

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR PÄDIATRISCHE HÄMATOLOGIE, ONKO-  
LOGIE  
PROF. DR. SELIM CORBACIOGLU  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

HIT-GBM-C: KLINISCHE THERAPIESTUDIE  
ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND  
JUGENDLICHER MIT MALIGNEN GLIOM  
UND DIFFUS INTRINSISCHEN PONGLIOM.

AUSWERTUNG DER FMH-BÖGEN UND ERS-  
TE VORLÄUFIGE AUSWERTUNG DER ÜBER-  
LEBENSZAHLEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Darinka Stengl-Pfaffinger

2012



AUS DER ABTEILUNG  
FÜR PÄDIATRISCHE HÄMATOLOGIE, ONKO-  
LOGIE  
PROF. DR. SELIM CORBACIOGLU  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

HIT-GBM-C: KLINISCHE THERAPIESTUDIE  
ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND  
JUGENDLICHER MIT MALIGNEN GLIOM  
UND DIFFUS INTRINSISCHEN PONGLIOM.

AUSWERTUNG DER FMH-BÖGEN UND ERS-  
TE VORLÄUFIGE AUSWERTUNG DER ÜBER-  
LEBENSZAHLEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Darinka Stengl-Pfaffinger

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Selim Corbacioglu

2.Bericherstatter: PD Dr. Jörg Marienhagen

Tag der mündlichen Prüfung: 25.Oktober 2012

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
1.1	Tumorerkrankungen allgemein .....	11
1.2	Das maligne Gliom .....	12
1.3	Histologie von malignen Gliomen .....	12
1.4	Ausbreitungsmuster .....	13
1.5	Besonderheiten des PG .....	14
1.6	Klinische Symptome und Diagnosestellung .....	14
1.7	Prognose und Therapie.....	14
1.8	<b>HIT-GBM-Studie .....</b>	<b>15</b>
1.8.1	Aufbau der GPOH und des Kompetenznetzes .....	15
1.8.2	Das Behandlungsprotokoll HIT-GBM-C .....	15
1.8.3	Die Operation als erster Therapeutische Maßnahme .....	16
1.8.4	Die Strahlentherapie.....	16
1.8.5	Die Chemotherapie .....	18
1.9	<b>Lebensqualität allgemein.....</b>	<b>18</b>
1.9.1	Messung der Lebensqualität .....	20
1.10	<b>Geschichte der Entwicklung des FMH-Bogens .....</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>25</b>
2.1	Fragestellung des HIT-GBM-C Protokolls.....	25
2.2	Fragestellung der Arbeit .....	25
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>26</b>
3.1	Ein und Ausschlusskriterien .....	26
3.2	Ablauf der HIT-GBM-C Therapie.....	27
3.3	Meldebögen von HIT-GBM-C.....	28
3.4	FMH-Bögen.....	29
3.5	Arbeitsschritte dieser Dissertationsschrift.....	29
3.6	Auswertung und Statistik.....	29
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>

<b>4.1</b>	<b>Beschreibende Statistik der gesamten Datenbankpopulation .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>Beschreibende Statistik der HIT-GBM-C Population .....</b>	<b>34</b>
4.2.1	Alters - und Geschlechtsverteilung.....	34
4.2.1	Tumorlokalisation und Histologie .....	38
4.2.2	Strahlentherapie.....	46
4.2.3	Weiterer Therapieverlauf .....	49
<b>4.3</b>	<b>Prognostische Faktoren .....</b>	<b>50</b>
<b>4.4</b>	<b>FMH-Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
4.4.1	Patienten mit FMH-Bögen.....	54
4.4.2	Auswertung der Erstbögen.....	59
4.4.3	Erstbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Therapieprotokolls.....	62
4.4.4	Die Norm-bezogenen Werte der Erstbögen .....	63
4.4.5	Zweitbögen.....	75
4.4.6	Ergebnisse aus den im zeitlichen Verlauf ausgefüllten Erst- und Zweitbögen.....	78
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>81</b>
<b>5.1</b>	<b>Beschreibende Statistik der gesamten Datenbankpopulation .....</b>	<b>81</b>
<b>5.2</b>	<b>HIT-GMBM-C Population .....</b>	<b>82</b>
5.2.1	Alter und Geschlechtsverteilung.....	82
5.2.2	Tumorlokalisation und Histologie aller HIT-GBM-C Patienten .....	83
5.2.3	Operationsergebnisse und Bestrahlungsdaten .....	84
5.2.4	Weitere Therapieverlauf .....	86
5.2.5	Prognostische Faktoren .....	86
<b>5.3</b>	<b>FMH-Ergebnisse .....</b>	<b>87</b>
5.3.1	Erstbögen.....	91
5.3.2	Auswertung der Erstbögen.....	92
5.3.3	Erstbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Therapieprotokolls.....	93
5.3.4	Die Norm-bezogenen Werte der Erstbögen .....	94
5.3.5	Zweitbögen.....	96
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURLISTE .....</b>	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG/WIDMUNGEN .....</b>	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>

## ZUSAMMENFASSUNG

Hochmaligne Gliome (anaplastische Astrozytome und Glioblastoma multiforme) und diffus intrinsische Pongliome sind selten und werden daher im deutschsprachigen Bereich in einem Therapieprotokoll zusammen gefasst. Die HIT-GBM Studie besteht aus 5 aufeinander folgenden einarmigen Therapieprotokollen. Das dritte davon, HIT-GBM C wird hier erstmalig ausgewertet.

Die Therapie bestand in: maximaler möglicher Tumorresektion, simultaner Radiochemotherapie, Erhaltungstherapie, Induktion von Differenzierung mit Valproinsäure. Die Radiotherapie war 54 Gy lokalregional, standardfraktioniert. Die Chemotherapie bestand aus Ifosfamid, Cisplatin, VP 16, Vincristin. Zwei Chemotherapieblöcke wurden während der Bestrahlung gegeben, 6 Chemotherapieblöcke danach. Erstmals wurde im Protokoll HIT-GBM C die Lebensqualität gemessen: Die Fertigkeitenskala Münster Heidelberg (FMH), ein altersnormierter und validierter Fragebogen mit 56 Items, wurde auf freiwilliger Basis zu verschiedenen Zeitpunkten während des Protokolls von den beteiligten Zentren erbeten.

248 Patienten (140 männlich, 0-32 Jahre) wurden während des Protokollzeitraums 1999 bis 2001 der Studienzentrale gemeldet. Davon können 161 (93 männlich) als tatsächliche Studienpatienten gewertet werden. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren Kortex (50) und Pons (56). Das Operationsergebnis war: komplette Resektion 17,4%, subtotal 13,7%, partiell 22,4%, Biopsie 25,5%, keine Operation 20%. Nur bei 54,7% wurde die simultane Radiochemotherapie genau nach Protokoll durchgeführt. Das mediane Überleben war 1,1 Jahre, das 5-Jahres Überleben 10%. Eine nicht signifikante Tendenz ( $p = 0,07$ ) deutete auf ein besseres Überleben der weiblichen Patienten.

ten. Signifikant schlechter im Vergleich zu anderen Altersgruppen war das Überleben der Altersgruppe zwischen 7 und 13 Jahren ( $p = 0,02$ ). Die wichtigsten Faktoren für günstiges Überleben waren Tumorlokalisierung Kortex besser als andere Lokalisationen, sowie das Ergebnis der Resektion (beide Faktoren  $p < 0.005$ ).

Von 237 verschickten FMH Bögen wurden 49 ausgefüllt zurückgeschickt. Dies entsprach nur einem Rücklauf von 20,6%. Die Mittelwerte der normierten FMH-Werte waren: vor Induktion 50%, während der Chemotherapie-Konsolidierung 20%, während der Valproinsäure-Konsolidierung 25%. Individuelle Krankheitsverläufe konnten bei 10 Patienten quantitativ anhand der FMH Werte verfolgt werden. Bei fünf dieser Patienten verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Therapie, bei zwei blieb sie gleich, bei drei verschlechterte sie sich. Die Verschlechterungen waren korreliert mit Tumorprogression.

Im Vergleich zu Überlebensraten dieser Patientenpopulation in der Literatur so wie im Vergleich zu vorangegangenen Protokollen hat sich die Überlebenszeit unter der HIT GBM C Therapie verbessert. Die Messung der Lebensqualität mit den FMH Bögen hat sich als grundsätzlich machbar herausgestellt, es müssen jedoch Maßnahmen ergriffen werden, um den geringen Rücklauf verschickter Bögen zu verbessern. Die individuellen Krankheitsverläufe zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Therapie und damit erstmalig einen quantitativen Hinweis auf die Bedeutung der Therapie auch in der palliativen Situation.

## SUMMARY

High Malignant gliomas (anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme) and diffuse intrinsic Ponsgliome are rare and are therefore in the German area taken in a therapeutic protocol together. The HIT-GBM study consists of 5 consecutive one-armed treatment protocols. The third of them, HIT-GBM-C is evaluated here for the first time.

The treatment consisted in maximum possible tumor resection, concurrent chemoradiotherapy, maintenance chemotherapy, induction of differentiation with valproic acid. The radiotherapy was 54 Gy local regional, standardfractionied. Chemotherapy consisted in ifosfamide, cisplatin, VP 16, vincristine. Two chemotherapies were added during the irradiation, six chemotherapies thereafter. For the first time in the protocol HIT-GBM-C quality of life was measured: the skills scale Munster Heidelberg (FMH), an age-standardized and validated questionnaire with 56 items was requested on a voluntary basis at different times during the protocol of the participating centers.

248 patients (140 male, 0-32 years) were reported during the log period from 1999 to 2001 at the center of clinic trails. 161 of them (93 male) are counted as actual study patients. The most common tumor sites were cortex (50) and pons (56). The operation result was complete resection 17.4%, subtotal 13.7%, partial 22.4%, 25.5% biopsy, no surgery 20%. Only 54.7% in the simultaneous radiochemotherapy was performed exactly according to protocol. The median survival was 1.1 years, the 5-year survival of 10%. A non-significant trend ( $p = 0.07$ ) indicated a better survival of female patients. Significantly worse compared to other age groups, the survival of those aged 7 to 13 years ( $p = 0.02$ ). The most important factors for survival were fa-

avorable tumor localization cortex better than other sites, and the result of resection (both factors  $p < 0.005$ ).

49 FMH of 237 mailed questionnaires were returned completed. This represented a response rate of only 20.6%. The mean values of the normalized FMH values were 50% before induction, while the consolidation chemotherapy 20%, while the consolidation valproic 25%. Individual clinical courses could be followed quantitatively by the FMH values among 10 patients. In five of these patients the quality of life was improved during treatment, at two patients the values of quality remained the same, at three of them deteriorated. The deterioration was correlated with tumor progression.

Compared to survival rates in the literature as compared to the previous protocols this patient population has improved the survival among the HIT-GBM-C-therapy. The measurement of the quality of life with the FMH sheets has been found to be feasible in principle, it must be taken measures to improve the low response of sent arches. The individual courses of disease show an improvement in health-related quality of life during treatment and thus for the first time a quantitative indication of the importance of therapy in palliative care.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Tumorerkrankungen allgemein**

Tumoren, also Wucherungen von Zellen ohne Begrenzung und Funktionsübernahme für den Organismus, können in allen Gewebearten und zu allen Lebenszeitpunkten auftreten. Die Ursachen für diese Fehlfunktionen sind sehr unterschiedlich und nur zum Teil sind Auslöser wie Gamma-Strahlen sicher belegt (HOWE 1989). Für einige wenige ist Erbllichkeit bzw. genetische Disposition nachgewiesen worden (GUTJAHR 1999; KÜHL 1987; PRADOS 1998, WOLFF 2004). Im Interesse der Forschung stehen Tumorerkrankungen nicht zuletzt dadurch dass sie an zweite Stelle der Todesursachen in Deutschland stehen. Auch Kinder und Jugendliche sind betroffen.

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken laut Deutscher Krebshilfe (KÜHL 1987; KAATSCH 2002) 1700 bis 1800 Kinder und Jugendliche bis zum 15. Lebensjahr an einer Form von Krebs. Leukämie ist dabei mit 34,5% die häufigste aller onkologischer Erkrankungen, ZNS-Tumore folgen mit 19,1% (HERO 1997) und Neuroblastome mit 8,5 % bezogen auf alle gemeldeten Patienten zwischen 0 und 15 Jahren. Hirntumore stellen damit unter den soliden Tumoren die häufigste Erkrankung dar. Pro Jahr wird bei durchschnittlich 200 Kindern und Jugendlichen über 6 Jahre ein Gehirntumor diagnostiziert (CALAMINUS 2004). Dabei liegt die Überlebensrate bezogen auf 5 Jahre bei nur 67 %. Von allen kindlichen Hirntumoren sind 45% den Astrozytomen zuzuordnen (KNOPP 2002), gefolgt von Medulloblastomen mit 20%, Ependymomen mit 10 % und Kraniopharyngeomen mit 8%. Verglichen mit dem Prozentualanteil in bezug auf alle Erkrankungen liegen Astrozytome bei 8,1 %, PNET bei 5,0 % und Ependymome bei 2,0 Prozent (relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den Einzeldiagnosen 1990 –2000 Jahresbericht 2000 des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz, Februar 2001).

## 1.2 Das maligne Gliom

Maligne Gliome werden dabei definiert als Erkrankungen, die ihren Ausgang in den glialen Zellen des zentralen Nervensystems haben. Ihre Prognostik war bisher sehr schlecht und endete ohne Behandlung letal. Bei malignen Tumoren des zentralen Nervensystems überwiegt die Anzahl der erkrankten männlichen gegenüber der weiblichen Patienten (HOPPE-HIRSCH 1993), beim Medulloblastom sogar annähernd um den Faktor zwei (KÜHL 1993). Für die Diagnosestellung wird auch die Lage des Tumors berücksichtigt. So liegen 58% der Tumoren infratentoriell, 38 % supratentoriell und 4 % werden als intraspinale Tumoren bezeichnet.

## 1.3 Histologie von malignen Gliomen

Maligne Gliome werden in erster Linie nach ihrem histologischen Erscheinungsbild klassifiziert. Um den unterschiedlichen histologischen Eigenschaften und dem unterschiedlichen Wachstumsverhalten Rechnung zu tragen wurde von der WHO die Einteilung in vier Grade eingeführt. Diese vier Malignitätsgrade geben einen Schätzwert ihres biologischen Verhaltens ab. So kommen zwei Prinzipien zur Anwendung: die zelluläre Differenzierung und der Grad der Malignität.

Die pilozytischen Astrozytome sind die häufigste Gliomart im juvenilen Alter und werden mit Grad I beurteilt (KLEIHUES, P., SOBIN, LH 2000). In therapeutischen Protokollen werden sie meist mit den fibrillären Astrozytomen zusammen gefasst. Aufgrund ihrer etwas höheren Proliferationsrate und Rezidivneigung werden die fibrillären Astrozytome als Grad II eingestuft.

Die Astrozytome Grad III zeigen im Vergleich zu den Glioblastome Ähnlichkeiten, weisen aber histologisch weniger Malignitätsmerkmale auf. Insbesondere bei Fehlen von Nekrosen wird diese Diagnose bei kindlichen Patienten vergeben. Bei erwachsenen Patienten besteht ein erheblicher Unterschied in der Prognose zwischen Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen. Zum Teil werden auch oligodendrogliale differenzierten Tumoren zu der Gruppe der Grad III Tumoren aufgenommen. Gliosarkome sind astrozytäre Malignome, die nach der WHO Klassifikati-

on als Grad III oder Grad IV eingestuft werden können. Es besteht kein Unterschied in der Prognose zu soliden astrozytären Tumoren (Galani 1998b). Sie werden daher in der Regel klinisch der Gruppe der malignen Gliome III zugeordnet und wie diese behandelt.

Für die undifferenzierten Astrozytome Grade IV wird auch der Begriff Glioblastoma multiforme verwendet, da sie stark in Form und Größe variieren (CURRAN 1986). Nicht nur im Krankheitsverlauf ähneln Astrozytome den Oligodendrogliomen, von denen sie auch histologisch oft nur schwer zu differenzieren sind (FISHBEIN 1996).

#### **1.4 Ausbreitungsmuster**

Bei den Oligodendrogliomen, meist noch in charakteristischer Honigwabenstruktur, sind vorwiegend in den Großhirnhälften lokalisiert, meist relativ differenziert und in Form eines Pilzes. Glioblastome breiten sich oft im Marklager des Großhirns aus. Bei gelegentlich bilateraler Ausbreitung werden sie auch als „Schmetterlingsgliom“ bezeichnet (CAPBELL 1996). Sie sind durch schnelles lokal infiltrierendes Wachstum und ausgeprägte Gefäßproliferation charakterisiert. Typische Lokalisationen neben den Großhirnhemisphären sind auch die Basalganglien (WOLFF 2004). Durch ihre Kontrastmittelanreicherung sind sie radiomorphologisch charakterisiert (FISHBEIN 1996).

Glioblastoma multiforma Grad IV, anaplastisches Astrozytom Grad III, Medulloblastome und sonstige PNET Grad IV, anaplastische Ependymome Grad III sowie anaplastische Oligodendrogliome Grad III werden als hochmaligne Gliome einheitlich therapiert. (KORTMANN 2000).

Durch die Lokalisation lassen sich weitere Unterscheidungen treffen. 10 % aller Hirntumore sind lokalisiert in den Bereichen Mittelhirn, Pons und Medulla oblongata.

## **1.5 Besonderheiten des PG**

Die histologische Definition ist bei den inoperablen Ponsgliome wenig hilfreich. Anhand ihres radiomorphologischen Erscheinungsbildes und der Symptomatik werden sie in fünf Gruppen eingeordnet (PANITCH 1970, EPSTEIN 1989, ALBRIGHT 1993, MOLLOY 1995, BARKOVICH 1990, FISCHBEIN 1996): Das diffuse, intrinsisch wachsende Ponsgliom ist mit 80% das häufigste. Dem fokale Ponsgliom, scharf begrenzt, wird eine meist niedrig gradige Malignität zugeordnet. Weiter werden unterschieden das zystisch, das Cervicomedulläre und die Tectum-gliome.

## **1.6 Klinische Symptome und Diagnosestellung**

Aufgrund der unspezifischen Anfangssymptome stellt bereits die Diagnosefindung ein Problem dar und ist bestimmt durch die Lokalisation des Tumors und dem Alter des Patienten. Da oft das Zerebellum oder der 4.Ventrikel betroffen sind begründet sich die Symptomatik in einer Liquorzirkulationsstörung. Bei betroffenen Kleinkindern treten Kopfschmerzen und Erbrechen auf. In Kombination mit Genicksteifigkeit kann es daher zu der Fehldiagnostik einer Meningitis kommen. Psychische Veränderungen, wie Aggression und Reizbarkeit sind weitere Hinweise auf ein mögliches Vorhandensein eines Hirntumors. Fokal-neurologische Zeichen sind im weiteren Verlauf Hirnnervparesen, neurologischen Störungen bzw. Ausfällen in der Feinmotorik vor allem bei Kleinhirntumoren (Ataxien).

## **1.7 Prognose und Therapie**

Die Prognose war vor 20 Jahren noch infaust und der Patient hatte auch unter Ausschöpfung aller therapeutischen Modalitäten eine 5-Jahres-Überlebensraten unter 5%. Erst mit verbesserten Kombinationstherapien konnten die niedrige mittleren Überlebenszeiten erhöht werden und so eine langfristige Auswertung auch der Lebensqualität in Betracht ziehen lassen.

## **1.8 HIT-GBM-Studie**

### **1.8.1 Aufbau der GPOH und des Kompetenznetzes**

Zur Optimierung der Behandlung wurden die GPO, die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie, und in den vergangenen Jahren pädiatrisch - onkologische Zentren etabliert (KÜHL 1987, CREUTZIG 1994). Dadurch wird nicht nur eine kontinuierliche Therapieoptimierung ermöglicht, sondern auch eine Konzentration in den übergreifenden Disziplinen erreicht (CREUZIG 2004). Mehr als 90% aller im deutschsprachigen Raum erkrankten Kinder werden so erfasst und können so einheitlich behandelt werden. Die Fortschreibung der Optimierungsstudien zur Verbesserung der Heilungschancen und das Eruiieren der Lebensqualität sind Ziele des Kompetenznetzwerkes. Auch die Gewährleistung der durch das Alter der Patienten bedingten spezielle Zuwendung und Betreuung der Patienten und der Angehörigen ist eine Zielsetzung (KAATSCH 2004).

### **1.8.2 Das Behandlungsprotokoll HIT-GBM-C**

Insgesamt wurden neun verschiedene Behandlungsprotokolle für Hirntumoren von der Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie entwickelt. Die kooperative prospektive Therapie-Optimierungsstudie HIT-GBM sollte systematisch Therapieansätze in einer Serie von insgesamt fünf verschiedenen Behandlungs-Protokollen überprüfen. Der Erfolg der Protokolle wurde als Kohorten-Vergleichsstudie an der Überlebensrate der Patienten beurteilt. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die an einem neudiagnostizierten, histologisch gesicherten astrozytären Tumor Grad III oder IV oder einem diffusen Ponsgliom (ohne Histologie) leiden. Regensburg ist das Zentrum zur Behandlung maligner Gliome Grad III und IV, mit einem Einzugsgebiet über den gesamten deutschsprachigen Raum. Das hierfür geltende Protokoll ist die HIT-GBM-C, eine multizentrische Studie zur Behandlung von hoch malignen Gliomen im Kindesalter.

Bei gleichbleibender Meldefrequenz zur Studie ging man davon aus, in den folgenden Jahren von Oktober 1999 bis Oktober 2003 60 Patienten in die HIT-GBM-C Kohorte aufnehmen zu können.

### **1.8.3 Die Operation als erster Therapeutische Maßnahme**

Als erster therapeutischer Schritt wird eine möglichst komplette Resektion angestrebt. Dies hat einen prognostisch erheblich positiven Einfluss (WISSOFF et Al 1998; WOLFF et al. 2002). Ziel ist neben der Minimierung intrakraniellen Druckes die weitest gehende Entfernung des Tumors und dessen histologische Diagnose. Neuere Untersuchungen unterstreichen insbesondere den Unterschied im Überleben nach makroskopisch kompletter Resektion, während das Überleben nach den verschiedenen Graden der inkompletten Resektionen nicht immer signifikant voneinander unterschieden ist (NITTA 1995, WISSOFF 1998). Obwohl die oft mehrere Zentimeter infiltrierenden Gliomzellen in Regel nicht vollständig resezierbar sind, zeichnen sich langzeitüberlebende Patienten ab (FINLAY 1995). Zur Beurteilung der Radikalität und zur Messung des Tumorrestes ist postoperativ eine Kernspintomographie ohne und mit Kontrastmittel innerhalb von 72 Stunden unverzichtbar (GNEKOW 1995, BARKER 1996).

### **1.8.4 Die Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie in der Tumorbekämpfung ist bereits allgemein in ihrer Wirksamkeit akzeptiert. In der Tat zeigen alle Publikationen über die therapeutischen Ergebnisse bei nur Operierten im Vergleich zu operierten und bestrahlten Glioblastompatienten längere Überlebenszeiten in der Gruppe der bestrahlten Patienten (SALAZAR 1979, BLOOM 1982). Dosis-Steigerungen bis 60 Gy verbesserten die Überlebensraten bei Erwachsenen signifikant (WALKER 1979). Da das sich entwickelnde kindliche Gehirn wesentlich strahlenempfindlicher ist als das Gehirn des Erwachsenen, ist ein Abwägen einer möglichen Schädigung unverzichtbar. Vor allem bis zum Alter von 7 Jahren kann Gehirnbestrahlung zu Intelligenzdefekten und Entwicklungsverzögerungen führen (COHEN 1984, PACKER 1989, SUC 1990, GAUSER 1991). Daher ist die Empfehlung der meisten Studienzentralen, Kinder

unter 3 Jahren überhaupt nicht zu bestrahlen (BARAM 1987, KÜHL 1998), aber Kinder nach Vollendung des dritten Lebensjahres mit mindestens 55 Gray zu bestrahlen. Der ICRU-Referenzpunkt liegt auf dem Schnittpunkt der Zentralstrahlen, wobei die Dosis im Referenzpunkt auf 100% normiert ist. Inhomogenitäten müssen in den Grenzen 95% bis 107% des Referenzwertes bleiben. Sowohl Dokumentation als auch Qualitätssicherung der Strahlentherapie sind festgelegt in den Studienbedingungen.

Klassische „Radiosensitizer“ sollten Tumorzellen für Bestrahlung empfindlicher machen. Mit diesem Hintergrund wurden BRDU (PRADOS 1998), Etanidazole (CHANG 1998) und IRDU verwendet. Nach über einer Dekade klinischer Forschung hatte sich jedoch noch kein Durchbruch abgezeichnet. In einer großen Serie von Daten erschien BRDU einen marginalen positiven Effekt bei erwachsenen Patienten zu haben (PRADOS 1998). Bisher ist nur bei Mitomycin-C die Frage beantwortet: In einer randomisierten Studie hatte diese Substanz keine positive Wirkung (HALPERIN 1996). Einige der Studien mussten wegen unerwartet hoher Toxizität vorzeitig abgeschlossen werden (STEWART 1995).

