinical pharmacodynamics of different administration schedules of oral topotecan (Hycamtin). *Clin Cancer Res* 1999;5:69-75.
- [35] Loos WJ, Stoter G, Verweij J, Schellens JH: Sensitive high-performance liquid chromatographic fluorescence assay for the quantitation of topotecan (SKF 104864-A) and its lactone ring-opened product (hydroxy acid) in human plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Appl* 12-4-1996;678:309-315.
- [36] Blaney SM, Phillips PC, Packer RJ, Heideman RL, Berg SL, Adamson PC, Allen JC, Sallan SE, Jakacki RI, Lange BJ, Reaman GH, Horowitz ME, Poplack DG, Balis FM: Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors. *Cancer* 1-8-1996;78:527-531.
- [37] Burch PA, Bernath AM, Cascino TL, Scheithauer BW, Novotny P, Nair S, Buckner JC, Pfeifle DM, Kugler JW, Tschetter LK: A North Central Cancer Treatment Group phase II trial of topotecan in relapsed gliomas. *Invest New Drugs* 2000;18:275-280.
- [38] Meazza C, Casanova M, Zaffignani E, Luksch R, Podda M, Favini F, Catania S, Biassoni V, Morosi C, Ferrari A: Efficacy of topotecan plus vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory rhabdomyosarcoma. *Med Oncol* 2009;26:67-72.
- [39] Chantada GL, Fandino AC, Carcaboso AM, Lagomarsino E, de Davila MT, Gutter MR, Rose AB, Manzitti J, Bramuglia GF, Abramson DH: A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1492-1496.
- [40] Lugtenberg RT, Cransberg K, Loos WJ, Wagner A, Alders M, van den Heuvel-Eibrink MM: Topotecan distribution in an anephric infant with therapy-resistant bilateral Wilms tumor with a novel germline WT1 gene mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:1039-1044.
- [41] Nitiss JL: Yeast as a genetic model system for studying topoisomerase inhibitors. *Adv Pharmacol* 1994;29B:201-226.
- [42] Etievant C, Kruczynski A, Barret JM, Perrin D, van HB, Guminski Y, Hill BT: F 11782, a dual inhibitor of topoisomerases I and II with an original mechanism of action in vitro, and markedly superior in vivo antitumour activity, relative to three other dual topoisomerase inhibitors, intoplicin, aclarubicin and TAS-103. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:101-113.
- [43] Jean-Decoster C, Brichese L, Barret JM, Tollon Y, Kruczynski A, Hill BT, Wright M: Vinflunine, a new vinca alkaloid: cytotoxicity, cellular accumulation and action on the

- interphasic and mitotic microtubule cytoskeleton of PtK2 cells. *Anticancer Drugs* 1999;10:537-543.
- [44] Parimoo D, Raghavan D: Progress in the management of metastatic bladder cancer. *Cancer Control* 2000;7:347-356.
- [45] Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P: Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 15-3-2000;88:1425-1431.
- [46] Wolff JE, Denecke J, Jurgens H: Dexamethasone induces partial resistance to cisplatin in C6 glioma cells. *Anticancer Res* 1996;16:805-809.
- [47] Kadota RP, Stewart CF, Horn M, Kuttesch JF, Jr., Burger PC, Kepner JL, Kun LE, Friedman HS, Heideman RL: Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol* 1999;43:43-47.
- [48] Fiorillo A, Maggi G, Greco N, Migliorati R, D'Amico A, De C, Sabbatino MS, Buffardi F: Second-line chemotherapy with the association of liposomal daunorubicin, carboplatin and etoposide in children with recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol* 2004;66:179-185.
- [49] Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G, Giombini S, Poggi G, Pecori E, Pignoli E, Casanova M, Ferrari A, Meazza C, Luksch R, Terenziani M, Cefalo G, Podda M, Polastri D, Clerici CA, Fossati-Bellani F, Gandola L: Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J Neurooncol* 2008;87:355-361.
- [50] Vaidya SJ, Hargrave D, Saran F, Britton J, Soomal R, Bouffet E: Pattern of recurrence in paediatric malignant glioma: an institutional experience. *J Neurooncol* 2007;83:279-284.
- [51] Wolff JE, Classen CF, Wagner S, Kortmann RD, Palla SL, Pietsch T, Kuhl J, Gnekow A, Kramm CM: Subpopulations of malignant gliomas in pediatric patients: analysis of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 2008;87:155-164.
- [52] Caroli M, Locatelli M, Campanella R, Motta F, Mora A, Prada F, Borsa S, Martinelli-Boneschi F, Saladino A, Gaini SM: Temozolomide in glioblastoma: results of administration at first relapse and in newly diagnosed cases. Is still proposable an alternative schedule to concomitant protocol? *J Neurooncol* 2007;84:71-77.
- [53] Glas M, Koch H, Hirschmann B, Jauch T, Steinbrecher A, Herrlinger U, Bogdahn U, Hau P: Pegylated liposomal doxorubicin in recurrent malignant glioma: analysis of a case series. *Oncology* 2007;72:302-307.
- [54] Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, Cionini L: A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2009;92:79-86.
- [55] Bode UBSWMMPTBFFG: Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high- grade gliomas in children and adolescents. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25.
- [56] Wolff JE, Boos J, Kuhl J: [HIT-GBM: multicenter study of treatment of children with malignant glioma]. *Klin Padiatr* 1996;208:193-196.