Die gleiche Wirkung der Verbesserung der Radiotherapie kann auch mit klassischen Chemotherapeutika erreicht werden. Cisplatin wird oft als Radiosensitizer eingesetzt. Die Erfahrungen mit dem Einsatz von Cisplatin in der Neuroonkologie sind umfangreich, und es ist kaum mit unerwarteter Toxizität zu rechnen (GLASS 1997), ein Vorteil konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Ähnliches gilt für Carboplatin: Die Sicherheit der Anwendung ist nachgewiesen (LEVIN 1995b), der Vorteil noch nicht (WALTER 1995). Auch Hydroxyurea brachte bei erwachsenen Patienten noch keine Unterschiede zu anderen Serien (PRADOS 1998). Das Konzept der gleichzeitigen Radiochemotherapie wird jedoch gegenwärtig in mehreren großen Studien verfolgt, und weitere Daten können in naher Zukunft erwartet werden. Auch das HIT-GBM-C Protokoll verfolgt diesen Ansatz.

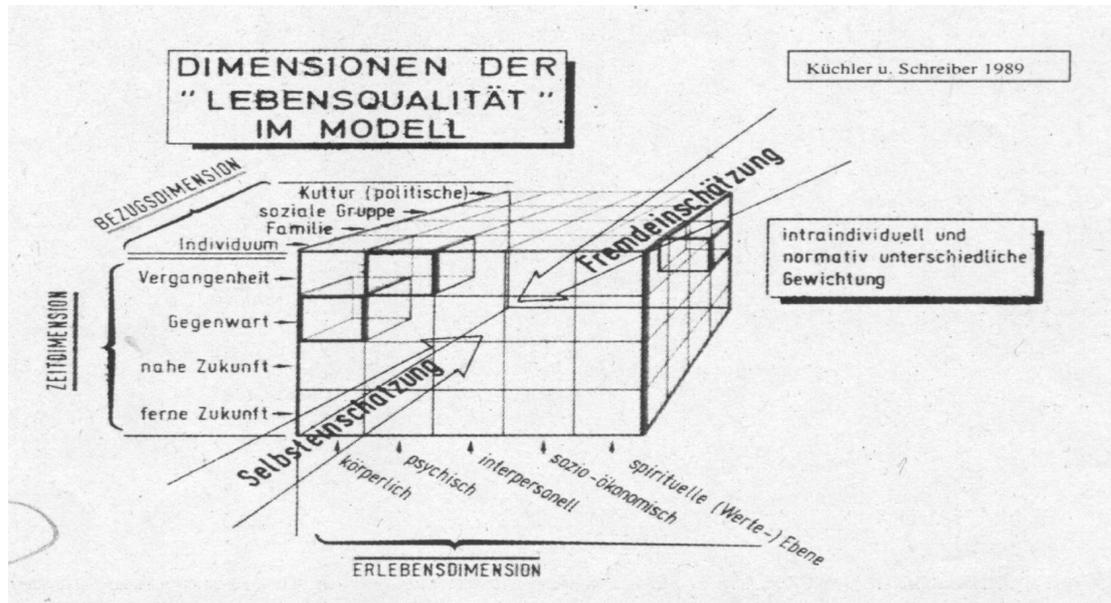
### **1.8.5 Die Chemotherapie**

Als Chemotherapie mit eindeutigem Ansprechen wurden Kombinationen mit CCNU, Procarbacin und Vincristin berichtet (LEVIN 1980). Eine kontrollierte pädiatrische Studie der CCG (children cancer study group) zeigte bei Grad III und Grad IV Tumoren dann eine Verbesserung der 5-Jahres event free survival Raten von 18% ohne Chemotherapie auf 46 % mit CCNU, Vincristin und Prednison bei Kindern mit malignen Gliomen (ERTEL 1984, ALLEN 1986, WOLFF 2002). Seit der Auswertung dieser Studien gilt die Frage, ob Chemotherapie überhaupt hilfreich sein kann, als positiv beantwortet. In der Behandlungsweise pontiner Gliome wurde auch in einer anderen Studie die orale Gabe von Etoposid und Trophosphamiden zur Steigerung der Überlebensrate untersucht, endgültige Resultate stehen noch aus. (WOLFF, WESTPHAL et. Al. 2002, WOLFF, MOLENKAMP 2000).

## **1.9 Lebensqualität allgemein**

Neben der Problematik der Diagnose und den Fragen nach den Therapiemöglichkeiten maligner Hirntumoren, gewinnt die Frage nach der Lebensqualität immer mehr an Bedeutung. Lebensqualität ist nun aber „ein schlagwortartiger Sammelbegriff für die Summe jener schwer definierbaren Elemente, die Glück oder Zufriedenheit der in einem Staat lebenden Menschen ausmachen“ (Brockhaus 1990). Patienten gebrauchen ihn eher allgemein und verknüpfen ihn mit Gesundheit, Grundbedürfnissen, die erfüllt werden, Wohlbefinden und Zufriedenheit, also auch mit emotionalen, subjektiven Empfindungen. Krebserkrankte definieren ihn auch als Fähigkeit, das „normale Leben weiterzuführen,“ (MOSS 1997). So gibt es keine Schablone, mit Hilfe derer man Lebensqualität definieren kann (MOSS 1997). Es entsteht vielmehr ein Bewertungsbegriff einer subjektiven Realität, der zunehmend von der Medizin als Kriterium eingefordert wird. Aufgrund dieser Problematik der Lebensqualität (SCHWARZ, R. 2000) postulierte „the Quality of life Assessment Group“ 3 Charakteristika der „Lebensqualität“: Sie ist subjektiv, multidimensional mit den Kategorien der physischen, psychischen und sozialen Komponente. Schließlich umschließt sie

sowohl negative als auch positive individuelle Wahrnehmungen, bzw. die Funktionsfähigkeit im Alltag (LUDWIG 1989). Die Komplexität der Lebensqualitätsdefinition wird deutlich bei dem Modell von KÜCHLER T. und SCHREIBER (1989):



Von Seiten der Erneuerung des Gesundheitssystems von einer Wirksamkeits- zu einer Nutzen-orientierten und ökonomischen Medizin (PORZOLT 1991) ist die Frage aber nach der Qualität des Lebens, gerade bei Diagnosen, die mit ca. 60% Heilungschancen auch die Frage implizieren, ob die Behandlung kurativ oder palliativ sein soll (CALAMINUS 2000) immer mehr in den Vordergrund getreten. So kann bei den chronischen Erkrankungen eine positive Behandlung nur unter Berücksichtigung der Lebensqualität gesehen werden (AARONSON 1992). Auch gibt es kritische Stimmen, die zwar bestätigen, dass ein fortgeschrittener Tumor unter Chemotherapie kleiner werden kann, dieser Therapieerfolg jedoch nicht mit einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten einhergeht. Gerade aber für Krebspatienten gilt verstärkt, dass sie bei der langfristigen Behandlung und Therapie ihren Standard und ihre Lebensqualität berücksichtigt sehen wollen. Dies wird ersichtlich anhand der zunehmenden Veröffentlichungen (NAUGHTON/ WILKUND 1995) und der wachsenden Anzahl von Publikationen (laut Herschbach ca. 20 000), Tagungen und Kongressen (HERSCHBACH 2002).

### **1.9.1 Messung der Lebensqualität**

Die Erfassung der Lebensqualität ist bereits im onkologischen Klinikalltag Standard geworden. Meistens geht man dabei von einem Konstrukt aus, beruhend auf der Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich der Dimensionen sozial, psychisch und physisch. Die praktische Relevanz ist dabei nicht nur für den Patienten gegeben, der von den psychosozialen Ergebnissen seine Einschränkungen abschätzen kann, sondern man profitiert auch von dem veränderten Verhältnis Arzt-Patient durch Integration des psychosomatischen Gesamtempfindens. So können eventuelle Therapiealternativen anhand von Ergebnissen der Lebensqualitätsbefragungen diskutiert werden. Der Risiko-Nutzen-Aspekt, das Abwägen von Symptomen und Nebenwirkungen erhält durch die Berücksichtigung der individuellen Lebensqualität eine Entscheidungshilfe. Die Zielsetzung einer Lebensqualitätsbestimmung ist daher die Dokumentation, Beschreibung, aber auch die Bewertung eventueller Veränderungen der Qualität während einer Therapie bzw. nach einer Behandlung (BRANDEIS 1982). Für den behandelnden Arzt ist die Frage nach der Lebensqualität das zweitwichtigste Entscheidungskriterium bei Palliativpatienten (HERSCHBACH 2002), wenn auch mit Implementierungsproblemen. Nicht alle Einschränkungen können revidiert werden, in manchen Bereichen liegt eine Umsetzung der veränderten Lebensqualitäten außerhalb des Einflussgebietes des Arztes.

Für ein wissenschaftliches Bewertungskriterium im klinischen Alltag ist aber eine eindeutige Definition mit entsprechender Validität, Vergleichbarkeit der Daten, Reliabilität und einer praktischen Handhabung von Nöten.

Bögen, die auch speziell zur Ermittlung der Lebensqualität für Krebskranke z. B. QOLACA (SPITZER 1981), Rotterdam Symptom Checkliste oder EORTC (AARONSON 1993) oder MLDL, entwickelt wurden, müssen erst oft wegen ihrer kulturellen Spezifität für das notwendige Land normiert werden oder setzen unterschiedliche Schwerpunkte in ihrer Befragung. So existieren verschiedene Arbeiten die einen Transfer der Indices zum Thema haben, zum Beispiel des Health Utilities Index Mark 2 and 3 = HUI2/3 (FELDER-PUIG, R. FREY E. 2000). Neben Reliabilität

und Validität müssen die Bögen patientenfreundlich sein, d. h. in ihrer Handhabung schnell, eindeutig und verständlich. Viele Bögen haben aber eine durchschnittliche Bearbeitungszeit von 15 min., z. B. der SF 36 Bogen, entwickelt von Ware (WARE 1987). Andere bis über 30 min. zum Beispiel der Befragungsbogen WHO QOL-100 von der WHO Group 1994 (BULLINGER 1997). Die Befragungsbögen wie CBCL Child behavior Check list und SPPC (Self perception profile for children) sind umfangreich und damit zeitaufwendig. Durch die Aufnahme auch subjektiv empfundener Einschränkungen ist die Übertragbarkeit und der Vergleich der Ergebnisse eingeschränkt (WEIS 2003). Vor allem bei der Befragung kindlicher Krebspatienten muss auch der Unterschied der Fremd- und Eigeneinschätzung berücksichtigt werden (HERSCHBACH 2002). Es wurde erkannt, dass Eltern oft eine andere Einschätzung haben als zum Beispiel die behandelnden Ärzte, die Einschätzung von „außen“ nicht im Einklang steht mit dem Patienten-Empfinden (CALAMINUS 2002). Selbst in der Einschätzung physischer Funktionen ergaben sich Abweichungen in der Bewertung (CALAMINUS 2000). Vor allem in der Pädiatrie ist damit ein direkter Vergleich bzw. das Schaffen vergleichbarer Items mit der Aufnahme subjektiver Empfindungen ein unlösbarer Konflikt. Berücksichtigt man zudem die unterschiedliche Gewichtung der sozialen Bindungen bei Kindern verschieden Alters, muss man konstatieren, dass sich auch die Kriterien innerhalb der Altersstufen verändern (VERRES 1986). Für ein Kleinkind ist die familiäre Interaktion die wichtigste soziale Verbindung, während bei einem pubertierenden Teenager die sozialen Strukturen nach außen hin ein wichtiges Kriterium der Lebensqualität sind. (WALKER 1988; WEIS 2003).

Weiter sollte dieser uneingeschränkt auch für Kulturen übergreifend gültig (NAUGHTON, WILKUND 1995) und in der Übersetzung der Symptome eindeutig sein. Das würde den notwendigen Vergleich der Lebensveränderungen wesentlich erleichtern (BULLINGER et al. 1995). Bei schweren Erkrankungen wird ein Therapieerfolg nicht nur an dem Ausgang, also der möglichen Gesundheit gemessen, sondern auch an der Frage nach der Lebensqualität bereits während der Behandlung.

Nicht nur eventuelle Nebenwirkungen werden erörtert, auch Fragen nach Beeinträchtigungen im täglichen Leben. Eine ausschließliche Aufzeichnung von Symptomatik und voraussichtlicher Überlebenszeit reflektieren nicht die psychosoziale Komponente des Patienten, sind aber für die Wahl der Therapie essentiell (BAROFSKI 1996). Die Sozialwissenschaft hat in diesem Bereich große Fortschritte unternommen, um die Multidimensionalität des Begriffes „Lebensqualität“ zu erfassen. Die in der Einleitung gezeigte Abbildung verdeutlicht die Komplexität des Begriffs. Trotzdem haben sich in den letzten Jahren vor allem 3 Fragebögen im deutschsprachigen Raum etabliert, die hier kurz vorgestellt werden. (1) Der SF-36 Health Survey beinhaltet 36 Items mit 8 Dimensionen. Doch in Amerika entwickelt, mussten zunächst für den deutschsprachigen Raum die Normwerte ermittelt werden (AARONSON et al. 1993). Ihm wird eine exzellente psychometrische Qualität hinsichtlich Reliabilität, Skalenstruktur und Validität bestätigt (BULLINGER 1995). Zu berücksichtigen ist aber ein Wechsel von einfachen ja/nein Antworten bis hin zu 6 - stufigen Antwortkriterien. Im onkologischen Bereich wird er allerdings nur eingeschränkt verwendet, da er die krankheitsspezifischen Veränderungen bzw. Veränderungen während der Therapie nur bedingt abbildet. Da aber gerade in der intrinsischen Onkologie dieser Gesichtspunkt mitentscheidend sein kann für einen Therapiebeginn oder eine Therapieänderung werden dort vor allem folgende Fragebögen verwendet: (2) Der EORTC-QLQ-C-30 Fragebogen und der FACT. Der EORTC-QLQ-30 beinhaltet funktionelle Skalen, Fragen nach Symptomen, Fragen nach zum Beispiel finanziellen Folgen und weitere Items im Umfang von insgesamt 30 Fragen. Für Deutschland normiert gehört er zum Standard in der intrinsischen Onkologie. (3) Der FACT deckt mit 29 Fragen zunächst die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität ab. Ergänzt wird er durch zusätzliche 19 Items mit krebsspezifischen Fragen, bezüglich Hirntumoren durch den FACT-BR.

In der Kinderonkologie ist die Korrelation zwischen PEDQOL - Befragung und Lebensqualität ein Ziel interdisziplinärer Forschung (CALAMINUS et al. 2000). Der Karnofsky – Index beschreibt in 11 Klassen die Funktionsfähigkeiten des Patienten,

lässt also die anderen Aspekte der Lebensqualität außen vor. FLIC umfasst mit 22 Fragen in 5 Subskalen die unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität. Dieser kann auch in Interviewform aufgenommen werden. (CLINCH 1996) berichtet, dass dieser Fragebogen sehr gut in der Lage ist, die Effekte der Therapien zu offenbaren.

All den aufgezeigten Fragebögen ist gemeinsam, dass sie zwar den Versuch unternehmen den Bereich Lebensqualität zu umfassen, sie dadurch aber komplex werden und zur Bearbeitung relativ viel Zeit in Anspruch nehmen. Weiter können sie nur bedingt „Lebensqualität“ beschreiben und sind vor allem im Bereich der Kinderonkologie aufgrund der unterschiedlichen Bedürfnisse und Gewichtungen der Kinder in Vergleich zu den Erwachsenen nur begrenzt einsetzbar.

### **1.10 Geschichte der Entwicklung des FMH-Bogens**

Durch die wachsenden Erfolge in der Therapie und den dadurch verlängerten Überlebenszeiten kamen aber auch vermehrt Symptome zum Vorschein, die nicht unbedingt primär von der Erkrankung ausgehen. So ist eine Beeinträchtigung des Gehörs bzw. Taubheit als mögliche Auswirkung von Cisplatin bekannt. Um diese Auswirkungen erfassen und differenzieren zu können ob es sich um Primärfolge der Krankheit oder als Nebenwirkung der Medikamentierung, handelt, ist eine periodische Überprüfung der Fertigkeiten indiziert. Auch in neuesten Vorschlägen zur Eruerung der Fertigkeiten und der Lebensqualität von Hirntumorpatienten findet sich die Forderung, einen Verlauf darzustellen. Demnach sollten vor der Operation, während der Simultantherapie und am Ende der Behandlung die Fertigkeiten der Patienten festgestellt werden (CALAMINUS 2004).

Von den Universitäten Münster und Heidelberg wurde unter der Leitung von WOLFF et al. Ein Test entwickelt, der es ermöglicht, Fertigkeiten als Teilaspekt der Lebensqualität von Kindern im Alter von 1-18 Jahren in kurzen und klaren Items aufzunehmen. Die messtechnischen Testgütekriterien nach LIENERT (1969) dieses FMH-Bogens wurden unter anderen bereits von Däumling überprüft (1994). Der ideale Reliabilitätswert von + 0,9 (LIENERT 1969) wurde erreicht, Objektivität und

Merkmalskonstanz ebenfalls überprüft. Weitere Qualitätsmerkmale wie Änderungssensitivität, Nützlichkeit und Ökonomie wurden ebenfalls untersucht und als gut beurteilt. Die Frage, wer den Bogen ausgefüllt hat, ist irrelevant, da auch bei Fremdeinschätzung die Validität hoch war (DABROCK 1995). Der FMH-Bogen wurde an 971 Probanden (45.5% weiblich) zwischen 0 und 101 Jahre normiert. Daraus ergaben sich altersabhängige Prozentränge. Deren Validität wurde an pädiatrischen Hirntumorpatienten unterschiedlicher Behinderung überprüft. Durch die Standardisierung des Tests ist keine Altersbegrenzung gegeben. Im Vergleich zum Denver-Entwicklungstest wurden gleiche Ergebnisse im Bereich des sprachlichen, motorischen Bereiches bei Kleinkindern festgestellt (DÄUMLING 1994). Der FMH-Bogen korreliert weiter mit der Child Behavior Checklist. Signifikant ist die Korrelation mit dem Gesamtintelligenzquotienten ( $r=0,63$  und  $p=0,01$ ) (HÜTTERMANN 1998, DIERKSEN 1995), noch besser stimmen die Ergebnisse der FMH-Bögen aber mit einer halbquantitativen Globaleinschätzung durch den behandelnden Arzt ( $p<0,001$ ) überein. Repetitive Messungen spiegeln die Lebensqualität im Verlauf einer Erkrankung gut wieder (KOSCH 1995).

Bei dem vorliegenden FMH-Bogen beschränkt man sich von vorneherein allein auf Fertigkeiten und umgeht somit die diskutierbaren Manifestierungsversuche für Lebensqualität. Die unterschiedlichen Items lassen sich wiederum in 6 verschiedene Bereiche unterteilen: „Fortbewegung“, „Essen/Trinken“, „Körperpflege“, „allgemeine Unabhängigkeit“, „Verständigung“ und „Schreiben/Lesen/Rechnen“ (siehe Anhang). Ein großer Vorteil liegt in seinem geringen schnellen Bearbeitungsaufwand (KOSCH 1995).

## **2 Fragestellung**

Diese auf den vorläufigen Daten der HIT-GBM-C Studie beruhende Arbeit soll nicht die Fragestellung des Protokolls beantworten, sondern fokussiert auf die Lebensqualität der Patienten in Zusammenhang mit prognostisch relevanten Faktoren.

### **2.1 Fragestellung des HIT-GBM-C Protokolls**

Konnte die HIT-GBM-C-Therapie ihr Ziel, die Verbesserung der Überlebenszahlen und damit eine Erhöhung der mittleren Überlebenszeit und des Medians bezogen auf die verschiedenen Tumoren, erreichen? Verbessert das HIT-GBM-C Protokoll das Überleben? Als „HIT-GBM-C Patienten“ galten alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mit der Studientherapie (simultane Radiotherapie gemäß vorliegendem Protokoll) begonnen haben.

### **2.2 Fragestellung der Arbeit**

Analyse der Zusammensetzung der HIT-GBM-C Population hinsichtlich Alter, Geschlecht, Lokalisation des Tumors etc. Welche prognostische Relevanz haben die Tumorlokalisierung (ICDO Klassifikation), Tumorgrading (WHO-Klassifikation), Ausmaß der Resektion, simultane Therapie, Alter bei Diagnosenstellung, Geschlecht und Histologie auf die Prognose in der Population von Kindern und Jugendlichen mit hochgradig malignen Gliomen ?

Verbessert die Therapie die Aspekte der Lebensqualität, die mit der Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg gemessen wurden bei den Patienten? Kann der FMH-Bogen helfen, Veränderungen während der Therapie zu erfassen? Ist er somit auch in der Lage, als Messgröße die Therapie zu beurteilen? Welchen Einfluss hat die Therapie gemessen an den Fertigkeiten und finden sich Korrelationen zwischen den Ergebnissen des FMH-Bogens und der Therapie?

Wie ist die Akzeptanz des FMH-Bogen beurteilt in der Rücklaufquote?

### **3 Material und Methode**

#### **3.1 Ein und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, welche folgenden Kriterien erfüllten: Erstdiagnose im Alter zwischen 3 und 18 Jahren bei histologisch gesicherten Glioblastom (WHO IV), anaplastisches Astrozytom (WHO III), histologisch Gliosarkom (WHO III oder IV), oder radiomorphologisch typisches diffus intrinsisches Ponsgliom. Neben der Diagnosebestätigung durch das zuständige Referenzzentrum musste das Einverständnis der Erziehungsberechtigten und - bei einsichtsfähigen Minderjährigen (meist ab 14. Lebensjahr) - auch das Einverständnis des/der Patienten/in vorliegen. Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte erfüllt sein: sehr schlechter klinischer Zustand mit entweder kardiorespiratorischer Insuffizienz mit Notwendigkeit einer Beatmung oder zentralvenöse Katecholaminmedikation, schwerster neurologischer Schädigung vergleichbar Koma oder Tetraplegie und vollständige Aufhebung der Kommunikationsfähigkeit (Taubheit, Blindheit und Mutismus).

Zusätzliche Ausschlusskriterien vor der Valproinsäuretherapie waren Patienten mit Aminoazidurie, Organazidurie oder Mitochondriopathie (auch in der Familienanamnese), akute oder chronische Leber- oder Pankreaserkrankung oder klinisch relevante hämostaseologische Erkrankungen.

Vor der Topotecantherapie gab es folgende zusätzliche Einschlusskriterien: Das FMH – Perzentile musste über 20% liegen und es durften keine Zeichen einer Infektion vorliegen. Der Gewichtsverlust im Vergleich zu vor der Therapie musste unter 20% sein, Gesamt-Leukozyten  $> 1000/\text{ul}$ , Neurophile Granulozyten plus Stabkernige  $> 500/\text{ul}$ , der Kreatinin-Wert maximal 2fach der oberen Norm, GOT/GPT/ALT/AST maximal 5fach der oberen Norm, Bilirubin maximal 2fach der oberen Norm, keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz .

### 3.2 Ablauf der HIT-GBM-C Therapie

Kinder mit resektabel erscheinendem Tumor wurden initial operiert. Die Entscheidung über die Radikalität einer Resektion traf der Neurochirurg perioperativ.

Ca. zwei Wochen danach begann die Induktionsphase, in der über einen Zeitraum von 6 – 7 Wochen eine konventionell fraktionierte Radiotherapie appliziert wurde. Die Radiotherapie erfolgte in 5 Einzelfraktionen pro Woche mit jeweils 1,8 Gy (ICRU 50 Referenzpunkt) bis insgesamt 54 Gy, bzw. 59,4 Gy Zielvolumendosis, bei Kindern über 7 Jahre nach konventionellem Schema. Bei Hirnstammgliomen wurde die Gesamtdosis auf 54,0 Gy begrenzt. Parallel zur konventionellen Bestrahlung wurde eine Chemotherapie bestehend aus Vincristin, Cisplatin und Etoposid verabreicht.

Das Prinzip der Chemotherapiefortführung war Weitertherapieren solange der Tumor schrumpft. In der Regel wurde angenommen, dass ein Ansprechen auf die Therapie bis zu 6 Wochen nach Beendigung möglich war. Daher wurde bei der ersten kernspintomographischen Untersuchung nach Radiotherapie die Chemotherapie auch im Falle von unveränderter Tumorgroße fortgesetzt. Kinder, die schon seit der Tumoroperation in kompletter Remission waren, wurden mit 6 Chemo-Blöcken nach Abschluss der Radiochemotherapie behandelt.

Die Beurteilung des Ansprechens auf die simultane Radio-Chemotherapie erfolgte mit Hilfe einer neuroradiologischen Bildgebung (MRT) vor der Induktion und eine acht Wochen nach Therapiebeginn. Aus dem Vergleich der MRT-Ergebnisse ließen sich folgende Einteilungen aufstellen: Bei Patienten mit operativer Komplettresektion entweder CCR = anhaltend komplette Remission und nach Chemotherapie kein Anhalt für Rezidiv oder PD = Fortschreitende Erkrankung, entspricht einem Rezidiv nach oder unter Chemotherapie. Für Patienten mit postoperativen Resttumor galt: CR = Kompletter Response, entspricht dem vollständigen Verschwinden eines Resttumors auch mit oder ohne Verschwinden von Kontrastmittelanreicherung im Randsaum. Ein PR = Partieller Response lag vor, wenn nach Chemotherapie ein

weiterhin erkennbarer Resttumor von weniger als 50% des Volumens des postoperativen Resttumors vorgefunden wurde. SD = Stabile Situation wurde definiert als höchstens um 50% kleiner oder 20% größer gewordener Tumor. PD = eine Fortschreitende Erkrankung klassifizierte man bei Tumor-progress um mehr als 20% oder neuen Tumor/bzw. Metastasenbefund. Bei fehlendem Ansprechen des Resttumors wurde eine Wiederholung der Operation empfohlen mit histologischer Beurteilung der Vitalität des Tumors. Die maximale Zahl von Therapieblöcken bis eine zweite Operation erwogen werden sollte, wurde auf 6 Blöcke nach der Radiotherapie festgelegt. Wurde im MRT eine Tumorprogression festgestellt, brach man die intensive Chemotherapie ab und ersetzte sie durch eine orale Topotecan-Behandlung analog zur Rezidivbehandlung.

Nach insgesamt 48 Wochen und damit acht Chemotherapieblöcken war die Therapie beendet. Wurde während eines Blockes eine Unverträglichkeit auf ein Medikament festgestellt, wurde die Dosierung reduziert bzw. auf ein alternatives Medikament zugegriffen. Als Konsolidierungsmedikament wurde im Anschluss Valproinsäure als Dauertherapie mit einer abendlichen oralen Einmalgabe, bis nach der Operation 5 Jahre ohne Rezidiv vergangen sind.

### **3.3 Meldebögen von HIT-GBM-C**

Die Patienten wurden zunächst erfasst durch den Allgemeinen Meldebogen, der anschließend nach Mainz an das Kinderkrebsregister (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation) geschickt wurde. Von dort wurde dann der Ersterhebungsbogen an die behandelnde Klinik geschickt. Als Informationen, die in die spezifische Auswertung der HIT-GBM-C Studie eingehen sollten enthielt er: Alter des Kindes, Symptombdauer, präoperative Symptomatik, Lokalisation und Größe des Primärtumors, Ausmaß der Resektion und Größe eines eventuell postoperativen Resttumors. Danach folgten verschiedene Verlaufsbögen, in denen unter anderem eventuelle Rezidive, Zweitumore oder Todesfall aufgenommen wurde. Dadurch bildeten Sie die Grundlage der Überlebensauswertung, die 24 Monate nach Abschluss der Patientenaufnahme durchgeführt wurde.

### **3.4 FMH-Bögen**

Man überlegte die Lebensqualitätsmessung zunächst als Bestandteil der Induktionsphase durchzuführen. Aufgrund der geringen Akzeptanz verschob man sie als Bestandteil der Evaluierung auf einen späteren Therapiezeitpunkt ins Protokoll aufzunehmen. So konzentrierte sich zunächst die Vergabe der FMH-Bögen auf den Beginn der Valproinsäuregabe. Erst später wurde empfohlen, auch zu anderen Therapiezeitpunkten einen FMH-Bogen möglichst von den Eltern ausfüllen zu lassen. Es gab keinerlei Begleitschreiben für die Eltern bezüglich des Bogens. Die Studienzentrale sammelte allen zurückgeschickten Bögen im Laufe der HIT-GBM-C-Studie.

### **3.5 Arbeitsschritte dieser Dissertationsschrift**

Zur Auswertung und Bearbeitung der Daten aller gemeldeten Patienten wurde neben SPSS Version 12.0 für Windows auch Windows Excel 2000 verwendet. Zunächst wurden alle Daten der Patienten per Hand in eine SPSS-Datei eingegeben, bei jedem FMH-Bogen die positiv und negativ Antworten zu jeder Frage ausgezählt. Eine fehlende Angabe wurde als „ohne Angabe“ gewertet. Daneben wurden der Zeitpunkt des Ausfüllen im Therapieverlauf und der aktuelle Zustand des Patienten aufgenommen. Alle Daten der Patienten, auch über den Verlauf der Therapie und des Gesundheitsstandes, wurden bis einschließlich Oktober 2004 laufend aktualisiert.

### **3.6 Auswertung und Statistik**

Zur besseren Darstellung und Verdeutlichung eines Zusammenhangs zwischen Therapie und Fertigkeiten wurden die Daten der HIT-GBM-C Patienten nach eigenständigen Kriterien gruppiert und ausgewertet. Diese sind nicht immer deckungsgleich mit den Einteilungen der Studienzentrale. Der FMH-Bogen ist angelegt als Nominalskala. Jeder Variablenausprägung ist somit ein Wert eindeutig zugeordnet, so dass statistisch die Häufigkeiten sowie Modalwert, Chi-Quadrat und Kontingenz ausgezählt werden kann. Bei Vergleich zweier Gruppen wurde der t-Test herangezogen. Mit Hilfe der SPSS-Software wurden die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erstellt, wobei ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant angegeben wird.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibende Statistik der gesamten Datenbankpopulation

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen 1998 und 2004 248 Patienten von der Studienzentrale Regensburg erfasst. Davon waren 56,5 % männlich, also etwas mehr als die Hälfte.

Bezüglich des Alters zeigte sich folgendes Histogramm:

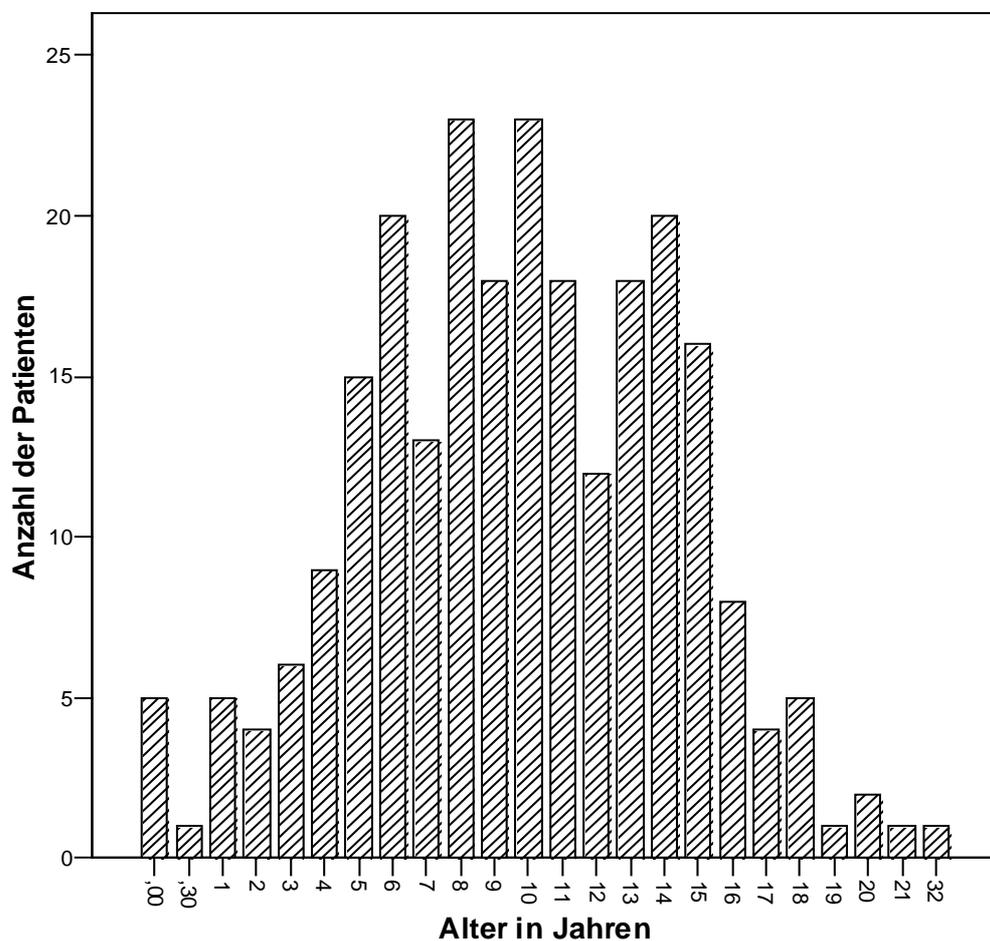


Abbildung 4-1: Die Altersverteilung aller gemeldeten Patienten verläuft nahezu in einer Gaus'schen Verteilungskurve, wie sich mit einem  $\chi^2$  Anpassungstest leicht verifizieren ließ, mit dem Maximum bei 10 Jahren

## Überlebensgraphik aller gemeldeten Patienten

Zuerst wurde eine Überlebensfunktion aller 248 Patienten, die in der Studienzentrale gemeldet wurden, nach Kaplan-Meier erstellt:

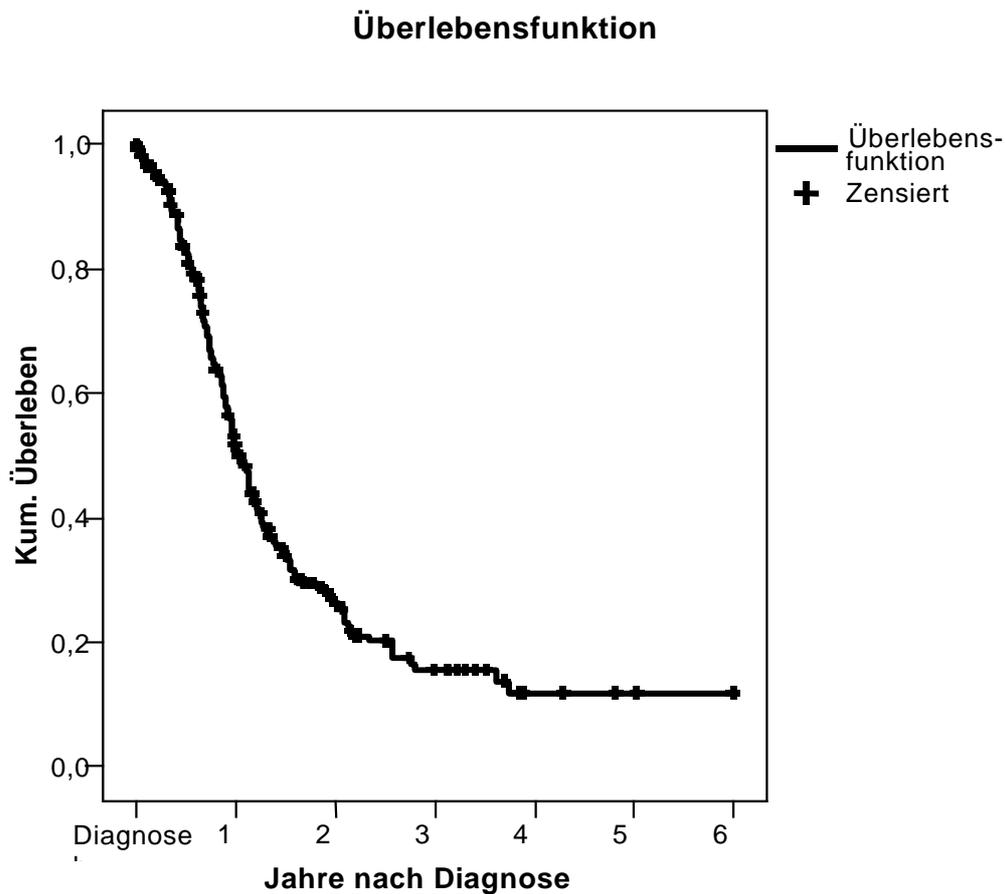


Abbildung 4-2 Die Kaplan-Meier-Graphik beschreibt die Überlebensdaten aller gemeldeten 248 Patienten im zeitlichen Verlauf. In den ersten beiden Jahren verläuft der Graph nahezu exponentiell fallend. Von ihnen verstarben 70,6 %, entsprechend 175 Patienten. 29,4 % , also 73 Patienten waren nach 6 Jahren (Ende 2004) noch am Leben. Die mittlere Überlebenszeit aller gemeldeten Patienten bei unterschiedlichen Therapien war 1,73 Jahre mit einem Median von 1,03.

### Behandlung der 248 gemeldeten Patienten:

Die von der Regensburger Studienzentrale erfassten Patienten wurden unterschiedlich behandelt:

	Anzahl der Patienten	Prozent
Keine Chemotherapie	29	11,7
HIT-91S/HIT-89	1	0,4
HIT-91E	1	0,4
HIT-GBM-A	2	0,8
HIT-SKK	10	4,0
HIT-GBM-B	2	0,8
HIT-GBM-C	161	64,9
Andere Chemotherapien	32	12,9
Unbekannt	8	3,2
Gesamt	246	99,2
Verstorben vor Therapiebeginn	2	0,8
Gesamt	248	100,0

Tabelle 4.1.1. Darstellung der unterschiedlichen Verläufe der gemeldeten 248 Patienten. 209 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen heraus verschieden therapiert. An dem hier näher betrachteten HIT-GBM-C Protokoll nahmen 161 Patienten teil.

Die 10 Patienten unter 3 Jahren therapierte man nach dem Behandlungsprotokoll HIT-SKK und werden daher hier nicht weiter berücksichtigt. Jeweils eine Person wurde nach den Therapieprotokollen HIT91-S und HIT91-E behandelt. Beide sind verstorben. Das gleiche gilt für die zwei Patienten, die nach HIT-GBM-A bzw. HIT-GBM-B therapiert wurden. Bei 8 Patienten ist die weitere Behandlungsweise nicht dokumentiert. Weitere 32 Patienten bevorzugten andere Chemo-Therapien. Weiter lehnten 29 Angehörige der Patienten die Therapie ab, zwei Patienten verstarben nach der Operation und noch vor Chemotherapiebeginn.

Erfolgte die Behandlung gemäß HIT-GBM-C, lag der Überlebens-Mittelwert bei 1,68 Jahren nach Diagnose, der Medianwert bei 1,11 Jahren. 43 von 161 Patienten sind am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Das entspricht einem Prozentsatz von 26,7%.

Therapie	Mittleres Überleben	Median	Tod 10/04
HIT-GBM-C	1,68 Jahre	1,11	73,3 %
Keinerlei Chemotherapie	1,22	0,65	79,3%
Andere, nicht näher bezeichnete Chemotherapien	Unbek.	Unbek.	75%

Tabelle 4.1.2. Mittleres Überleben der 161 HIT-GBM-C-Teilnehmer im Vergleich zu anderen bzw. keinerlei Therapien: Durch das HIT-GBM-C Protokoll konnte ein mittleres Überleben von 1,68 Jahren und einem Median von 1,11 erreicht werden. 26,7% lebten 5 Jahre nach der Diagnose.

Wurde jegliche Chemotherapie abgelehnt, verstarben im Beobachtungszeitraum 25 der Patienten (=86%) innerhalb der ersten beiden Jahren nach der Diagnose. Dies wird deutlich in dem niedrigen Median von 0,65 Jahren, die mittlere Überlebenszeit lag bei 1,22 Jahren. 6 Patienten lebten noch am Ende des Beobachtungszeitraums.

Acht von insgesamt 32 Patienten sind nach Behandlung mit einer nicht näher beschriebenen Chemotherapien noch am Leben. Das entspricht einer Überlebensrate von 25 %.

Da hier nur die Ergebnisse der HIT-GBM-C-Therapie von Bedeutung sind, werden ab hier nur die Daten der 161 Patienten, die auch wirklich daran teilnahmen, berücksichtigt.

## 4.2 Beschreibende Statistik der HIT-GBM-C Population

### 4.2.1 Alters - und Geschlechtsverteilung

Bei männlichen Patienten wurde mit 57,8% (= 93) zu 42,2 (= 68) weiblichen Patienten Gehirntumore etwas häufiger diagnostiziert. Diese leichte Gewichtung entspricht den Literaturangaben.

#### Überlebensgraphik männlich/weiblich

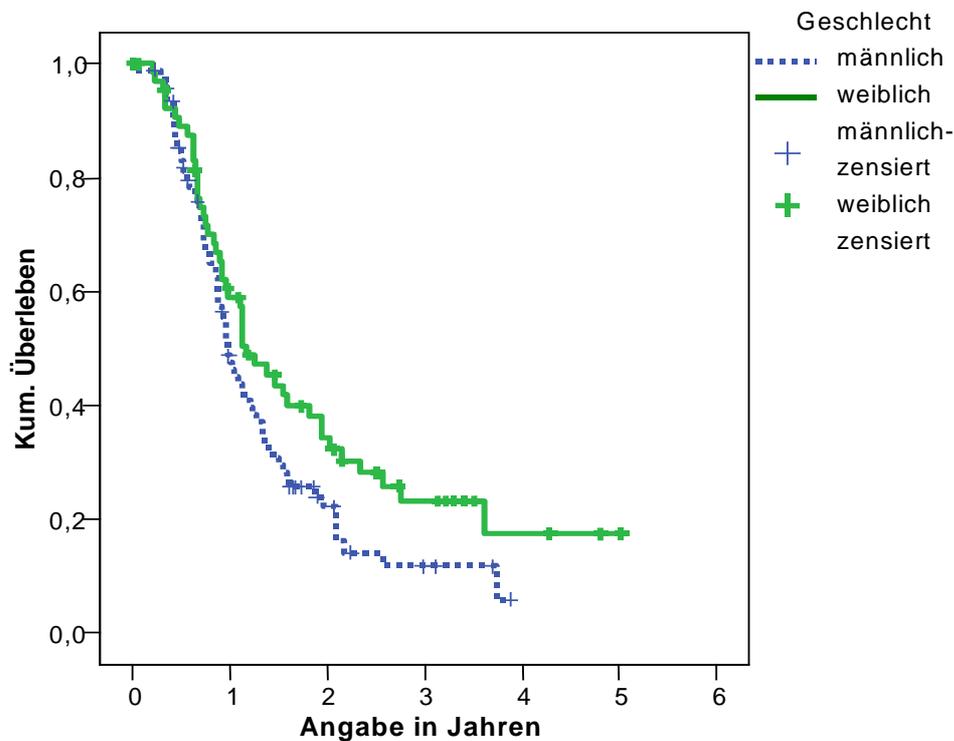


Abbildung 4.2-1 Kaplan-Meier Graphik der beiden Geschlechter: Bereits nach dem ersten Postdiagnosejahr erkennt man eine bessere Überlebenschance für die weiblichen Patienten. Anteilig überleben im Vergleich zu den männlichen Patienten mehr weibliche Patienten und einen längeren Zeitraum hinweg.

Die mittlere Überlebenszeit der männlichen Patienten liegt bei 1,38 Jahren mit einem Medianwert von 0,99 Jahren. Im Vergleich dazu zeigt sich eine Tendenz ( $p=0,072$ ), daß die weiblichen Patienten nach dem ersten Jahr mit dem Mittelwert 1,93 und 1,18 im Medianwert eine längere Überlebenszeit haben bzw. und eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Damit werden nicht nur anteilmäßig weniger Mädchen krank, sondern sie haben auch eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit.

### Das Alter der Patienten

50,3% der Patienten sind zwischen 3 und 10 Jahre, über 11 Jahre sind 49,7%. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 10 Jahren. Erst bei einer feineren Einteilung zeigt sich eine Gewichtung:

	Anzahl der Patienten	Prozent
Jünger als 7 Jahre	30	18,6
Zwischen 7 und unter 13 Jahren	82	50,9
13 Jahre und älter	49	30,4
Gesamt	161	100,0

Tabelle 4.2.1.-1 Altersverteilung aller gemeldeten Patienten: Die größte Gruppe der nach HIT-GBM-C therapierten Patienten bilden die Kinder zwischen 7 und 13 Jahren. Die größte Gruppe liegt in der Altersspanne zwischen 7 und 13 Jahren mit einem signifikanten Wert von  $p=0,016$

Ob eine unterschiedliche Verteilung der Geschlechter in verschiedenen Altersgruppen vorlag, wurde anhand einer Kreuztabelle überprüft .

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Alter	Unter 7	Anzahl	16	14	30
		Erwartete Anzahl	17,3	12,7	
	7 bis unter 13	Anzahl	51	31	82
		Erwartete Anzahl	47,4	34,6	
	13 und älter	Anzahl	26	23	49
		Erwartete Anzahl	28,3	20,7	
Gesamt	Anzahl		93	68	161
	Erwartete Anzahl		93	68	

Tabelle 4.2.1-2: Bei einer genaueren Differenzierung zeigt sich eine erhöhte Anzahl erkrankter männlicher Patienten im Alter zwischen 7 und 13 Jahren, der deutlich vom rechnerisch erwarteten Wert abweicht. Im Gegenzug sind in annähernd gleicher Höhe weniger Tumorerkrankungen bei den Mädchen aufgetreten als erwartet (8 bzw. 13 % Abweichung).

Es zeigt sich eine Häufung männlicher Patienten in der Altersspanne zwischen 7 und 13 Jahren.

Bei den Patienten, die jünger waren als 7 Jahre lag in etwa eine gleiche Verteilung der Erkrankung zwischen den Geschlechtern vor. Das gleiche galt, wenn die Patienten älter als 13 Jahre waren.

## Überlebensunterschiede in Altersgruppen

Bei einer Gruppierung der Patienten in „unter 7 Jahren“ zeigt sich ein Mittelwert der Überlebenszeit von 1,98 Jahren und einem Median von 1,36. Liegt das Alter der Patienten „zwischen 7 und 13 Jahren“ verkleinerten sich diese Werte auf 1,31 bzw. 0,92. Kinder im Alter von „13 oder älter“ erreichten dann wieder einen Mittelwert um 1,96 und einen Median von 1,26.

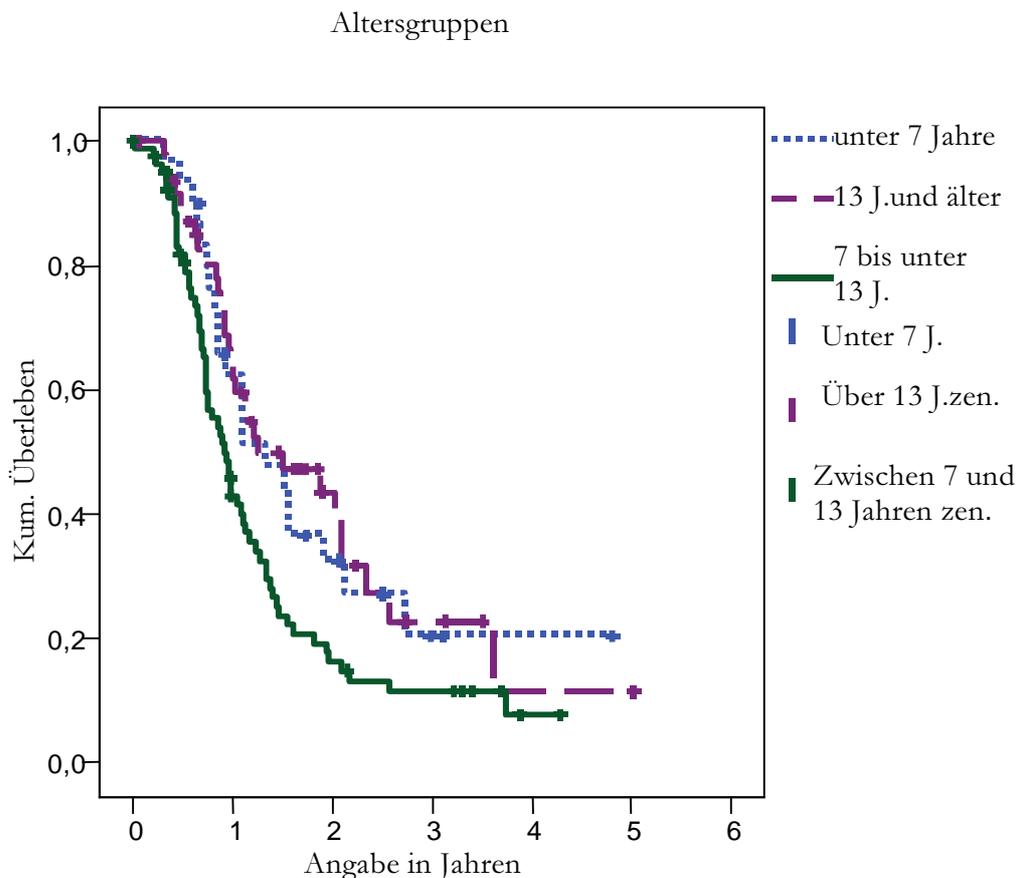


Abbildung 4.2.1.-3 Die Kaplan-Meier Graphik veranschaulicht die erhöhten Sterberaten in der Gruppe der 7-13 Jährigen im Vergleich zu älteren und jüngeren Patienten. So stellt diese Altersgruppe nicht nur die größte Gruppe unter den Erkrankten dar, auch ist bei Ihnen die Sterberate im Vergleich zu den anderen Jahrgangsstufen am höchsten. Dies bedeutet eine bessere Überlebensperspektive für Patienten, die entweder jünger als 7 Jahre sind oder über 13 Jahre waren. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,02$ ).

#### 4.2.1 Tumorlokalisation und Histologie

War auch der Ponsbereich Tumor infiltriert, wurde dies nachfolgend als „Pons“ bzw. „Pons beteiligt“ zusammengefasst. Die als „andere“ zusammengefassten Lokalisationen befanden sich zum Beispiel im Thalamus, in den Basalganglien oder im Kleinhirn.

	Häufigkeit	Prozent
Cortex	51	31,7
Pons/bzw Beteiligung	64	39,8
andere	46	28,6
Gesamt	161	100,0

Tabelle 4.2.2-1 Bei einer groben Einteilung der Lokalisationen in „Cortex, Pons oder andere Bereiche“ zeigt sich in etwa eine Drittel-Verteilung. Über ein Drittel (39,8 %) aller in dieser Therapie behandelten Patienten hatten den Tumor im Ponsbereich oder einer Ponsbeteiligung und damit denkbar schlechte Operabilität. Etwas weniger als ein Drittel (31,7 %) der diagnostizierten Tumore befanden sich im Cortex.