-
- [57] Huncharek M, Wheeler L, McGarry R, Geschwind JF: Chemotherapy response rates in recurrent/progressive pediatric glioma; results of a systematic review. *Anticancer Res* 1999;19:3569-3574.
- [58] National Cancer Institute: Phase 2 Study of Nimotuzumab in Pediatric Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. www.cancer.gov.
- [59] Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaecle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK: Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17:2572-2578.
- [60] ClinicalTrials.gov, a service of the U.S.National Institutes of Health: recurrent high grade glioma | Open Studies | Child. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=recurrent+high+grade+glioma&recr=Open&age=0&pg=2>.
- [61] DeVleeschouwer S., Fieuws S, Rutkowski S, Van CF, Van LJ, Goffin J, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Wolff JE, Wagner S, Kaempgen E, Van Gool SW: Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 15-5-2008;14:3098-3104.

8. ANHANG

8.1 **Lebenslauf***Angaben zur Person*

Name	Christin Martina Fels
Geburtsdatum, -ort:	31. Januar 1983, Dessau
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulische Laufbahn und Studium

10/2002 - 11/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
28.12.2008	Approbation als Ärztin
10 - 12/2008	Staatsexamen
10.09.2004	Physikum
08/2007 - 07/2008 1. Tertial	Praktisches Jahr , Universitätsklinikum Regensburg Prof. Dr. Schlitt, Viszeralchirurgie Prof. Dr. Nerlich, Unfallchirurgie
2. Tertial	Prof. Dr. Melter, Pädiatrie
3. Tertial	Prof. Dr. Andreesen, Hämatologie/ Onkologie Prof. Dr. Holler (allogene Transplantation) Prof. Dr. Schölmerich, Innere Medizin I
02/2005 - 04/2007 04/2007	Famulaturen Prof. Dr. Schmittbecher, Kinderchirurgie, Klinik St. Hedwig Regensburg
03/2007	Dipl. Med. Leonhardt, Facharzt für Kinderheilkunde, Weiden
09 - 10/2006	Dr. Nicklas, Facharzt für Allgemeinmedizin, Natur- heilverfahren u. Akupunktur, Weiden
03 - 04/2006	Prof. Dr. Seelbach- Göbel, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik St. Hedwig Regensburg
02 - 03/2005	Prof. Dr. Miller, Pädiatrische Hämatologie/ Onkolo- gie, Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg
09/1993 - 06/2002	Abitur , Elly- Heuss- Gymnasium Weiden
02/1990 - 07/1993 09/1989 - 02/1990	Grundschule Weiden Grundschule Dessau

Weiterer Werdegang

01.07.2009 - 31.12.2010	Assistenzärztin in der Heckscher Klinik in München (Kinder- und Jugendpsychiatrie)
01.01.2010	Assistenzärztin in der Kinderklinik in Weiden

8.2 Danksagung

Allen voran möchte ich meinen Eltern und Großeltern für die Ermöglichung meiner Ausbildung danken sowie Maximilian Burger, der mich zu jeder Zeit unterstützte.

Hinsichtlich fachlich-wissenschaftlicher Unterstützung möchte ich der Betreuerin meiner Doktorarbeit Frau Dr. S. Wagner und Herrn Prof. Dr. J.E.A. Wolff danken.

Abschließend bedanke ich von Herzen bei Herrn Prof. Dr. U. Bogdahn für die abschließende Betreuung und Korrekturübernahme als Doktorvater somit für die Möglichkeit die Doktorarbeit abschließen zu können.

8.3 Veröffentlichung

„Pegylated-liposomal doxorubicin and oral topotecan in eight children with relapsed high-grade malignant brain tumors.“

Wagner S, Peters O, Fels C, Janssen G, Liebeskind AK, Sauerbrey A, Suttorp M, Hau P, Wolff JE.

J Neurooncol. 2008 Jan;86(2):175-81. Epub 2007 Jul 20.

PMID: 17641821 [PubMed - indexed for MEDLINE]