	Mean	Median	Anzahl der Patienten	Verstorben im Zeitraum 1999-2004
Cortex	2,52	2,09	50	24
Pons/Beteiligung	1,17	0,99	54	46
andere	1,55	0,96	45	36
Unbekannt	0,88	0,67	9	9

Tabelle 4.2.2-2 Der Medianwert steht in direkten Bezug zur Lokalisation: Bei einer Lokalisation im Cortex überlebten mehr als die Hälfte der Patienten und hatten auch die höchsten Meanwerte. Ist auch ein Tumor im Pons zu finden, versterben im Beobachtungszeitraum 85% der Patienten. Bei „anderen Bereichen“ sind 80% der Patienten in dem beobachteten Zeitraum verstorben.

## Überlebensfunktionen

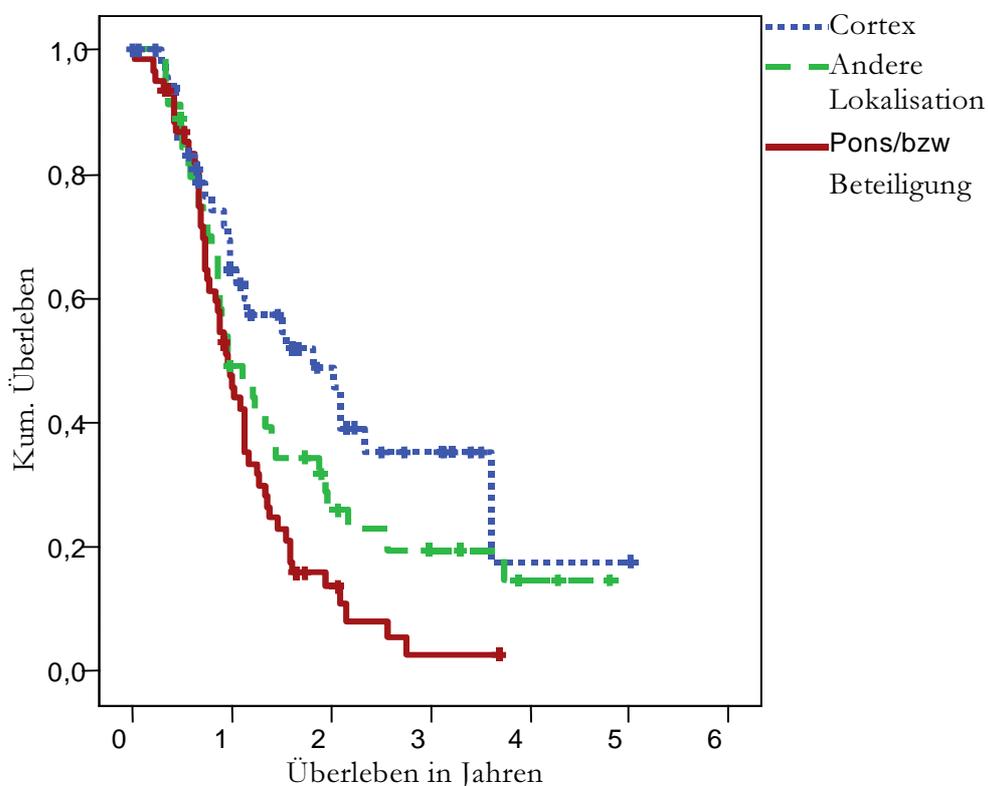


Abbildung 4.2.2-1 Kaplan-Meier Graphik: Überlebenszeitraum und Lokalisation: Ein Cortex-Tumor ermöglicht die besten Prognosen im Vergleich zu anderen Lokalisationen. Bei zwei Patienten mit Ponsbeteiligung ist zwar der Status bekannt, nicht aber das genaue Todesdatum, so dass sie in der Kaplan-Meier-Darstellung fehlen. Das gleiche gilt für einen Patienten, dessen Tumor im Cerebellum lokalisiert war.

Bei einer Lokalisation im Cortex ist die mittlere Überlebensdauer 2,25 Jahren bei einem Medianwert von 1,82. Liegt der Tumor im Ponsbereich bzw. sind Tumorstrukturen auch im Ponsbereich zu finden, ist sowohl die mittlere Überlebensdauer (1,15 Jahre) als auch die Überlebenswahrscheinlichkeit am schlechtesten. Andere Lokalisationen ergaben ein mittleres Überleben von 1,73 Jahren. Mit einem p-Wert von unter 0,05 ( $p=0,0002$ ) ist der Bezug signifikant. Die Lokalisation des Tumores ist demnach entscheidend für die Überlebensprognose.

### Histologie:

Die bei den HIT-GBM-C Patienten festgestellten Grade nach WHO verteilten sich folgendermaßen:

	Anzahl Patienten	Prozent
WHO I°	2	1,2
WHO II°	6	3,7
WHO III°	55	34,2
WHO IV°	65	40,4
Unbekannt	33	20,5
Gesamt	161	100,0

Tabelle 4.2.2-3 Unter den Patienten der HIT-GBM-C Therapie stellen die Tumore mit WHO IV mit über 40% die größte Gruppe dar, gefolgt von WHO III mit 34%. Die Gruppe der WHO III und IV bilden zusammen fast 75 %. Bei den Patienten mit WHO I und WHO II erfolgte die Behandlung nach HIT-GBM-C -Therapie aufgrund der Lokalisation als diffus intrinsisches Ponsgliom. Die Aufnahmekriterien für das HIT-GBM-C Protokoll sind demnach bezüglich des Gradings überwiegend erfüllt.

Insgesamt 55 Patienten hatten einen Tumor mit WHO III, von denen 37 verstarben. Die mittlere Überlebenszeit wurde mit 1,92 Jahren errechnet. Bei den Patienten mit WHO IV (insgesamt 65) waren es 45 Sterbefälle mit einem mittleren Überleben von 1,69 Jahren. 19 Patienten mit WHO IV sind am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben. Bei den 33 Patienten mit unbekanntem WHO –Grading verstarben alle bis auf drei in den ersten beiden Jahren. Fünf Patienten mit WHO II und Pons-Beteiligung starben innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose.

## Operationsergebnisse

Für eine Verbesserung der Prognose war eine möglichst vollständige chirurgische Entfernung von großer Bedeutung (BLOOM 1970-1980). Konnte nur eine subtotal oder eine partielle Exstirpation vorgenommen werden, so verschlechterte sich die Prognose (WISOFF et al.1998, BLOOM 1982).

Nur bei 17,4% (=28 Patienten) wurde eine vollständige Entfernung des Tumores erreicht. Eine subtotal Verkleinerung (=mehr als 90% des Tumors ex) wurde bei 22 Patienten vorgenommen, entsprechend 13,7%. Eine partielle (mehr als 50% Entfernung) gelang bei 36 Patienten (= 22,4 %). Bei 32 Patienten (19,9%) wurden nicht operiert. Bei den meisten Patienten (41), entsprechend 25,5 %, wurde nur eine Biopsie vorgenommen. chirurgischer Entfernung des Tumores zu Überlebenschancen. Bei zwei Patienten sind keinerlei operative Eingriffe dokumentiert. Resektionstyp:

	Häufigkeit	Prozent
Total	28	17,4
Subtotal	22	13,7
Partial	36	22,4
Biopsie	41	25,5
Keine Operation	32	19,9
Unbekannt	2	1,2
Gesamt	161	100

Tabelle 4.2.3-1 Die erzielten Operationsergebnisse zeigen, dass nur knapp ein Drittel (31,1%) aller Resektionen total oder subtotal möglich war. Bei der Mehrheit der Patienten (45,4 %, in absoluten Zahlen 73) konnte keinerlei Entfernung des Tumorgewebes vorgenommen werden.

## Kreuztabellen

In der Regel sind bei Ponsgliomen aufgrund der Inoperabilität nur Biopsien indiziert. Das wird mit diesen Daten bestätigt:

		Resektion				Gesamt
		Biopsie bzw. keine OP	Sub./ oder par- tiell	total	Unbek.	
Cortex	Anzahl	7	20	23	0	50
	% von Resektion total/sub./partuell	9,6%	34,5%	82,1%	0%	31,1%
Pons	Anzahl	47	8	0	1	56
	% von Resektion	64,4%	13,8%	0%	50,0%	34,8%
andere Lokal.	Anzahl	14	27	3	1	45
	% von Resektion	19,2%	46,6%	10,7%	50,0%	28,0%
Unbek.	Anzahl	5	3	2	0	10
	% von Resektion	6,8%	5,2%	7,1%	0%	6,2%
Gesamt	Anzahl	73	58	28	2	161

Tabelle 4.2.3.-2 Kreuztabelle mit exakter Aufteilung der Lokalisation zu den Operationsergebnissen. Die Resektions-Möglichkeiten sind in starker Abhängigkeit zur Lokalisation. So entfielen 82 % aller totalen Exstirpationen auf den Cortexbereich. 64,4 % aller Biopsie fanden bei Patienten mit Tumorausstreuung im Ponsbereich statt, das sind 84% aller Patienten mit dieser Lokalisation. Nur bei 13,8% dieser Patientengruppe konnte Tumorgewebe wenigstens subtotal entfernt werden. Bei den Patienten mit „anderen“ Lokalisationen lag der Schwerpunkt in einer sub- oder partiellen Entfernung. Auch bei den Patienten mit unbekannter Lokalisation überwiegen die Biopsien, ein Hinweis auf schlechte Operabilität und damit eine Argumentation, diese Patienten in die Therapie aufzunehmen.

Weiter wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen WHO-Graden I-IV und Ausmaß der Resektion überprüft:

		Resektion				Gesamt
		andere	sub/part	total	unbek.	
WHO I°	Anzahl	1	1	0	0	2
	% von Resektion total/subtotal partiell	1,4%	1,7%	0%	0%	1,2%
WHO II°	Anzahl	5	1	0	0	6
	% von Resektion total/subtotal partiell	6,8%	1,7%	0%	0%	3,7%
WHO III°	Anzahl	24	23	7	1	55
	% von Resektion total/subtotal partiell	32,9%	39,7%	25,0%	50,0%	34,2%
WHO IV°	Anzahl	11	33	21	0	65
	% von Resektion total/subtotal partiell	15,1%	56,9%	75,0%	0%	40,4%
Unbekannter WHO-Grad	Anzahl	32	0	0	1	33
	% von Resektion total/subtotal partiell	43,8%	0%	0%	50,0%	20,5%
Gesamt	Anzahl	73	58	28	2	161

Tabelle 4.2.3-3 Unterschiedliche Gradings erreichten unterschiedliche Resektionen. In der Kreuztabelle wird anschaulich, dass bei höchsten WHO-Grad IV die höchste Anzahl totaler Resektionen erreicht wurde. Bei Grad III wurde am meisten subtotal entfernt. Je höher der WHO-Grad des Tumores desto höher die Wahrscheinlichkeit einer vollständiger bzw. subtotaler, eher radikaleren Resektion.

Die Operationsergebnisse wurden verglichen mit der „erwarteten Anzahl“ unterschiedlicher Resektionen bezogen auf den WHO Grad. Bei dem Grad III wurden etwas mehr vollständige Resektionen erwartet als wirklich erreicht (Erwartete 9,6 zu 7 tatsächlich). Oft konnte statt dessen nur eine subtotale Resektion erreicht werden (19,8 Erwartet zu 23 tatsächlichen Resektionen).

### Überleben aufgetrennt nach Art der Resektion

Jede Art von Resektion ist lebensverlängernd ( $p < 0,001$ ). Wurde eine Operation vorgenommen, lag der mittlere Überlebenszeitraum bei 2,08 Jahren im Gegensatz zu den Nicht-Operierten mit 1,2 Jahren. Der Medianwert verhielt sich 1,41 zu 0,87.

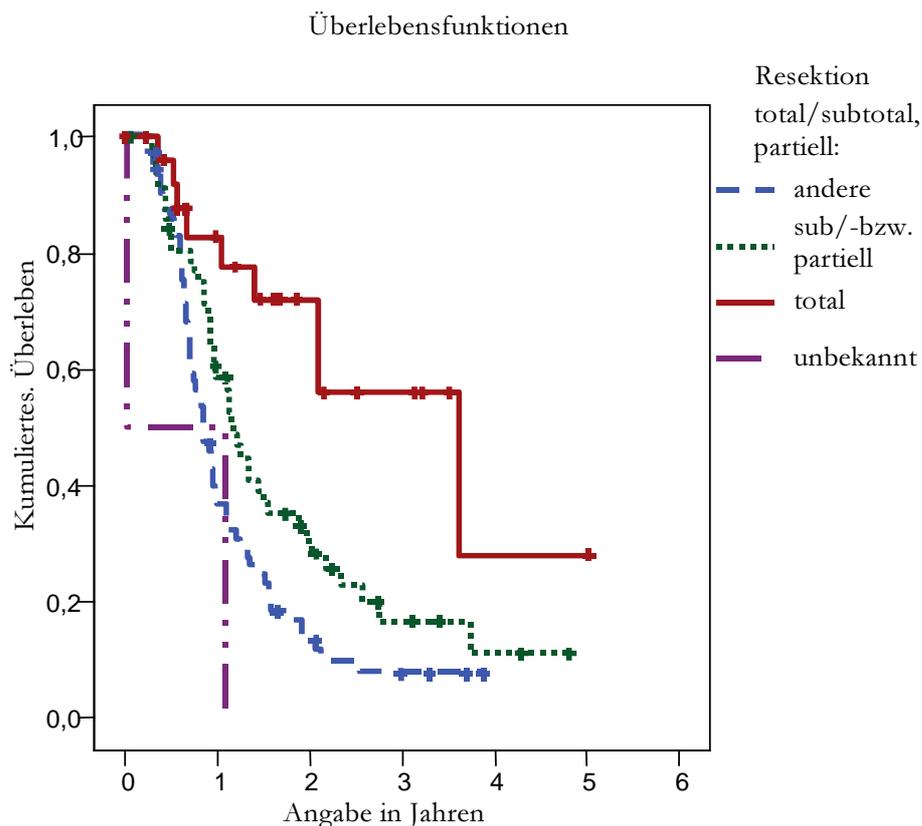


Abbildung 4.2.3.-3 Es bestätigt sich die direkte Korrelation Überleben zu Resektionsergebnis. Bei totalen Resektion ergibt sich ein Mittelwert von 2,98 und ein Medianwert von 3,61 und damit die besten Werte in der Kaplan-Meier Kurve .

Die partielle bzw. subtotale Entfernung ermöglichte einen Mittelwert des Überlebens von 1,73 und einen Median mit 1,18. Bei den unbekanntem Operationsergebnissen wurden dagegen nur Werte von 0,56 und 0,3 erreicht. Je mehr Tumorgewebe entfernt werden konnte, desto besser waren die Überlebenschancen und das tatsächlich erreichte Überlebensalter. Die Signifikanz liegt bei  $p=0,0002$ .

Patienten mit Resektion wurden mit Hilfe einer MRT- Untersuchung, 8 Wochen nach Therapiebeginn, auf ein Ansprechen der Behandlungsstrategie hin überprüft:

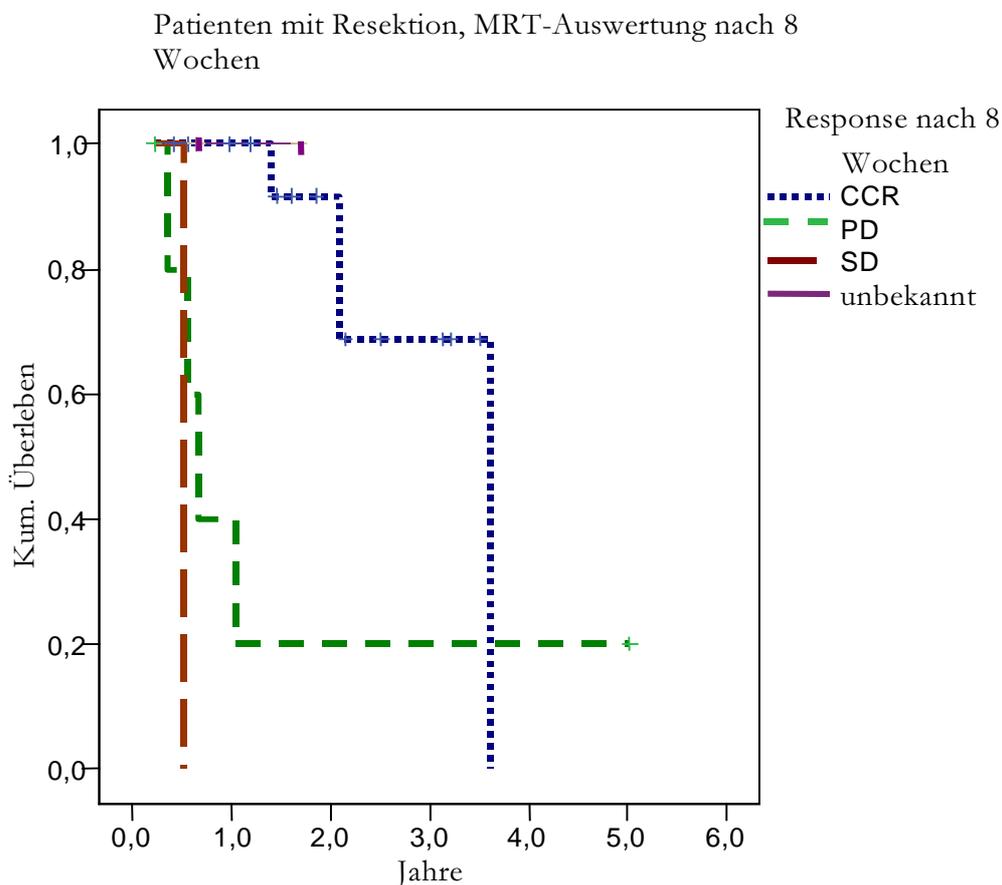


Abbildung 4.2.3-4 Kaplan-Meier Graphik in Bezug zur Response in der MRT Auswertung. Bei den Patienten ohne Resttumor und kompletten Remission (=CCR) belief sich der mittlere Überlebenszeitraum auf 2,93 Jahre. Hier zeigte sich auch ein hoher Medianwert von 3,61.

Bei Patienten mit PD = fortschreitender Erkrankung bei Resttumor bzw. Metastase häuften sich die Todesfälle im ersten Jahr . Dann allerdings überlebten die Patienten den Beobachtungszeitraum. SD beschreibt Patienten mit stabiler Situation, deren Tumor höchstens um 50% kleiner oder 20% größer wurde bezogen auf den präoperativen Tumor. Sie verstarben alle innerhalb des ersten Jahres.

Die Unterschiede sind mit  $p=0,001$  signifikant.

Bei einer vollständigen operativen Entfernung des Tumors (26 Patienten) und anhaltender kompletten Remission, überprüft nach MRT, zeigten sich die längsten Überlebenszeiten und der höchste Median:

Nur eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors ist demnach lebensverlängernd.

#### 4.2.2 Strahlentherapie

Ein Teil der Behandlungsstrategie war die Bestrahlung :

Bestrahlung	Häufigkeit	Prozent
Ja	156	96,9
Nein	2	1,2
Unbekannt	3	1,9
Gesamt	161	100

Tabelle 4.2.2.-1: Von den 161 Patienten wurden 156 , demnach 97% bestrahlt. Zwei Patienten wurden nicht strahlentherapiert und bei weiteren drei Patienten ist nicht bekannt, ob sie strahlentherapiert wurden.

Die Dosis der Bestrahlung blieb im geforderten Rahmen:

## Strahlentherapie-dosis

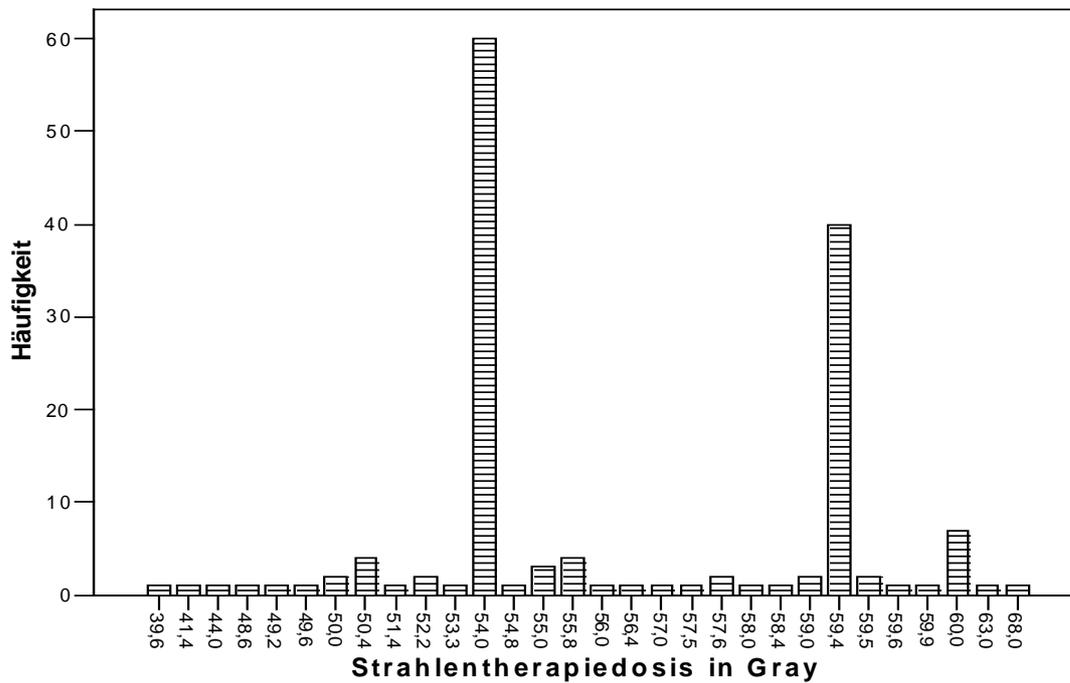


Abbildung 4.2.2.-1 Strahlentherapie-Dosis der HIT-GBM-C Patienten: Entsprechend der Anweisung im HIT-GBM-C Protokoll (siehe „Material und Methoden“) therapierte man die Altersgruppe über 3 Jahre mit einer Gesamtdosis im Bereich von 59,4 Gray, bei Hirnstammlokalisation mit maximal 54 Gray. Dies erklärt den das Maximum bei einer Gesamtdosis von 54 Gray (annähernd 60 %). Eine Dosis unter 54 Gray wurde bei 19 Patienten, entsprechend 12 % verabreicht.

## Überlebensdaten im Vergleich mit Simultan-Bestrahlung

Von den insgesamt 161 HIT-GBM-C Patienten bestrahlte man zwar 156, aber nur 87 davon simultan, bei 60 Patienten bestrahlte man zeitlich versetzt. Bei 9 Patienten ist die zeitliche Abfolge unklar. Die Forderung, simultan mit der Chemotherapie zu bestrahlen, wurde damit nur bei 54 % der HIT-GBM C-Patienten eingehalten.

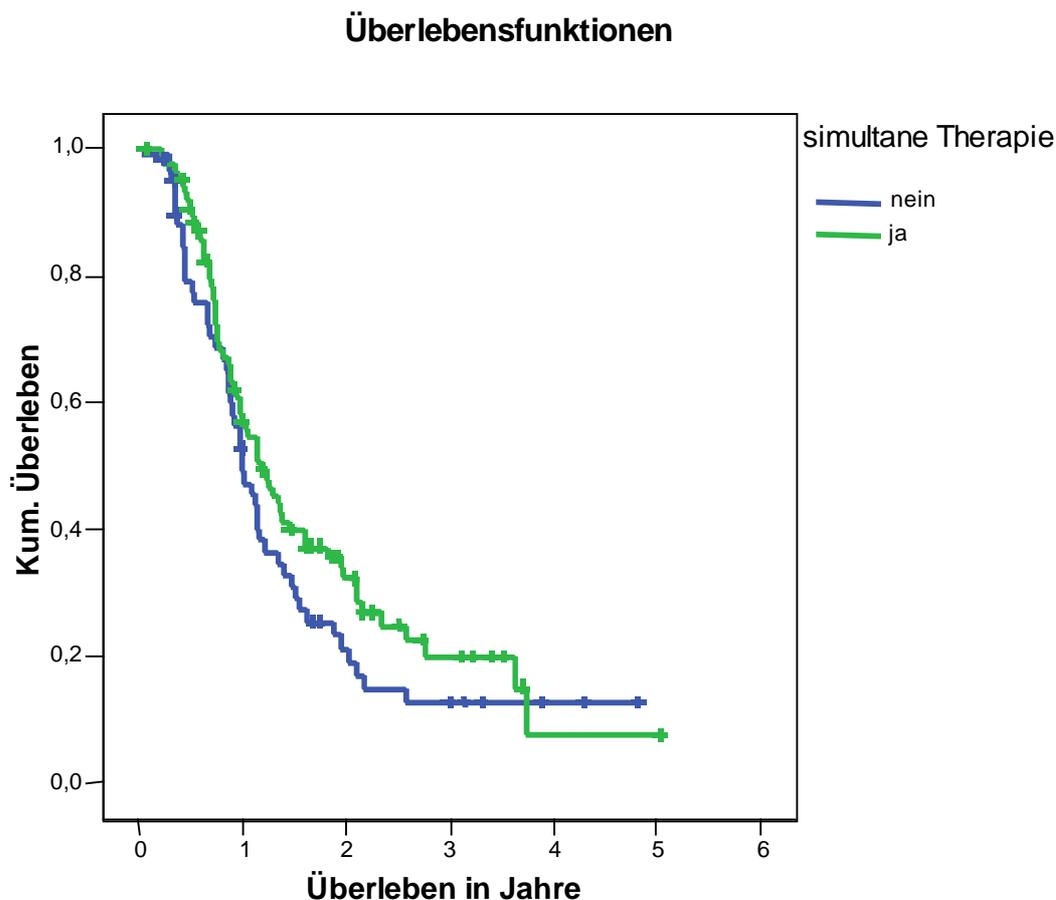


Abbildung 4.2.2.-2 Kaplan-Meier Graphik zur Fragestellung, ob sich eine simultane Bestrahlungstherapie auf die Überlebenskurve auswirkt. Ausgehend von den 147 Patienten, von denen gesicherte Daten über eine Bestrahlung vorliegen, wurden 59% simultan bestrahlt, 41% zeitlich verschoben. Wurde simultan bestrahlt, erreichten die Patienten ein Meanwert von 1,76 gegenüber 1,50 und einen Medianwert von 1,18 zu 0,99. Damit zeigt sich eine verbesserte Überlebenssituation der Simultanbestrahlten gegenüber den Patienten mit zeitlich verschobener Therapie in den ersten drei Jahren nach Diagnose.

### 4.2.3 Weiterer Therapieverlauf

Während der Induktionstherapie wurden keine allergischen Reaktionen dokumentiert. Allerdings wurden bei 22 Patienten Beeinträchtigungen wie Erbrechen, Doppelbilder und ähnliche neurologische Störungen festgestellt. Bei 12 Patienten konnten Verbesserungen dieser Symptome bereits während der Induktion dokumentiert werden. Vor allem bei der abschließenden Konsolidierungsphasen wurden aus unterschiedlichen Erwägungen heraus Abweichungen des HIT-GBM-C-Protokolls durchgeführt. So traten nur 104 Patienten in die vorgeschriebene Konsolidierungsphase ein.

Zum Zeitpunkt der vorläufigen Auswertung waren bei drei Patienten die abschließenden Vorgehensweisen noch nicht geklärt.

Im Anschluss an die Radiochemo-Therapie wurde, wenn eine Notwendigkeit vorlag, eine Zweitoperation angesetzt. Diese wurde bei 18 Patienten vorgenommen. Bei weiteren 5 Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt.

Sekundäre Operationen:

Sekundäre Operation	Häufigkeit	Prozent
keine Angabe	13	8,1
offene Biopsie	3	1,9
stereotaktische Biopsie	2	1,2
partielle Resektion	4	2,5
subtotale Resektion	3	1,9
totale Resektion	11	6,8
Keinerlei Eingriffe	123	76,4
Gesamt	159	98,8
Fehlende Daten	2	1,2
Gesamt	161	100,0

Tabelle 4.2.3-1 Sekundäre Operationen: Bei 123 Patienten musste kein weiterer Eingriff vorgenommen werden, wobei bei 13 Patienten diesbezüglich die Angaben fehlen

### 4.3 Prognostische Faktoren

#### Überlebensprognose nach den verschiedenen Tumorarten

Von den insgesamt 75 Patienten mit anaplastischen Astrozytom III nahmen 48 an der HIT-GBM-C Therapie teil. 35 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Dadurch errechnet sich eine mittlere Überlebenszeit 1,75 Jahre mit einem Median von 1,12 (Begrenzt auf 4,81 Jahre ). Für das Glioblastoma multiforme, welches bei 58 Patienten mit HIT-GMB-C Therapie diagnostiziert wurde, ergaben sich der Mittelwert von 1,63 Jahren und der Median 1,01 ( $p=0,796$ ).

**Patienten mit anapl. Astrozytom und Patienten mit Glioblastom multif.**

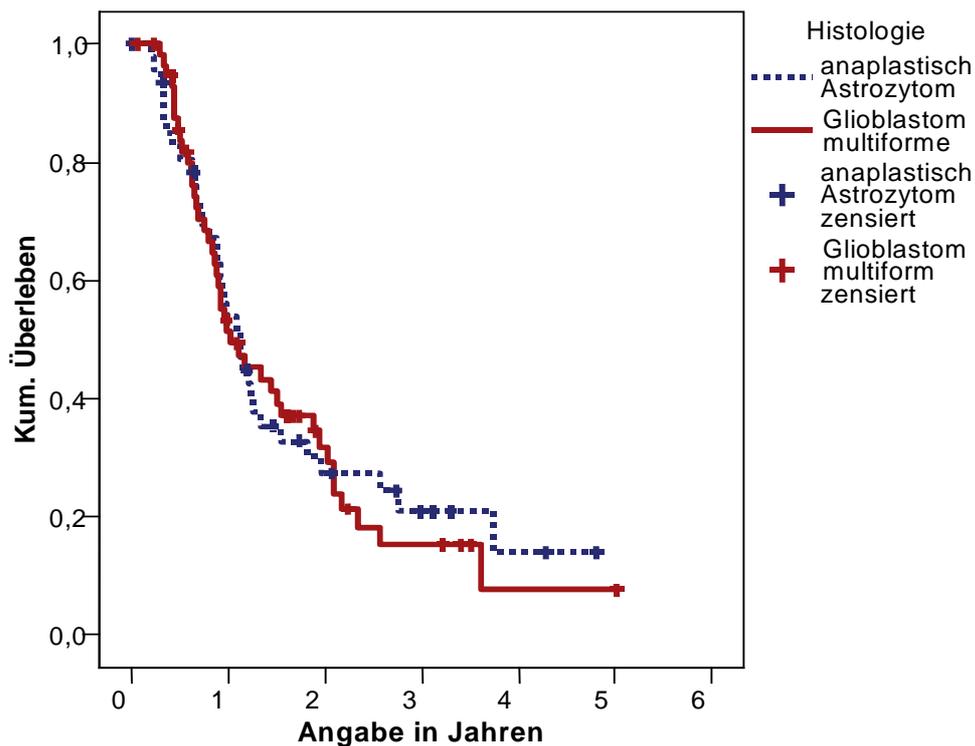


Abbildung 4.3.-1 Kaplan-Meier Graphik der Patienten mit Anaplastischen Astrozytom und Glioblastom multiforme. Der Krankheitsverlauf der beiden Tumore verläuft nahezu parallel, es ist kein signifikanter Unterschied im Verlauf erkennbar. Erst nach 2 Jahren zeigt sich eine erhöhter Überlebensdurchschnitt bei den Patienten mit Anaplastischen Astrozytom.

Anders im Vergleich dazu verläuft die Überlebensfunktion der Patienten mit Pons lokalisierten Tumor :

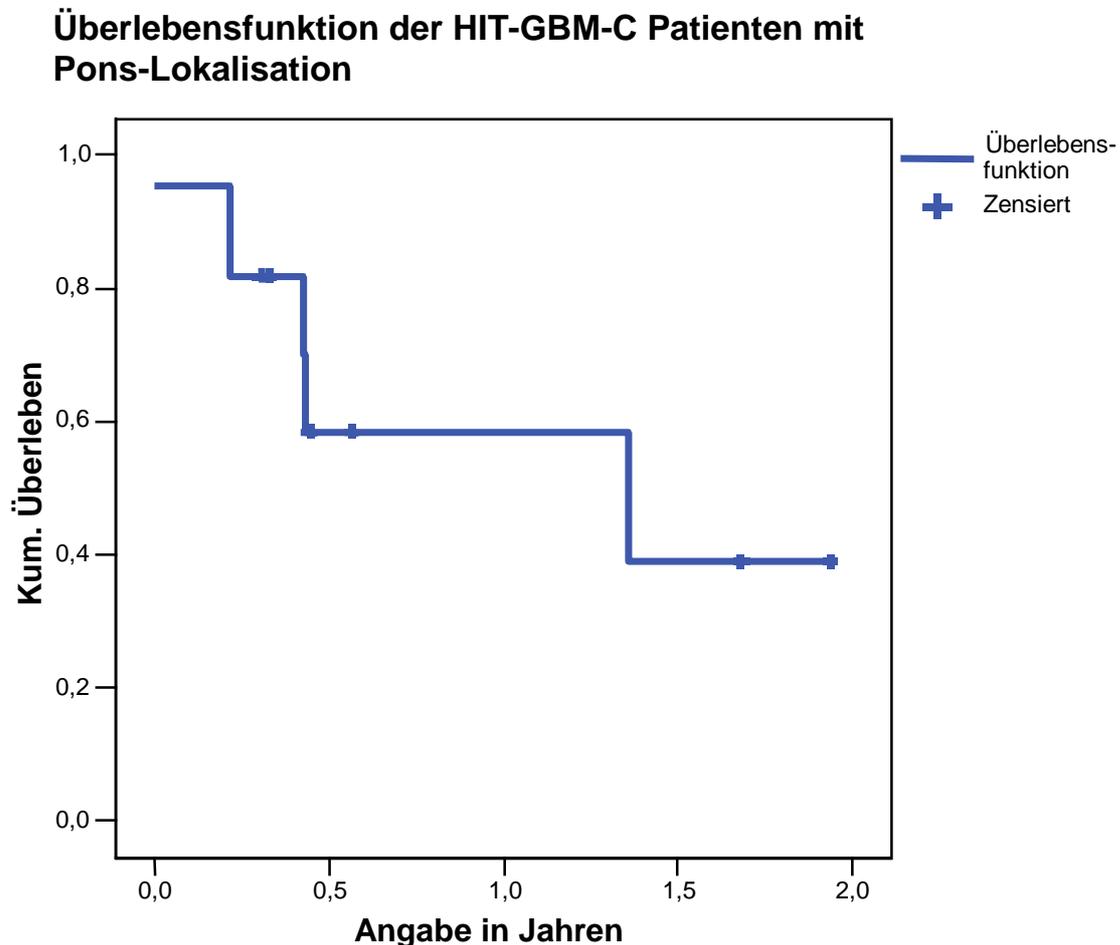


Abbildung 4.3.-2: Kaplan-Meier Graphik mit Pons-Gliom. Unbehandelt liegt die Überlebensrate bei 3-6 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit war für Patienten mit Pons-Lokalisation mit beliebiger Therapie 1,06 Jahre mit einem Medianwert von 1,36. Im Vergleich dazu war die mittlere Überlebenszeit bei Nicht-Pons Lokalisation 2,06 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit bei Ponsbeteiligung unter HIT-GBM-C Therapie war 1,14 Jahre mit einem Median von 1,36 und damit im Vergleich zu keiner Behandlung wesentlich verlängert .

Von den insgesamt 14 beobachteten Patienten lebten zum Ende des Beobachtungszeitraums noch 6 Patienten.

## 4.4 FMH-Ergebnisse

Alle Patienten der HIT-GBM-C Therapie erhielten im Laufe der Therapie den FMH-Bogen. Bei der Vergabe der Fragebögen gab es unterschiedliche Handhabungen. Ärzte, Eltern und Patienten bekamen den Bogen teils zu Beginn der Therapie, teils zur Valproinsäure-Therapie, allerdings ohne Zeittafel und ohne größere Erläuterungen. Auch musste der FMH-Bogen zum Teil erst nachgeschickt oder wiederholt zugesandt werden. So wurden die Bögen zu unterschiedlichen Therapie-Zeitpunkten ausgefüllt. Auch füllten teilweise behandelnden Ärzte, Eltern oder aber in den Kliniken ansässigen Mitarbeitern der Studienzentrale den Bogen aus.

49 Patienten, insgesamt 32 männliche und 17 weibliche, schickten den Bogen ausgefüllt zurück. Von diesen 49 beobachteten Patienten verstarben bis Oktober 2004 26 Patienten. In einem stabilen bzw. klinisch symptomfreien Zustand befanden sich 14 Patienten, während bei 7 Rezidive bzw. Tumor-Progress gemeldet waren. Bei den 7 erwähnten Patienten befanden sich bereits 2 in palliativer Behandlung als sie den FMH-Bogen zurückschickten.

Rücklauf der FMH-Bögen	Anzahl erhaltener FMH-Bögen	Anzahl verschickter Bögen	Rücklauf in %
Summe	49	237	20,6

Tabelle 4.4.-1 Rücklauf der Fragebögen zu den Fertigkeiten der Patienten während der Therapie. Jeder Teilnehmer der HIT-GBM-C –Therapie bekam auch ein FMH-Bogen, wobei der Verteilungsmodus zu Beginn nicht endgültig festgelegt war. In diesem Rahmen ist die Rücklaufquote mit 21% als zufriedenstellend zu bewerten.

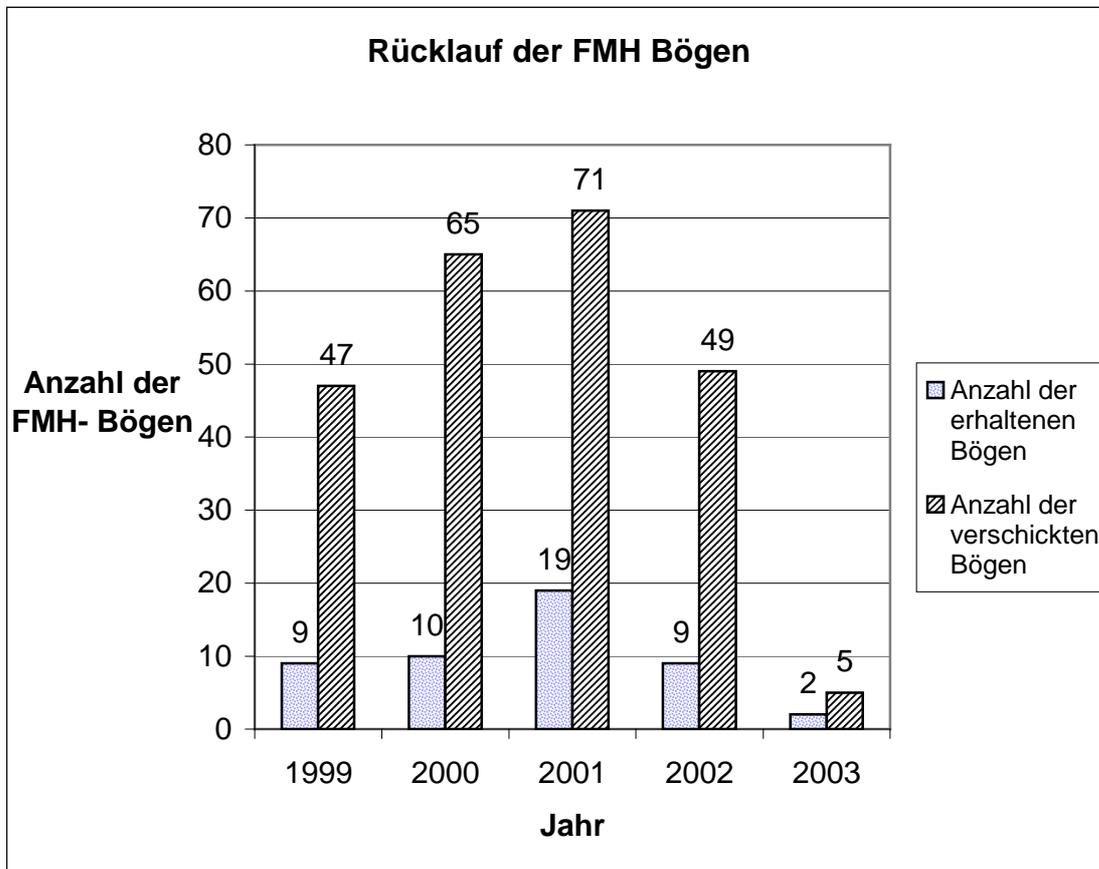


Abbildung 4.4.-1 Die Rücklaufquote der FMH Bögen zeigt im Jahresvergleich Schwankungen zwischen 15% im Jahr 2000 und 27% 2001. Im Laufe des Jahres 2003 wurde vom Therapie-Plan HIT-GBM-C auf HIT-GBM-D gewechselt. In dieser Arbeit wurden nur die FMH-Bögen der Patienten miteinbezogen, die zeitlich sehr früh im Jahre 2003 noch unter HIT-GBM-C behandelt wurden.

Insgesamt konnten 49 FMH-Bögen , im folgenden Erstbögen genannt, ausgewertet werden.

Allen Patienten wurden ebenfalls ein zweiter bzw. weitere Bögen im Verlauf der Therapie zugeschickt mit der Bitte, diese ausgefüllt zurückzuschicken. Davon kamen insgesamt 10, im folgenden Zweitbögen genannt, zurück.

#### 4.4.1 Patienten mit FMH-Bögen

**Altersverteilung der Patienten mit ausgefülltem FMH-Bogen**

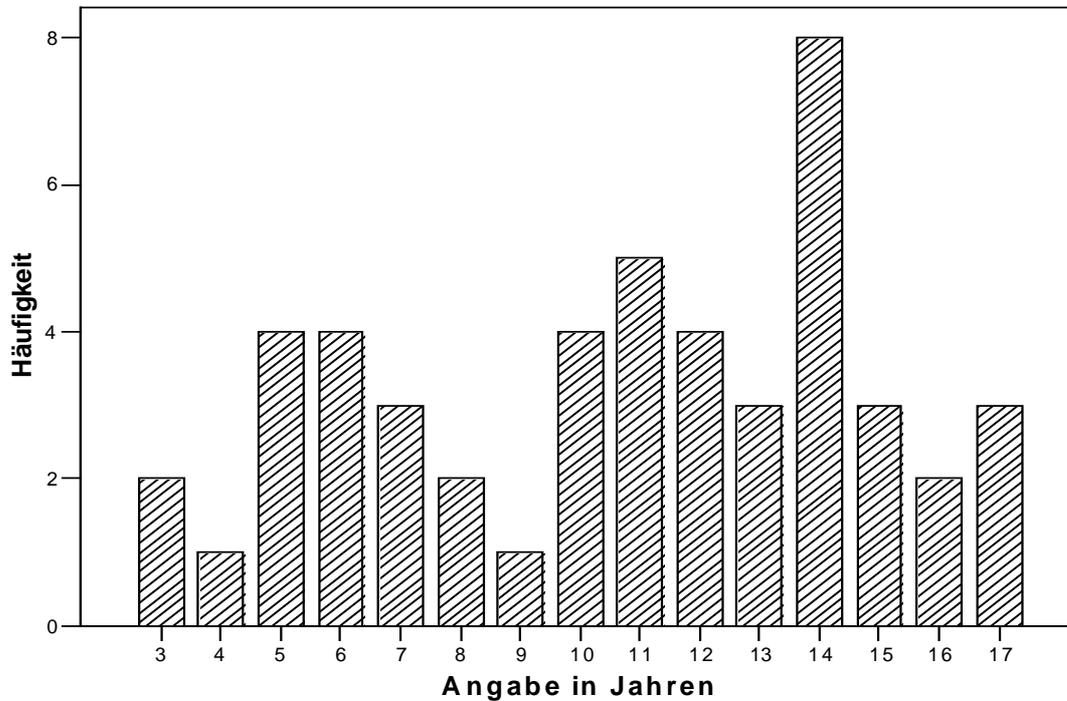


Abbildung 4.4.1.-1 Altersverteilung der 49 FMH-Teilnehmern: In der HIT-GBM-C Therapie waren 51% zwischen 7 und 13 Jahren, im Alter 13 Jahre und mehr 30%. Hier sind diese beiden Altersgruppen mit jeweils 39% gleichmäßig vertreten, wobei sich eine Häufung bei den 14-Jährigen zeigt. Die Gruppe der unter 7-Jährigen ist im Vergleich zu den HIT-GBM-C Patienten mit 22% zu 19 % ebenfalls leicht überrepräsentiert.

Die Anzahl der männlichen Patienten bei den FMH-Bögen war mit 65,3 % im Vergleich zu allen HIT-GBM-C Teilnehmern mit 57,8 % etwas erhöht.

Weiter wurde untersucht, ob sich eine Häufung von Tumorerkrankungen in der Familienanamnese findet.

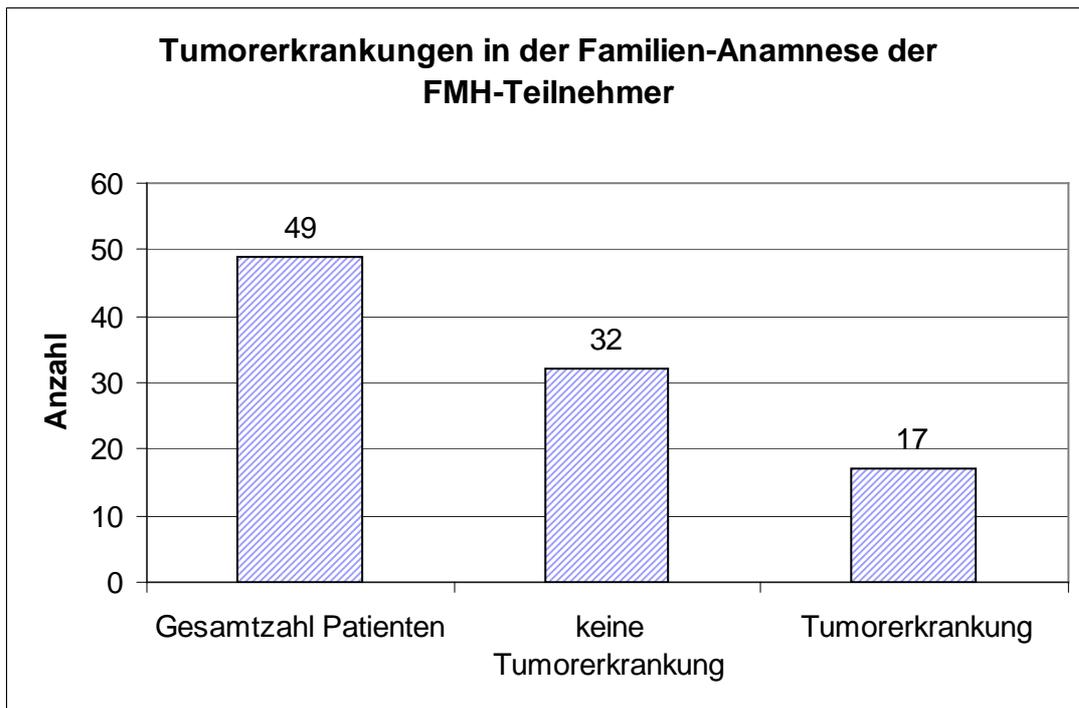


Abbildung 4.4.1.-2 Von den insgesamt 49 FMH-Teilnehmern hatten 17 Tumorerkrankungen in ihren Familien. Dies entspricht einem Prozentsatz von 34,69% und entspricht in etwa dem Prozentsatz aller HIT-GBM-C Patienten (32%).

Einteilung der Tumoren nach den verschiedenen Graden der WHO und Histologie:

	Anzahl unter den FMH-Teilnehmern	Prozent bei FMH-Teilnehmern	Prozentangabe bei den HIT-GBM-C Teilnehmern	Differenz
WHO II	2	4,1 %	3,7 %	0,4
WHO III	17	34,7 %	34,2 %	0,5
WHO IV	20	40,8 %	40,4 %	0,4

Tabelle 4.4.1.-1 Kreuztabelle: Vergleich FMH-Patienten und HIT-GBM-C Patienten in Bezug auf die WHO-Einteilung. Die Verteilung der WHO-Grade unter den FMH-Teilnehmern ist mit der Verteilung unter den HIT-GBM-C Patienten nahezu identisch.

Histologie:

		Häufigkeit bei FMH-Patienten	Prozent	Häufigkeit bei HIT-GBM-C Patienten	Prozent
	Pons ohne Histologie	10	20,5	33	20,5
	Astrocytom II°	2	4,1	4	2,5
	anaplastisches Astrozytom III°	16	32,7	48	29,8
	Glioblastoma multiforme	18	36,7	59	36,6
	Riesenzellglioblastom	1	2,0	2	1,2
	pleom Xanthoastrocytom	1	2,0	2	1,2
	Gesamt	48	98,0	160	99,4
Fehlend	System	1	2,0	1	0,6
Gesamt		49	100	161	100

Tabelle 4.4.-2 Bei einer histologischen Identifizierung der Astrozytomen finden sich annähernd gleiche Verteilungen mit 37% bei den FMH-Teilnehmern und zu 32,5 % bei allen HIT-GBM-C Teilnehmern, bei den Glioblastomen sind in beiden Gruppen 37 % identifiziert. Ein Pons tumor wird histologisch in der Regel nicht verifiziert, anteilmäßig findet er sich aber bei den FMH-Teilnehmern mit 22%, bei allen HIT-GBM-C Teilnehmern mit knapp 21%.

Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch bei den operativen Resultaten:

	Häufigkeit bei den FMH-Teilnehmern	Prozentangabe FMH	Prozente der HIT-GBM-C Patienten
Biopsien	21	42,9 %	45,3 %
Sub/partielle	13	26,5 %	36,0 %
Totale Resektion	13	26,5 %	17,4 %
Unbekannt	2	4,1 %	1,2 %
Gesamt	49	100%	100%

Tabelle 4.4.1.-3 Prägnantester Unterschied ist der erhöhte Anteil der vollständigen Resektionen (+9%) und parallel dazu der erniedrigte Anteil der subtotalen Tumor-Entfernungen bei den FMH-Teilnehmern, bei sonst vergleichbaren Tumor-Erfassungsdaten.

Zusammenfassend können die Patienten, mit abgegebenen FMH-Bogen, bezüglich Geschlecht, Grade und Histologie, als repräsentativ für die HIT-GBM-C-Population angenommen werden. Unterschiede finden sich bei der Resektion und gering bei der Altersverteilung.

Somit ist die Gruppe der FMH-Teilnehmer in dieser Arbeit repräsentativ für alle HIT-GBM-C Teilnehmer.

### Überlebensdaten der 49 FMH-Teilnehmern

Am Ende des beobachteten Zeitraums leben von den anfänglichen 49 noch 19 Patienten, von denen allerdings fünf Rezidive aufwiesen. 14 waren ohne klinische Symptome. Zu dem Zeitpunkt befanden sich weitere 2 Patienten in palliativer Situation, während bei einem Patienten der gesundheitliche Zustand unbekannt war.

Von den Patienten mit Tumoren Grad III überlebten bis 2004 neun inclusive zwei Patienten mit Rezidiv, während des Beobachtungszeitraums verstarben acht. 12 Patienten mit Grad IV verstarben, während neun 2004 noch lebten. Bei unbekannter histologischer Diagnose sind acht Patienten verstorben, einer lebt zum Ende des Beobachtungszeitraums ohne Symptome. Bei einem weiteren wurde ein Rezidiv festgestellt. Für einen Patienten gibt es keinerlei Angaben.

Prozentual bedeutet dies eine Überlebensrate bei Grad III von 52,9 % und bei Grad IV von 42,8 % (eingeschlossen Patienten mit Rezidiv).

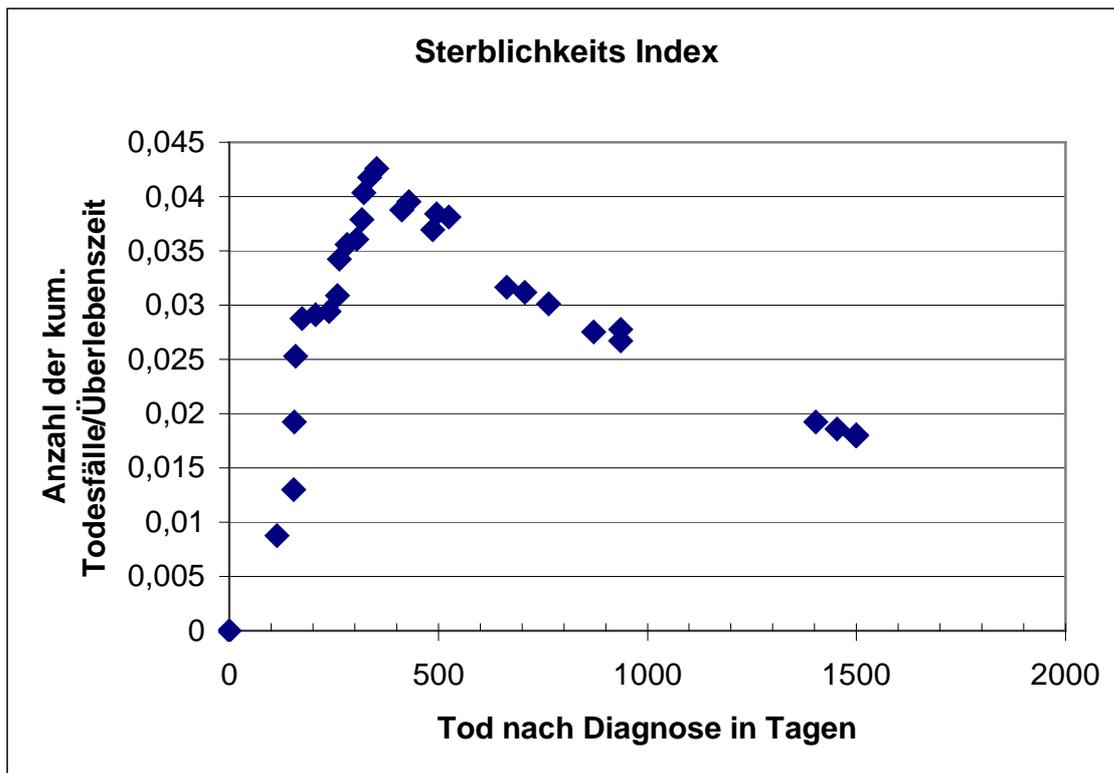


Abbildung 4.4.1.-4 Der Sterblichkeitsindex zeigt den Verlauf der kumulierten Todesfälle dividiert durch die Überlebenszeit. Es stellt somit dar, zu welchem Zeitpunkt am meisten Sterbefälle nach Diagnose auftreten. Die meisten der Patienten versterben in den ersten 1 ½ Jahren nach Diagnose und demnach noch während der Therapie.

Bereits innerhalb der ersten 1 ½ Jahre nach der Diagnosestellung starben insgesamt 21 von 49 Patienten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 43 %. Damit sterben noch während des Anfangszeitraums der Therapie ein vergleichsweise hoher Anteil an Patienten.

Errechnet man die Kaplan-Meier Funktion aller FMH-Teilnehmer erhält man für die mittlere Überlebenszeit 1,88 Jahren und einen Medianwert von 2,09. Damit erreichen diese Patienten im Vergleich zu allen Teilnehmern an der HIT-GBM-C Studie (Mittelwert = 1,68 und Median = 1,11) bessere Werte. Von allen 49 FMH-Patienten sind am Therapie-Ende 38,7% am Leben, bei allen 161 HIT-GBM-C Patienten sind es 27%.

#### 4.4.2 Auswertung der Erstbögen

Da einige Patienten zwei Bögen ausgefüllt zurückschickten, wird im laufenden unterschieden zwischen den Erstbögen und die zeitlich nachfolgenden Zweitbögen. Die Mehrheit der Patienten schickten nur einen FMH-Bogen zurück, so das die Anzahl der Erstbögen wesentlich größer ist als die der Zweitbögen.

Zur Auswertung wurden zunächst alle positiven Antworten gezählt.

Positive Antworten :

n=49

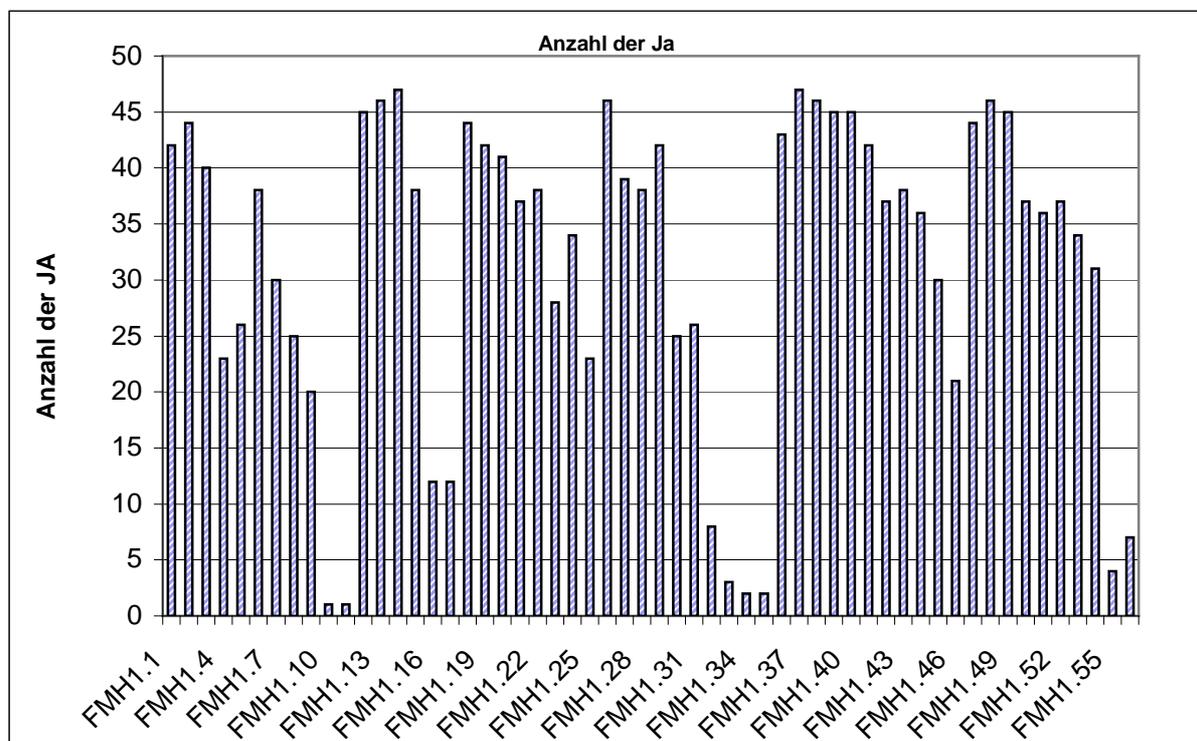


Abbildung 4.4.2.-1 Positive Antworten der 49 FMH Patienten beim ersten Bogen (n=49): Auf der X-Achse wurden die verschiedenen Fragen des Bogens durchnummeriert aufgetragen, auf der Y-Achse die Anzahl der positiven Antworten. Die erreichten „Ja“ Antworten wurden in der Auswertung gezählt und verglichen mit den erreichbaren Werten der entsprechenden Altersgruppe (Normierung nach Däumling 1994).

Die Fragen sind in sich gegliedert nach verschiedenen Gesichtspunkten:

Bereich	Fragen- Nummer	Anzahl der „Ja“s	Prozent aller Patienten
Fortbewegung	von 1.1 bis 1.11	290	53.80%
Essen/Trinken	von 1.12 bis 1.17	200	68.03%
Körperpflege	von 1.18 bis 1.25	287	73.21%
allg.Unabhängigkeit	von 1.26 bis 1.35	231	47.14%
Verständigung	von 1.36 bis 1.46	430	79.78%
Schreiben/Lesen/Rechnen	von 1.47 bis 1.56	321	65.51%

Gleich die erste Frage („kann beide Arme und Beine bewegen“) behandelt ein typisches Symptom für Tumore des zentralen Nervensystems, die Ataxien, die bei 7 Patienten auftraten. Fünf von Ihnen waren durch ihre Erkrankung so stark beeinträchtigt, dass sie sich nicht mehr „vom Bauch auf den Rücken drehen können“ (FMH 1.2). Bei einigen Fragen kummulieren die „Nein“ – Antworten wie z.B. bei Frage 1.10 „hat einen Führerschein für das Auto“ allein aufgrund des Alters der meisten Patienten. Bei Frage FMH 1.4 „kann alleine Rollstuhl fahren“ finden sich 17 „ohne Angabe.“ Die Tatsache, des „Trocken –Seins“ konnte bei 9 bzw. 10 Kindern erhalten werden (FMH1.18/FMH1.19). Neun von 10 Kindern konnten sich selber anziehen, ohne Licht schlafen, die Zahlen 1-3 unterscheiden und Bildergeschichten verstehen. Die Identität als „ich“ wird von allen wahrgenommen und richtig eingesetzt.

Vor allem im Bereich der „allgemeinen Unabhängigkeit“ sind Einschränkungen erkennbar.

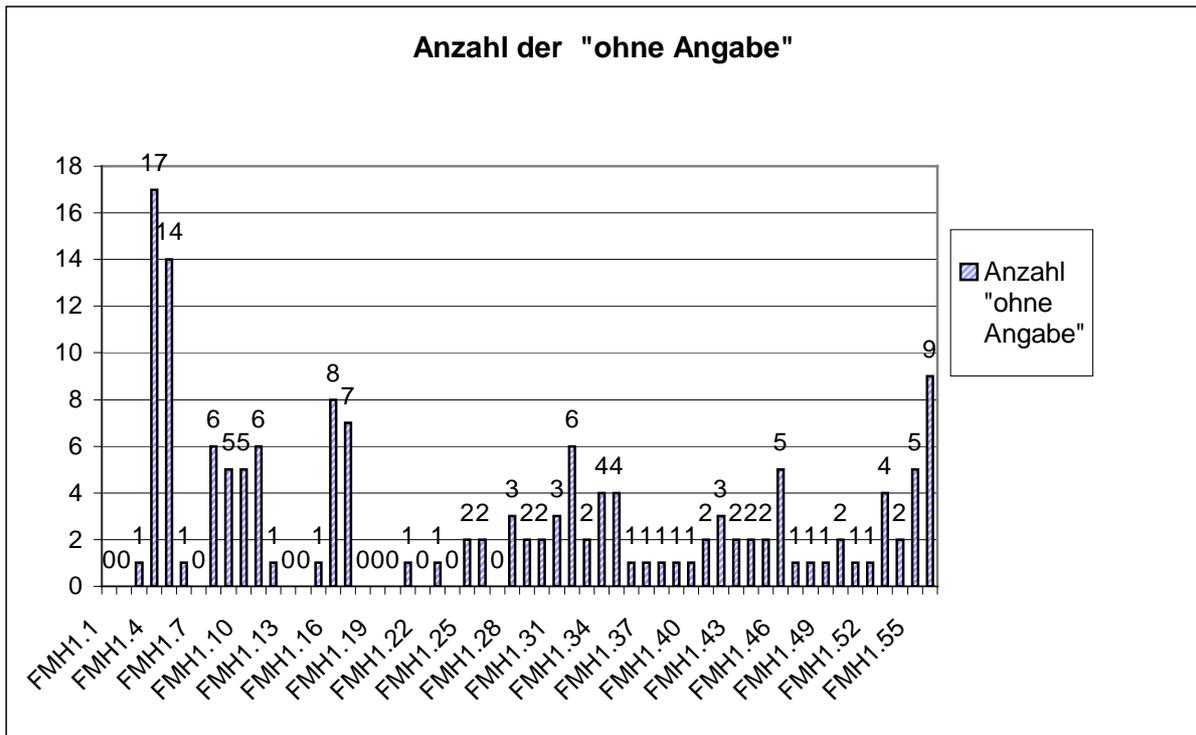


Abbildung 4.4.2.-2 Die Anzahl der „ohne Angaben“ dient der Verifizierung der Antworten, vor allem im Vergleich zu den Zweitbögen. Einschränkungen der Fertigkeiten können dadurch von Unsicherheiten im Ausfüllen des Bogens abgesondert werden.

Weiter von Interesse ist die zeitliche Einordnung, wann die Bögen innerhalb der Therapie beantwortet wurden.

#### 4.4.3 Erstbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Therapieprotokolls

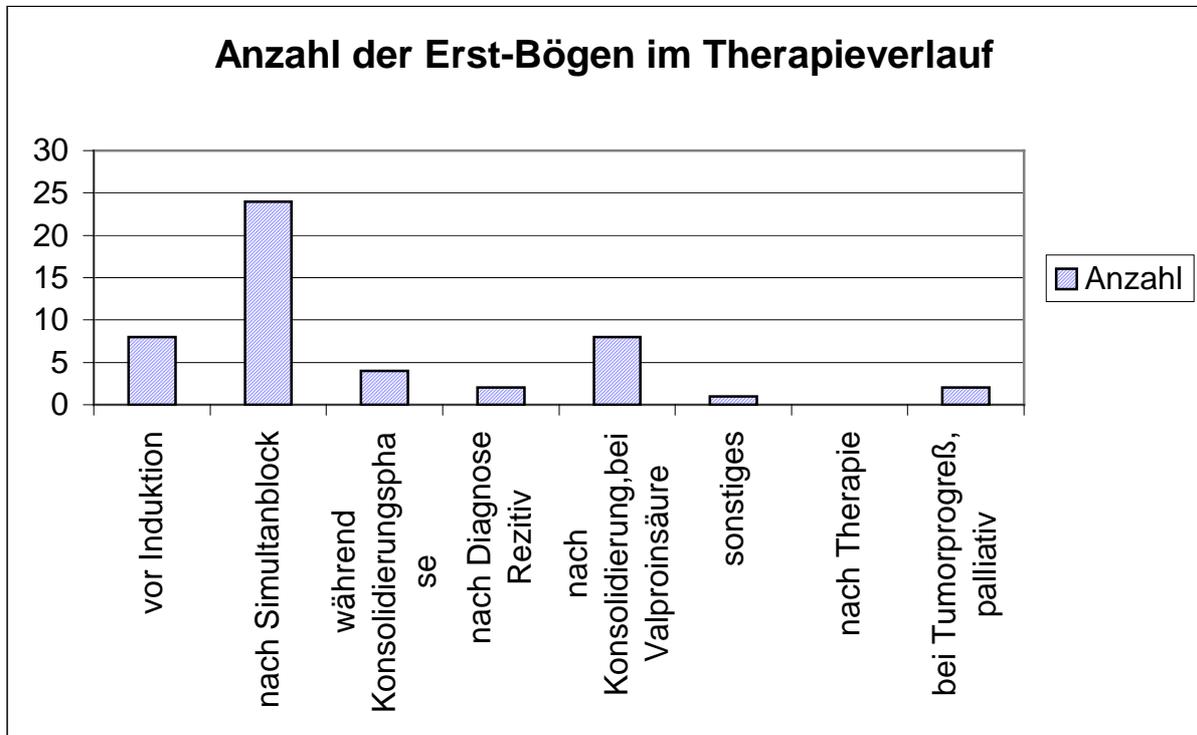


Abbildung 4.4.3.-1 Die meisten Bögen (insgesamt 32) wurden am Anfang der Therapie bzw. während der Simultantherapie ausgefüllt. Dies entspricht im folgenden den Zeitpunkten 1 und 2. Während der Konsolidierungsphase, genauer während der Chemoblöcke 3 und 4, füllten vier weitere Patienten die Bögen aus. Auch das liegt noch zeitlich im Beginn der Therapie. Insgesamt 8 Bögen wurden nach der Konsolidierung ausgefüllt und zurückgeschickt.

So können die Erst-Bögen wirklich zu einem Großteil als Parameter gesehen werden für die Fertigkeiten, die am Anfang der Therapie bei den Kindern und Jugendlichen der HIT-GBM-C Therapie vorhanden waren. Für einen direkten Vergleich mit der jeweiligen gesunden Altersgruppe wurden die Werte normiert.

#### 4.4.4 Die Norm-bezogenen Werte der Erstbögen

Die Norm-bezogenen Werte wurden ermittelt durch Zählen aller positiven Antworten im FMH-Bogen und anschließender Umsetzung in die Perzentilenwerte (siehe Anhang). So konnten zum Beispiel von einer 6-Jährigen 100 Perzentil-Werte erreicht werden durch die tatsächliche Anzahl von 44 positiven Antworten.

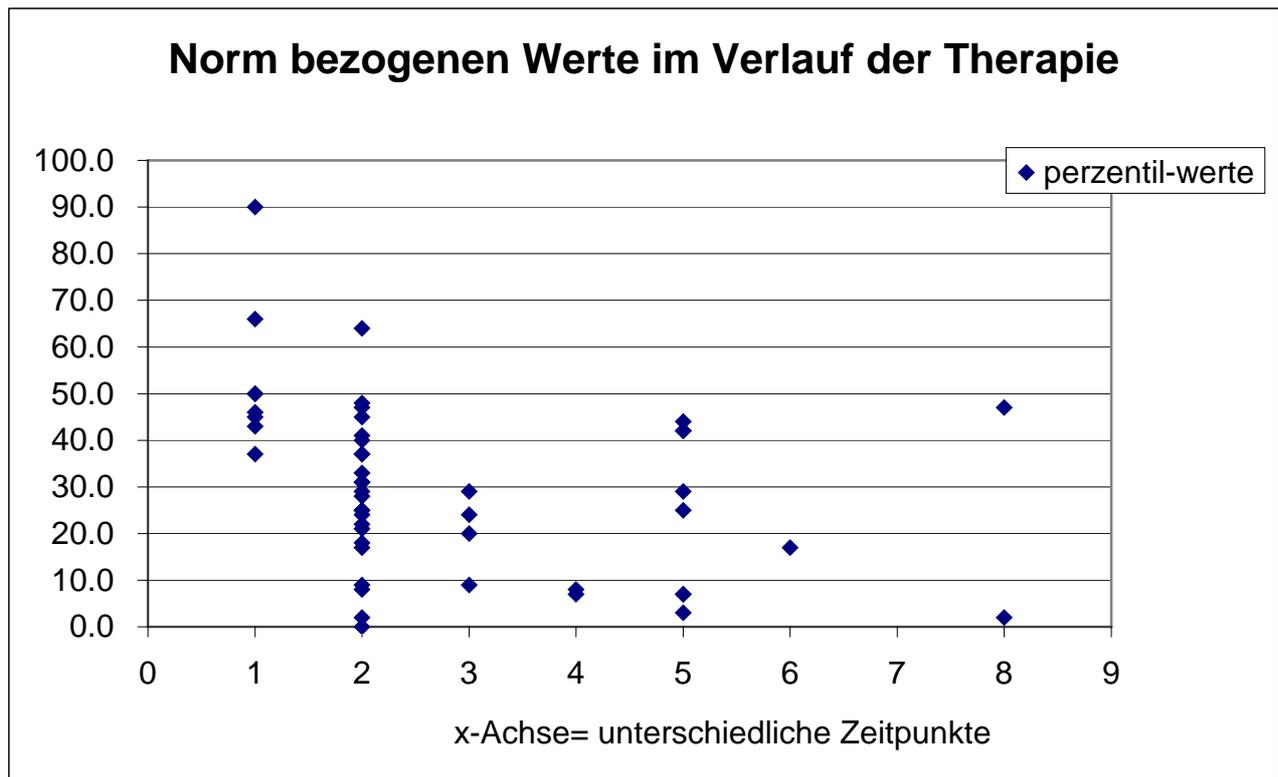


Abbildung 4.4.4.-1 Normwerte während der Therapie. Die Zeitpunkte sind definiert durch 1= vor Induktionstherapie/vor Simultantherapie 2= nach Simultantherapie, bzw. während 3./4.Chemoblock ; 3= während Konsolidierungsphase/zwischen Chemoblock 5-8; 4 =Diagnose Rezidiv während der Behandlung ; 5= nach Konsolidierungsphase, unter Valproinsäure ; 6=sonstige Verläufe; 7=nach Abschluss der Therapie. Da kein Erst-Bogen zu dieser Zeit ausgefüllt wurde, ist der Bereich erst für die Zweitbögen relevant 8= Tumorprogress, palliative Behandlung

An der y-Achse sind die Perzentil-Werte der FMH-Bögen aufgetragen. (n=49)

Die besten Werte werden am Anfang der Therapie erzielt, allerdings im Vergleich zu gesunden Kindern allgemein erniedrigt. Im Verlauf der Simultantherapie verlieren die Kinder absolut ihre Fertigkeiten und erreichen individuell Tiefstwerte. So fanden sich am Anfang der Therapie Norm bezogene Werte von 90 % (Patient 44) bis 37 % (Patient 22), während in der Simultantherapie die Werte maximal 64 % erreichten (Patient 25). In der Phase der Konsolidierung tritt eine individuell variable Erholung ein, die sich in verbesserten perzentilen Werten zeigt, aber auch in der starken Bandbreite der erhaltenen Fertigkeiten.

Die Patienten mit den schlechtesten Werten zum Zeitpunkt 1 (37 Punkte des Pat. 21) und zum Zeitpunkt 2 (Pat. 39 mit 0 Punkten und 2 Punkte von Pat. 13, bzw. 9 von Pat. 2) sind im Beobachtungszeitraum bereits verstorben, die Patienten mit den besten Werten (Zeitpunkt 1 = 90 von Pat. 43 und Zeitpunkt 2 = 64 von Pat. 24) leben noch.

Während der Konsolidierungsphase finden sich 3 Werte, die sehr nahe beieinander liegen (20, 24 und 29), während eine Patientin nur 9 Punkte in der Perzentilenskala erreicht. Von diesen insgesamt 4 Patienten leben diejenigen mit dem schlechtesten Wert ebenso wie derjenige, der zu diesem Zeitpunkt den höchsten Wert erreichte: 29 Punkte (Pat.9).

Nach der Konsolidierung, entsprechend dem Zeitpunkt 5, wurden Werte bis maximal 45 % erreicht.

Bei zwei Patienten wurde noch während der Therapie ein Progress des Tumors festgestellt. Sie wurden daraufhin palliativ mit Topotecan behandelt.

### Auf die Norm bezogene Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit Standardabweichung

In der Ordinate eingetragen ist der Perzentil-Wert aus den Angaben des FMH- Bogens mit der Standardabweichung und dem Mittelwert. Auf der x-Achse aufgetragen ist der Zeitpunkt, an dem die Bögen ausgefüllt wurden, zum besseren Überblick in insgesamt 7 Bereiche zusammengefasst. (n= 49)

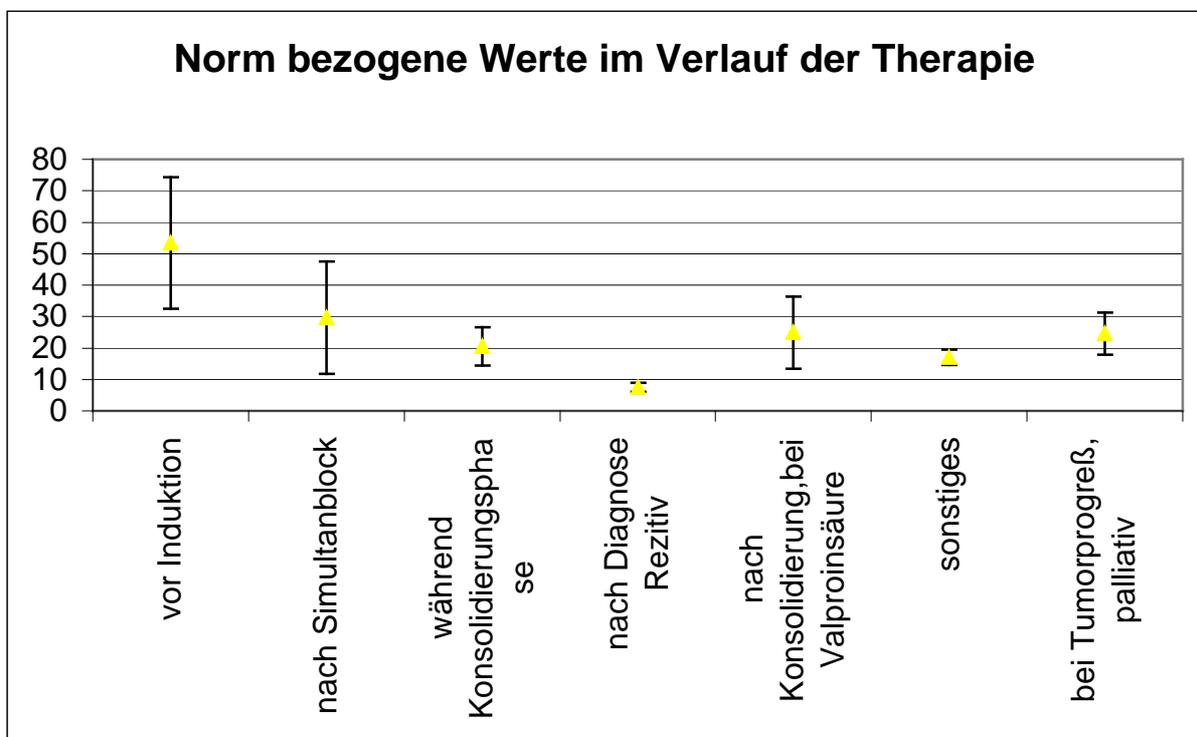


Abbildung 4.4.4.-2 Normwerte im zeitlichen Verlauf: Die Norm-bezogenen Werte lagen zu Beginn zwar auf dem über die gesamte Therapie gesehen höchsten Niveau, erreichten aber die perzentilen Fertigkeitswerte der gesunden Kinder nicht. Auch zeigt sich die breiteste Streuung der Werte am Anfang der Behandlung. Im Verlauf lässt sich ein Absinken der Fertigkeiten und ein langsames Erholen nach der Konsolidierung unter Valproinsäure erkennen.

Die Fertigkeiten der Patienten variiert zu Beginn der Therapie stark, das bedeutet, das die Ausgangsbedingungen sehr unterschiedlich sind. Einige Fertigkeiten der Kindern sind auch altersentsprechend normiert zum Teil bereits stark eingeschränkt. Der Erhalt im anschließenden Simultanblock bzw. die Wiedererlangung der Fähigkeiten ist dementsprechend sehr individuell und zeigt sich in der relativ breiten Streuung. Während bei Tumorprogress oder Rezidiv eine Erholung der Werte ausbleibt, zeigt sich nach der Konsolidierungsphase eine relativ einheitliche Erholung Werte.

Werte zu der Abbildung 4.4.4.-2:

Summe der Normwerte	427	682	82	15	199	17	49
Anzahl Bögen	8	23	4	2	8	1	2
Mittelwert	53,4	29,7	20,5	7,5	24,9	17	24,5
Stand.abw	21	17,9	6,1	1,5	11,4	2,4	6,7
Plus	74,3	47,5	26,6	9,0	36,3	19,4	31,2
Minus	32,4	11,8	14,4	6,0	13,5	14,6	17,8
Zeitpunkte	1	2	3	4	5	6	7

Tabelle 4.4.4.-1 Werte der Normwerte: Die meisten Bögen wurden vor Induktionsphase und nach dem Simultanblock ausgefüllt. Der Mittelwert sinkt um 56 %ab auf 29,7 Perzentilwerte, d.h. die Fertigkeiten sanken rapide ab.

#### Normbezogene Werte von Patienten mit fremdsprachigen Wurzeln

Sechs Kinder fremdsprachiger Eltern gaben zum Zeitpunkt nach der Simultantherapie ihre FMH-Bögen ab. Im Vergleich zum Mittelwert lagen ihre Norm-Werte darunter:

	Alle Patienten	Fremdsprachig
--	----------------	---------------

Mittelwerte	30	21
Standardabweichung Streuung	18,8	16,1

Tabelle 4.4.4.-2 Vergleich der Norm-Werte aller Patienten mit denen der fremdsprachigen Patienten: Fremdsprachige Kinder zeigten prinzipiell weniger normierte Fertigkeiten als Patienten mit deutschsprachigen Hintergrund.

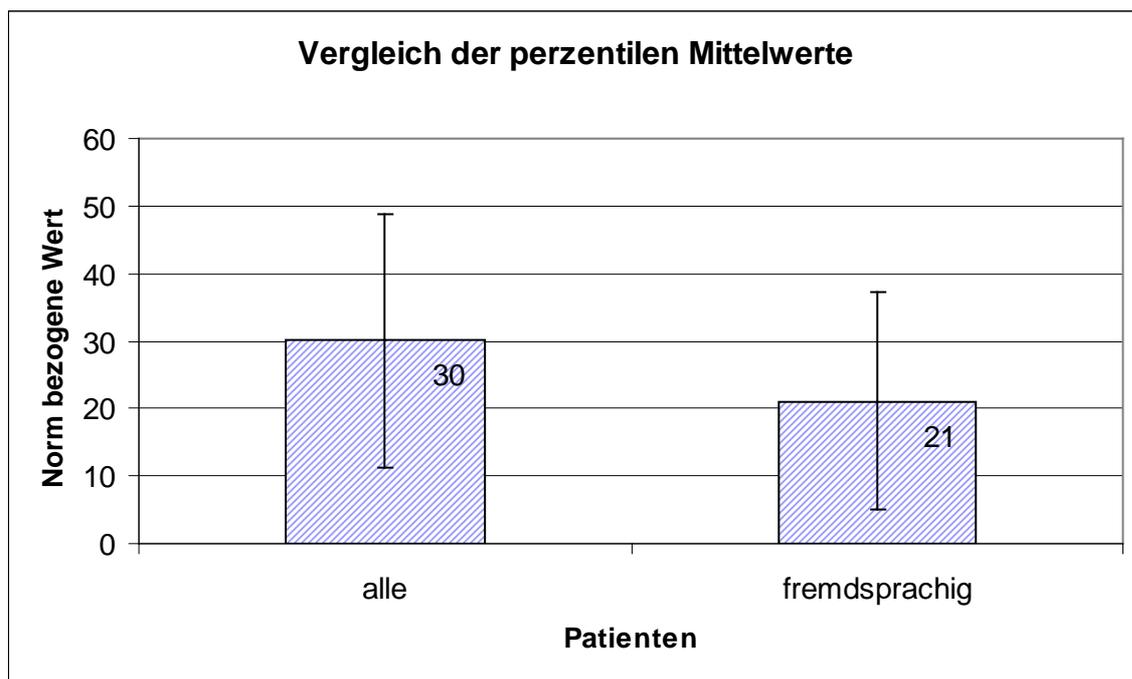
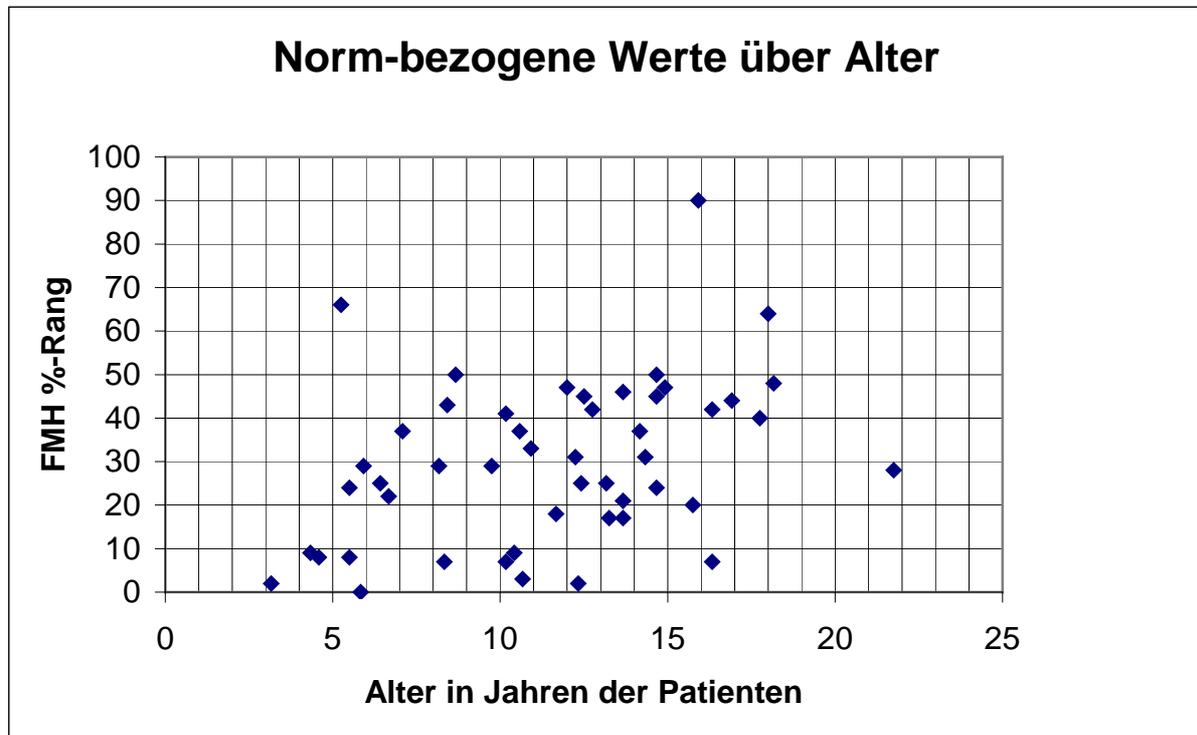


Abbildung 4.4.4.-3 Graphische Darstellung der Vergleichswerte. Aufgetragen ist zusätzlich die Standardabweichung. Augenscheinlich sind die schlechteren Ergebnisse der ausländischen Patienten im Vergleich zu den deutschsprachigen Patienten.

Während des 3. bzw. 4. Chemotherapieblockes wurden insgesamt 23 Bögen eingereicht. Die Gruppe mit 7 ausländischen Kindern stellte demnach etwas mehr als ein Drittel der Patienten. Nach der Simultantherapie bzw. während dem 3. und 4. Chemoblock lieferten sie auch die schlechten Werte. Von den ausländischen Kindern wurden überproportional schlechte Werte ermittelt.

## Norm-bezogene Werte gegenüber dem Lebensalter

Die erhaltenen FMH-Perzentilen-Werte aller 49 Patienten wurden gegenüber dem Lebensalter zum Zeitpunkt des Ausfüllens aufgetragen.



n=49

Abbildung 4.4.4.-4 Alle 49 Patienten zeigen Werte im unteren Bereich der FMH-Normierungen. Nur drei Werte waren größer 50%: Patient Nummer 1 mit 66% im Alter von über 5 Jahre, Patient 43 mit 90% und 16 Jahren, Patient 24 (18 Jährig) mit 64 Punkten zu Beginn der Behandlung. Von den genannten Patienten mit den höchsten Werten, ist inzwischen Patient Nummer 1 verstorben. Vor allem die Patienten unter 7 Jahren erreichten schlechtere Werte: Unter 7 Jahre: Mittelwert = 19,3 zwischen 7 und 10 Jahre: Mittelwert 28,1. Bei Patienten, die über 10 Jahre alt sind, liegt der Mittelwert bei 31,1. Patienten über 16 Jahre erzielen keine extrem schlechten Werte mehr. Demnach waren vor allem die jüngeren Patienten in ihren Fertigkeiten stark eingeschränkt.

### Score-Auswertung der FMH-Teilnehmer

Bei den Patienten wurde der Vitalstatus „lebt“ mit 1, der bei Tod mit 4 Punkten gewertet. Danach wurden gestaffelt Punkte vergeben nach den Kriterien a) wie viele neurologische Bereiche waren betroffen, b) war der Pons mit involviert (ja =1 Punkt, nein =0), c) welche Größe wurde bei der Diagnose für den Tumor ermittelt und d) welcher WHO-Grad wurde vergeben.

Die einfache Summe korreliert nicht mit dem Vitalstatus ( $p= 0,02$ ). Betrachtet man allerdings die einzelnen Faktoren bezüglich des Vitalstatus so ergeben sich folgende Punkte:

Vitalstatus zu Punktesumme	Vitalstatus zu Anzahl versch. Lokalisation	Vitalstatus zu Tumorgröße	Vitalstatus zu Histologiecode	Vitalstatus zu Ponsbeteiligung	Vitalstatus zu Summe korrigiert
0,021	0,456	-0,1403	-0,186	0,122	0,352

Tabelle 4.4.4.-4 Score-Auswertung der FMH-Teilnehmer: Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens hängt mit einem Wert 0,46, also nahezu zu 50%, von der Anzahl der Streuung der Tumore ab. Je größer der Tumor, desto eher überlebt der Patient. Ähnlich sind die Werte bei hohen WHO-Grad (negative Korrelation). Beides lässt sich interpretieren als ein resoluteres Vorgehen bei der Operation, bzw. ein besseres Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie bei höherer Zellaktivität.

Eine Ponsbeteiligung ist immer ein Negativaspekt in der Prognose.

Gewichtet man nun die Summe mit den verschiedenen Faktoren, korreliert die Lebenswahrscheinlichkeit mit diesen korrigierten Wert mit dem Faktor 0,35. Die gewichtete Summe der Punkte korreliert wiederum mit den erreichten FMH-Punkten der Erstbögen mit einem Wert von 0,406, das heißt bei der Hälfte der Patienten.

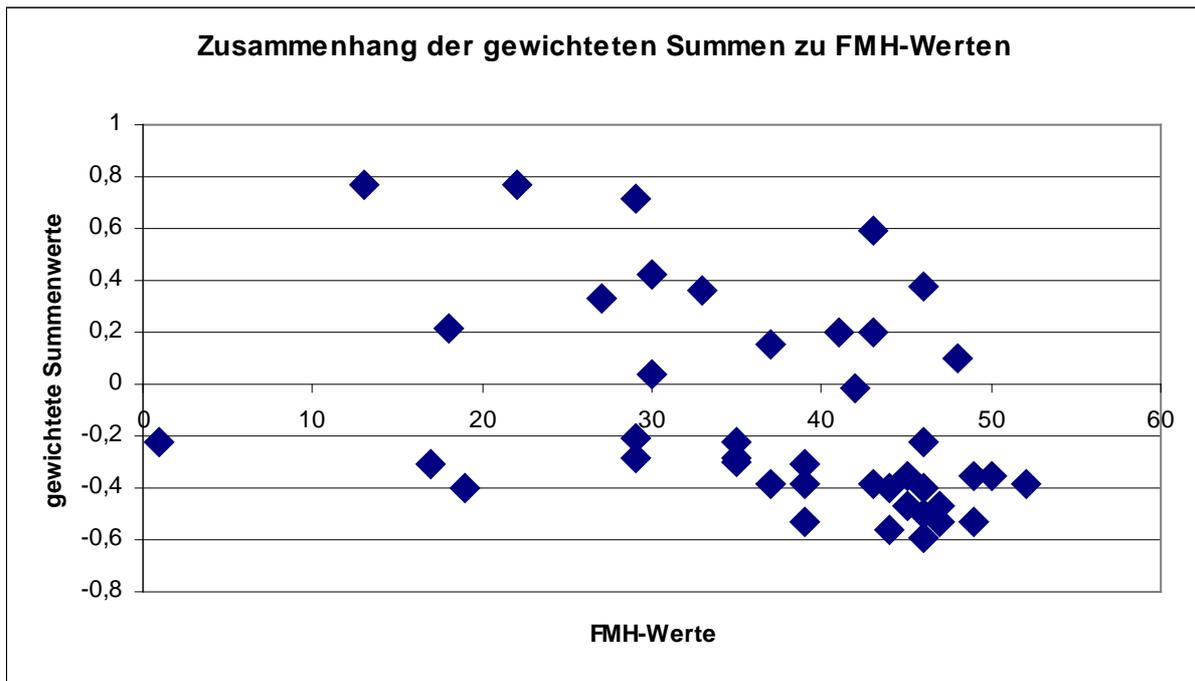


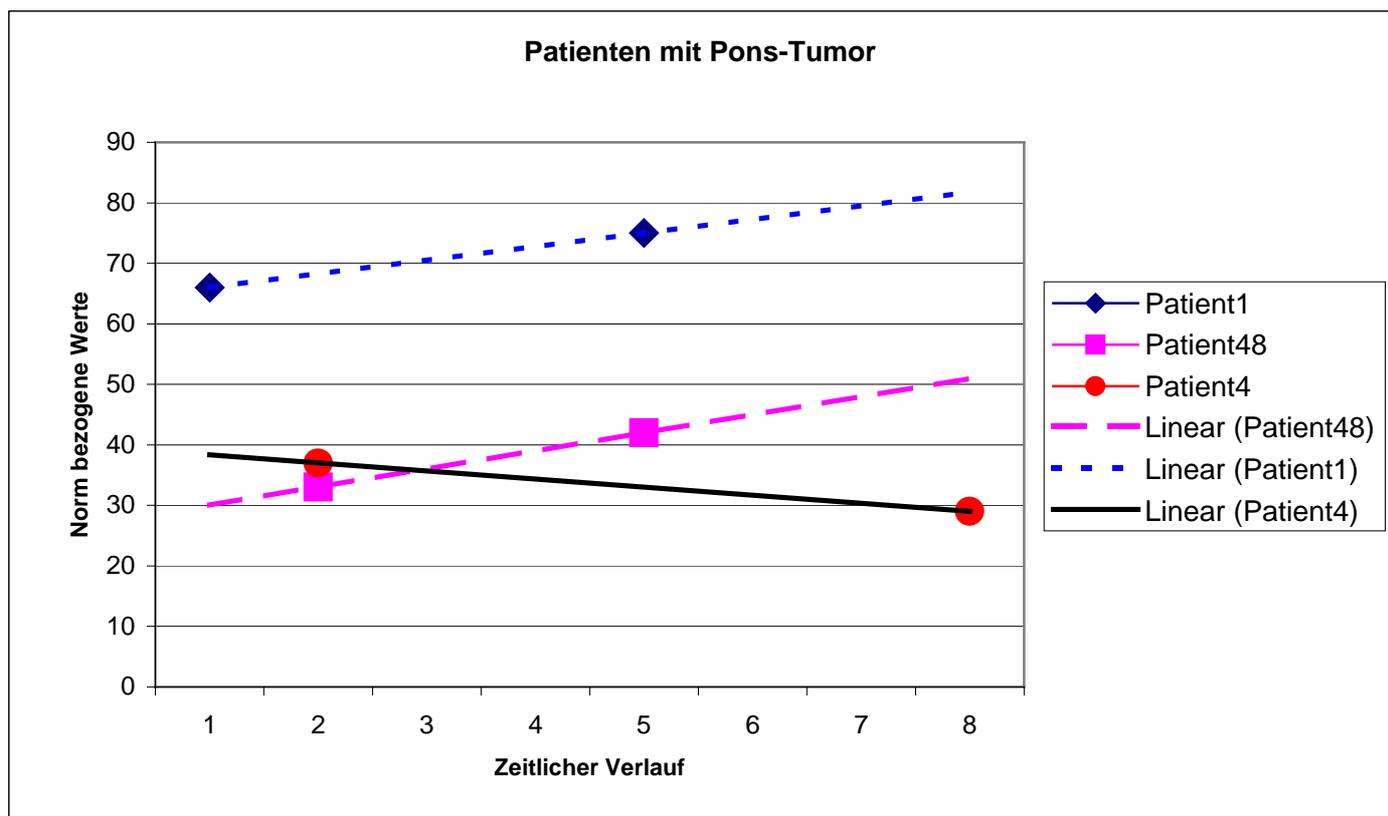
Abbildung 4.4.4.-5 Erreichte Normwerte zu den gewichteten Tumorfaktoren: Es findet sich eine Häufung mit negativer Korrelation (-0,4) bei den FMH-Punkten in dem Bereich zwischen 40 und 50. Tumorgröße und Histologiegrade zeigen eine negative Korrelation zur Lebensstatus und eine Gruppierung bei den FMH-Punkten. Je größer und aggressiver der Tumor desto mehr Punkte werden erreicht.

Drei Patienten fallen durch hohe positive Korrelation auf (Nr.13 +0,771, Nr. 23+0,77 und Nr. 38+0,713). Die ersten beiden Patienten verstarben bereits und hatten eine Lokalisation an Pons und weiteren Bereichen des Zentralen Nervensystems. Der Patienten mit einer positiven Korrelation von +0,713 und 29 FMH-Punkten lebt zum Abschluss des Beobachtungszeitraums und hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Lokalisation an den Basalganglien und an den Hirnschenkeln. Drei weitere Patienten fielen auf durch niedrige FMH-Wert von 1 bzw. 17 Punkten. Beide zeigten eine Lokalisation im Thalamus und verstarben im Beobachtungszeitraum. Der Patient mit den nächst niedrigeren Wert von 19 Punkten hatte einen suprasellaren Tumor und ist zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Arbeit in stabilen Zustand. Unabhängig von den unterschiedlichen Tumoren werden die Fertigkeiten, ermittelt durch die FMH-Punkte, negativ korrelierend beeinflusst vor allem durch die

Tumorgröße und den Histologiegrad. Werden demnach in den beiden Bereichen hohe Werte erreicht, also große Tumore und WHO Grad IV, werden noch hohe FMH-Werte erreicht.

FMH-Ergebnisse bei verschiedenen Krankheitstypen:

Patienten mit einem Ponsgliom



n=3

Abbildung 4.4.4.-6 Verlauf der Fertigkeiten bei Pons-Lokalisation

Zwei der insgesamt drei Patienten erreichten sogar nach der Therapie einen besseren perzentilen Wert als vor der Therapie. Patient 4 füllte den zweiten FMH-Bogen bei Tumorprogress aus und wurde in dem Zeitraum bereits palliativ behandelt. Die Fertigkeiten korrelieren hier mit dem Behandlungserfolg

Bei den inoperablen pons-lokalisiertem Tumor ist hier der Verlauf als Dokumentation der Wirksamkeit der Chemotherapie von großer Bedeutung.

### Fertigkeiten der Patienten mit anaplastischem Astrozytom

Bei den 17 Patienten mit diagnostizierten anaplastisches Astrozytom ergab sich ein Mittelwert von 21,7 %. Bei den Teilnehmern der FMH-Befragung lag er bei 30,0%.

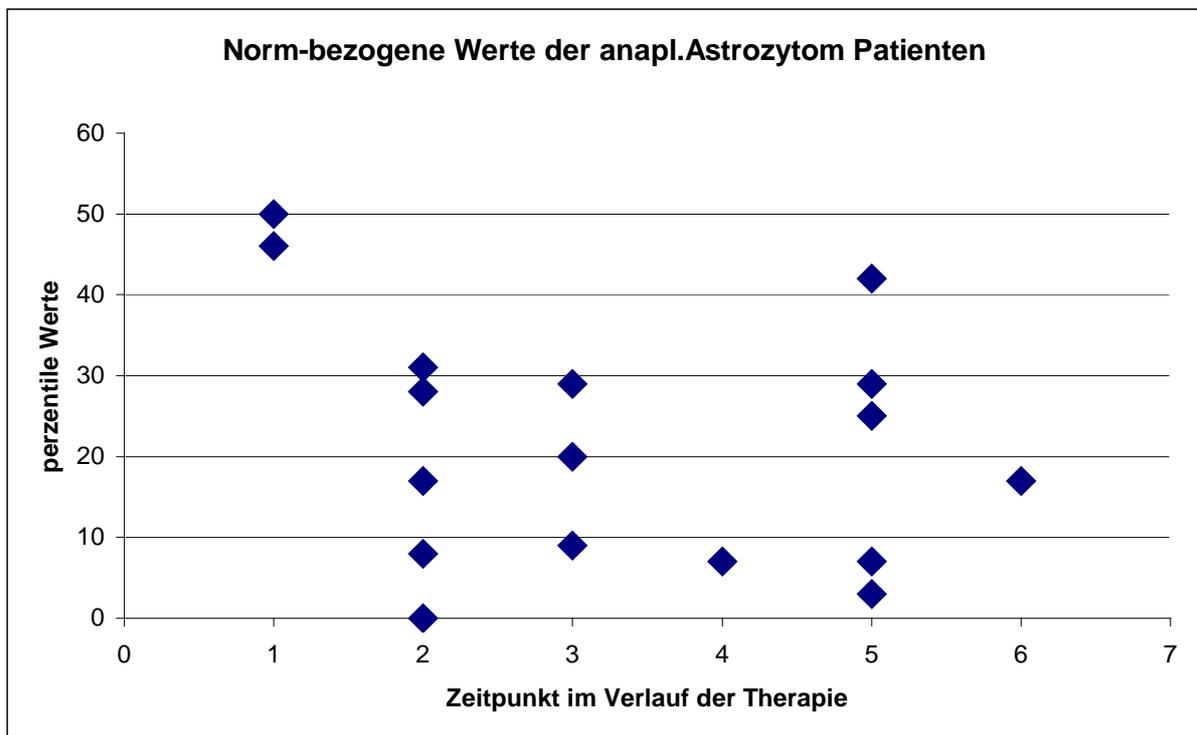


Abbildung 4.4.4.-7 Normwerte bei Diagnose anaplastischen Astrozytom: Die perzentilen Werte dieser Patienten zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die Gesamtpopulation der 49 FMH-Teilnehmern.

Zu Beginn der Therapie wurden noch Perzentilwert um 50 erreicht, dann fielen die Werte ab. Unter Valproinsäure (Zeitpunkt 5) fanden sich Norm-bezogene Werte in einer Bandbreite von über 40 bis unter 10% mit einer Tendenz zu höheren Werten und damit zu einer Erholung der Fertigkeiten. Die 17 Patienten mit anaplastischen Astrozytom, die einen FMH-Bogen zurückgaben und nach der HIT-GBM-C Therapie behandelt wurden, zeigen einen Rückgang ihrer Fertigkeiten, hatten aber im

Vergleich zu den weiteren Patienten mit identischer Diagnose ein längeres Überleben (im Mittel 2,08 Jahre und eine Median von 2,56). Die Anzahl der Patienten nach HIT-GBM-C behandelt und mit FMH-Bogen war 11 und damit 64,7 % aller Patienten mit dieser Diagnose.

### Fertigkeiten der Patienten mit multiformen Glioblastom =GBM

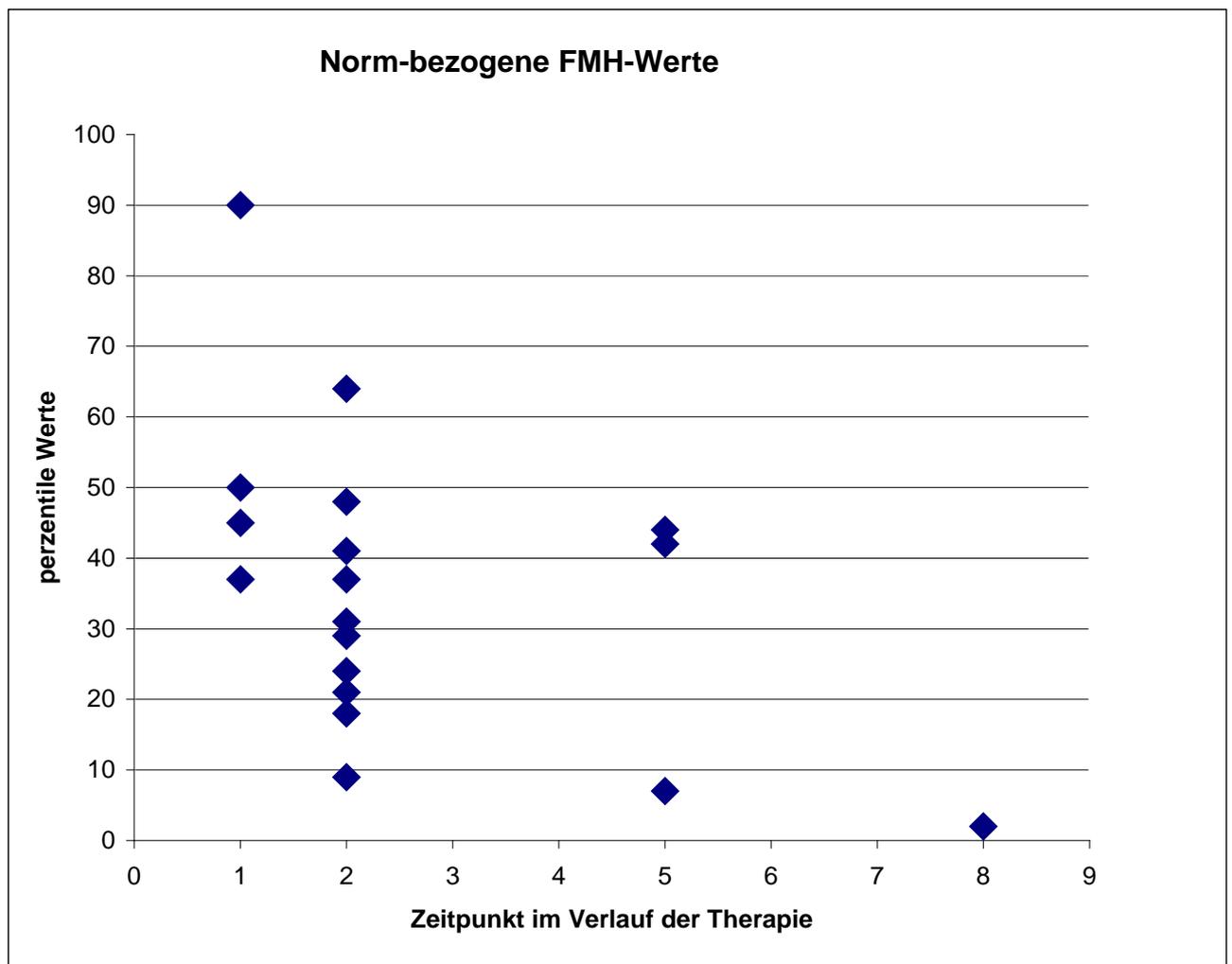


Abbildung 4.4.4.-9 normbezogene Werte der 18 Patienten mit GBM und ausgefüllten FMH-Bogen: Zum Zeitpunkt (=1) vor der Induktionstherapie bzw. vor der Simultantherapie erzielte ein Patienten den höchsten von allen Patienten erreichten Wert. Auch hier fielen die Werte nach der Simultantherapie, bzw. während dem

3./4. Chemoblock. Unter Valproinsäure (Zeitpunkt5) wurden nur 4 Bögen zurück-erhalten, deren Mittelwert knapp unter den Wert zum Zeitpunkt 2 liegt. Die relativ breite Streuung lässt zu einem den Schluss zu einer Erholung der Werte ausgehend vom Mittelwert zum Zeitpunkt 2. Die beiden niedrigen Werte wären ein stagnieren der Fertigkeiten auf niedrigem Niveau entsprechend einer Stagnation oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Unter Valproinsäure, nach der Konsolidierungsphase, in der Graphik mit Zeitpunkt 5 angegeben, konnte bei einem Patienten keine Verbesserung festgestellt werden. Der schlechteste Wert wurde zu dem Zeitpunkt 8, also bei Tumorprogress des Patienten und palliativer Behandlung ermittelt.

Alle Patienten mit FMH-Bogen nahmen auch an der HIT-GBM-C Therapie teil. Im Vergleich zu den Überlebensdaten der anderen Patienten mit multiformen Glioblastom zeigten sich auch hier Verbesserungen in der mittleren Überlebenszeit von 1,56 auf 2,41 Jahre und einem Abflachen der Kurve, gekennzeichnet durch die Steigerung des Medianwertes von 1,11 auf 3,07.

#### 4.4.5 Zweitbögen

Von insgesamt 10 Patienten wurden zweite Bögen zurückgesandt, die zu einem späteren Zeitpunkt als die Erst-Bögen ausgefüllt waren.

		Erstbögen	Zweitbögen
Geschlecht	Weiblich	17	5
	Männlich	32	5
Alter	unter 7 Jahre	11	2
	Zwischen 7 und unter 13 Jahre	19	6
	Über 13 Jahre	19	2

Tabelle 4.4.5.-1 Darstellung der Patienten, die einen zweiten Bogen ausfüllten. Bei den 5 weiblichen und 5 männlichen Patienten waren 2 unter 7 Jahre, weitere 6 zwischen 7 und 13 und 13 Jahre bzw. älter 2 Patienten. Die Verteilung in Bezug auf Alter ist in etwa proportional der Verteilung bei den Erstbögen, in Bezug auf das Geschlecht vergleichbar mit der Gruppe der HIT-GBM-C Patienten.

Bei 4 Patienten war der Tumor im Cortex, bei 3 am Pons und bei weiteren 3 anders lokalisiert. Histologisch gesehen hatten 5 ein multiformes Glioblastom, 3 Astrozytom und 2 Patienten ein Pons ohne weitere Histologie. In der WHO Grad -Einteilung wurde Grad III 3 mal, Grad IV 5 mal und ein unbekannter Grad 2 mal angegeben.

Durch die operativen Maßnahmen konnte bei 3 Patienten eine totale Resektion und bei weiteren 3 eine sub – bzw. partielle Resektion erreicht werden. Bei 3 Patienten fanden Biopsien statt, bei einem Patienten fehlten diesbezüglich die Angaben.

Bezüglich der Histologie, der Gradierung und der Tumorarten sind die Patienten mit Zweitbögen repräsentativ für die HIT-GBM-C Patienten

## Auswertung der Zweitbögen

Zunächst wurden die Angaben direkt verglichen, um individuelle Unterschiede finden zu können:

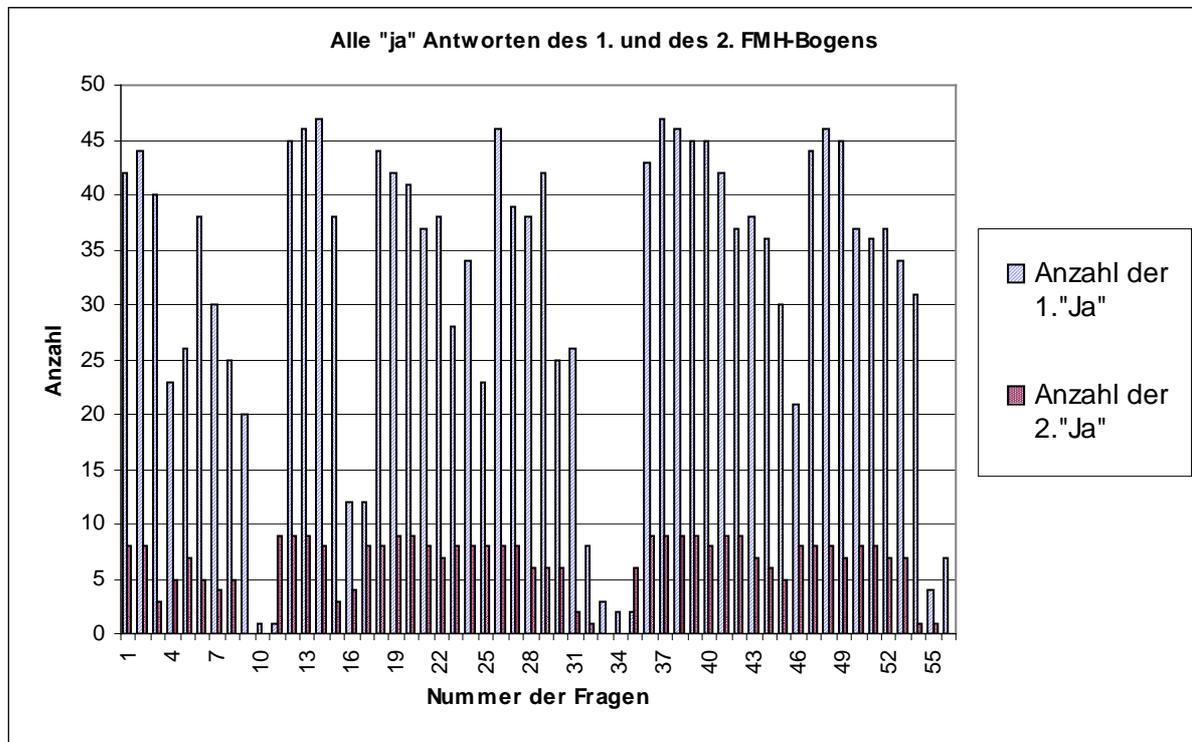


Abbildung 4.4.5.-1 Aufgezeigt werden alle positiven Antworten der Patienten zunächst aus ihrem ersten Bogen (blau schräg straffiert) und deren positiven Antworten aus den zweiten Bögen. Dadurch ist ein direkter Vergleich der Fertigkeiten möglich. Maximale Anzahl der positiven Antworten werden bei beiden Bögen bei den gleichen Fragen erzielt. Unterschiede zeigen sich bei „schwierigeren“ Fertigkeiten: So kannten drei Kinder die eigene Adresse nicht mehr und hatten argumentativ Schwierigkeiten. Drei Kindern hörten schlechter; eine oft beschriebene Komplikation bei der Behandlung mit Cisplatin. Bei einem Kind, das auch in der Bewegung stark eingeschränkt und in seinen Möglichkeiten sehr behindert war, wurde der 2. Bogen bei starkem Tumorprogress ausgefüllt. Der Junge verstarb 6 Wochen später. Von ihm stammen die negativ Antworten in den Bereichen 2.1-2.7, 2.19, 2.22, 2.24, 2.26, aber auch 2.47-2.56.

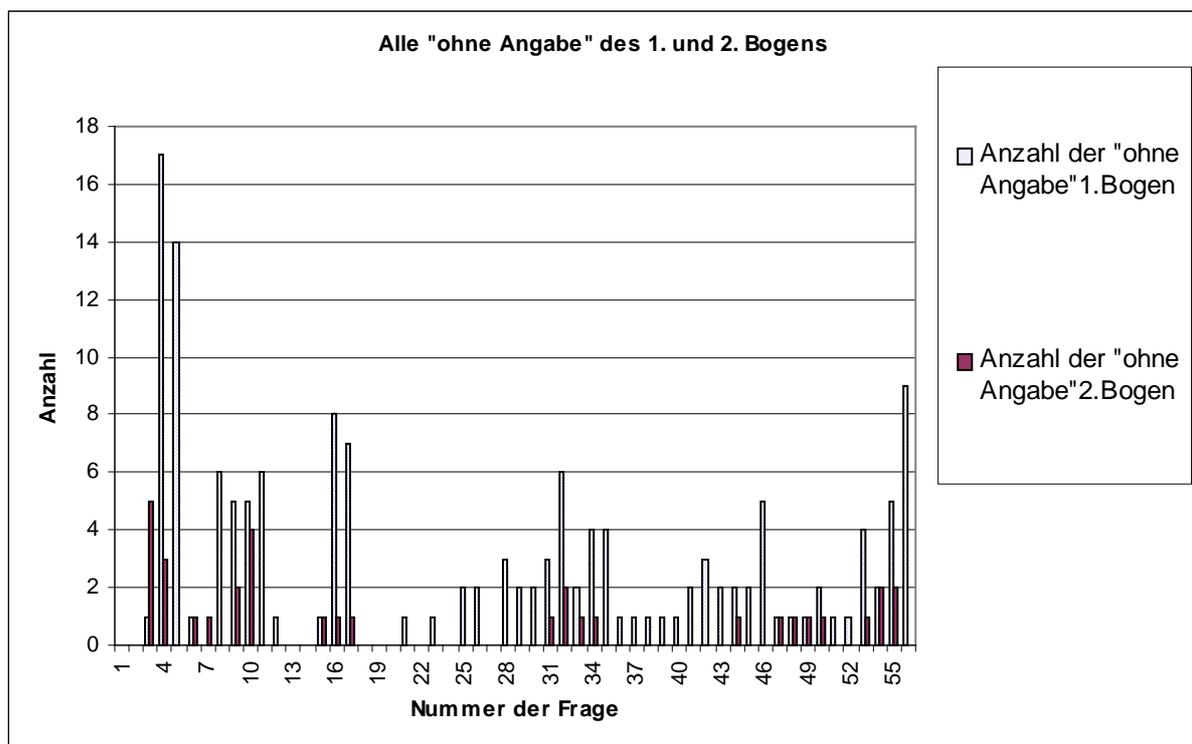


Abbildung 4.4.5.-2 "Ohne Angabe" bei den zweiten Bögen: Ohne Angaben blieben die Fragen nach „kann allein im Rollstuhl fahren“ oder „ mit Hilfen gehen“, wobei vorab erklärt wurde, das eine freie Bewegung möglich war. Eine Verschlechterung der Fertigkeiten ließ sich aus den „ohne Angaben“ nicht ableiten, dagegen wurde die Validität des Bogens bestätigt.

Um eine Aussage über die Entwicklung und mögliche Beeinträchtigungen im Vergleich zu gesunden Kindern machen zu können, wurde im weiteren Verlauf wieder mit den Norm-bezogenen Werten gearbeitet.

#### 4.4.6 Ergebnisse aus den im zeitlichen Verlauf ausgefüllten Erst- und Zweitbögen

n=10

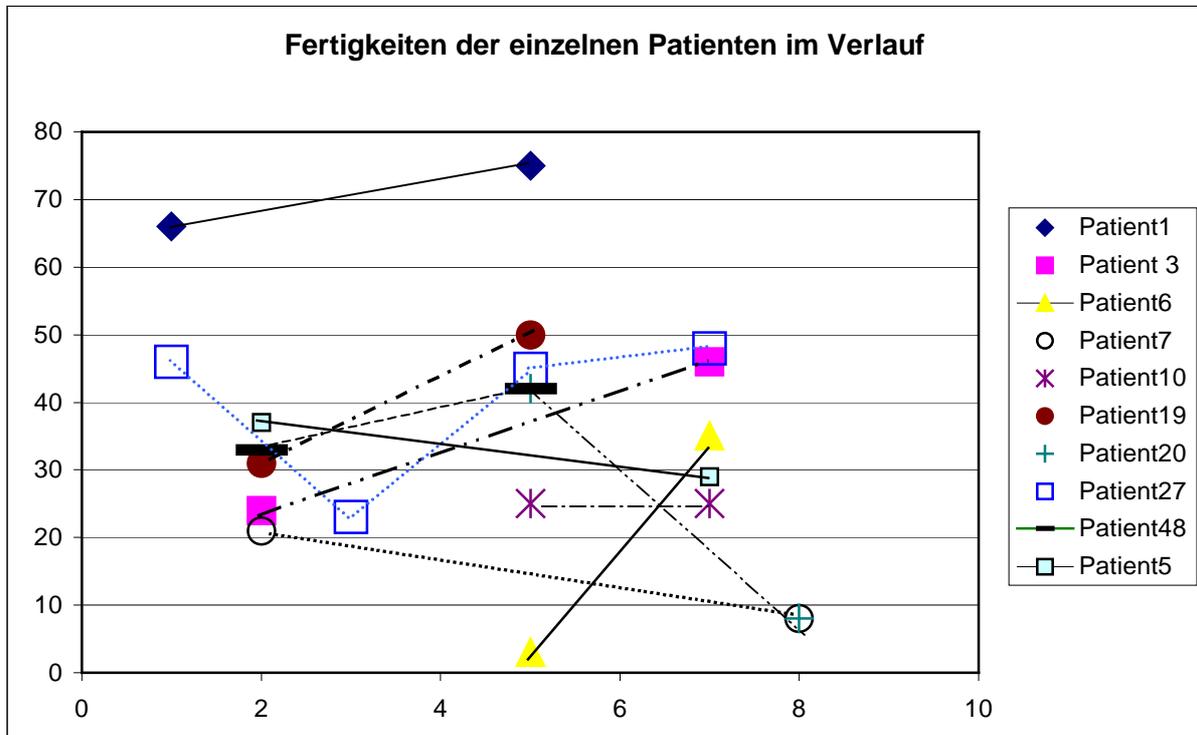


Abbildung 4.4.6.-1 Zeitlicher Verlauf der Norm-Werte: Die y-Achse = Norm-bezogene Werte der FMH-Bögen ; x-Achse = Zeitpunkt des Ausfüllens während der Therapie.

Kinder, die während der Simultanbehandlung bzw. während dem 3. und 4. Chemo-block oder während der Konsolidierungsphase befragt wurden, zeigten einen Rückgang in ihren Fertigkeiten. Nach der Konsolidierungsphase bzw. unter Valproinsäure kann aber eine Erholung und Steigerung der Fertigkeiten nachvollzogen werden.

Bei den Patienten 1, 3, 19, 27 und 48 zeigten die Trendlinien deutlich nach oben. Sie erreichten annähernd die Werte, wie zu Beginn der Therapie. Patient Nummer 10 stagnierte in seinen Fertigkeiten, während es dem Patient 7 und 20 bei Tumorprogress schlechter ging.

Zeitpunkt	Pat.1	Pat. 3	Pat. 5	Pat.6	Pat.7	Pat.10	Pat.19	Pat.20	Pat.27	Pat.48
1	66								46	
2		24	37		21		31			33
3									23	
4										
5	75			3		25	50	42	45	42
6										
7		46	29	35		25			48	
8					8			8		

Tabelle 4.4.6.-1 Tatsächlich erzielte Norm-Werte aus mindestens zwei Bögen von 8 Patienten zu unterschiedlichen Therapie-Zeitpunkten. Die Patienten, die palliativ behandelt wurden = Zeitpunkt 8 erreichten ihre ursprünglichen Werte nicht mehr. Andere Patienten mit den Nummern 1, 3, 6, 19 und 48 zeigten im Zeitverlauf eine Erholung ihrer Fertigkeiten und damit eine Steigerung in ihren Punktwerten. Bei Patienten 27 kann ein Absinken der Leistungen nach der Simultanbehandlung und ein anschließendes Wiederansteigen der Werte festgestellt werden.

Bei Ausklammern der bei den zweiten Bögen bereits palliativ behandelten Patienten lässt sich die Entwicklung genauer darstellen: (n =8)

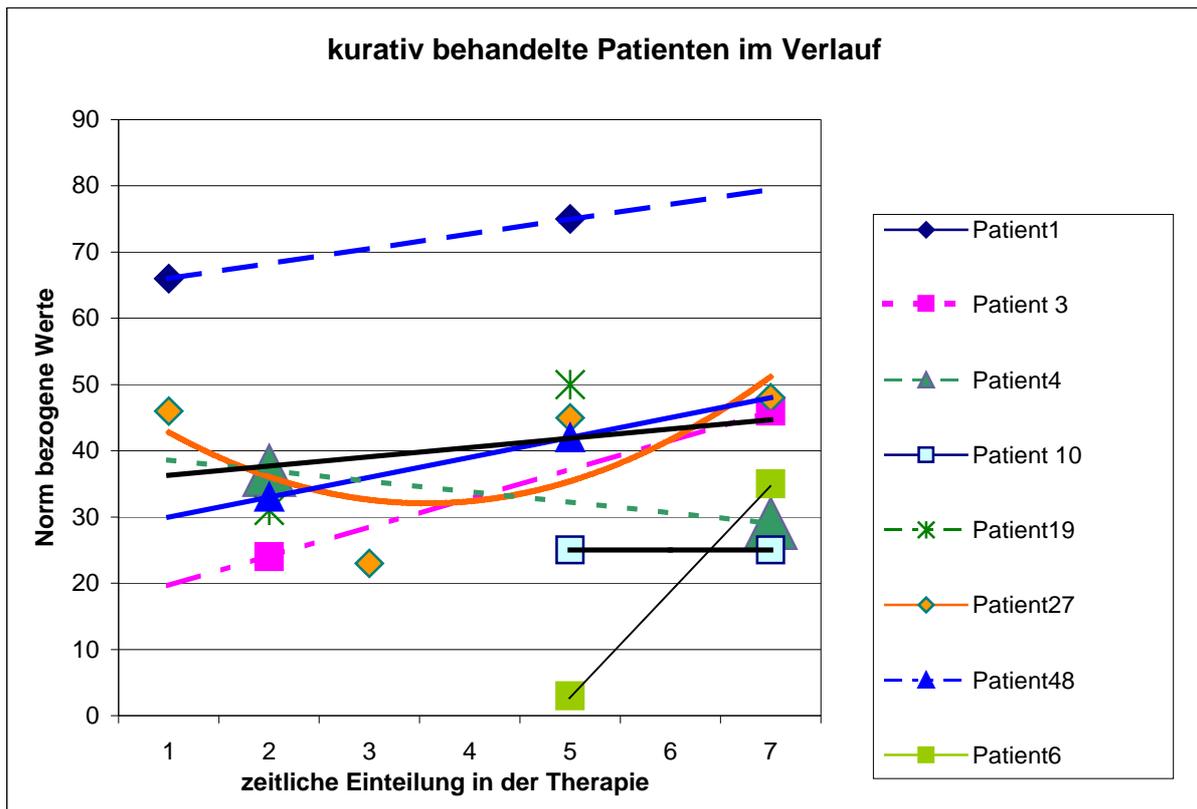


Abbildung 4.4.6.-2 Verlauf der Werte aller kurativ behandelten Patienten. Von Patient Nummer 27 lagen insgesamt 4 Bögen vor, die den Verlauf genau dokumentierten. Von einem schon niedrigen Anfangswert sanken zu Beginn der Therapie die Fertigkeiten zunächst weiter ab. Der Tiefpunkt lag wie die Mediane zeitlich nach der Simultantherapie. Nach Abschluss der Therapie setzte dann auch eine Erholung ein, die mit den steigenden Werten der Fertigkeiten bewiesen werden konnte. Eine polynomisch berechnete Mediane zweiter Ordnung (orange) verdeutlicht den Erholungsverlauf der Fertigkeiten (n=8).

Zusammenfassend ergibt sich im Laufe der Therapie zunächst eine Verringerung der Fertigkeiten. Im Verlauf der Behandlung erholen sich dann die Patienten aber wieder und erreichen in etwa den Anfangswert. Man erkennt den positiven Verlauf der Entwicklung in der Steigung der Medianen über den zeitlichen Verlauf.

## 5 Diskussion

### 5.1 Beschreibende Statistik der gesamten Datenbankpopulation

Im Beobachtungszeitraum 1999 bis 2003 wurden 248 Patienten in der Studienzentrale Regensburg gemeldet. Davon waren 203 sechs Jahre oder älter. Vergleicht man dazu die Daten von Calaminus (2004) der davon ausgeht, dass bei 200 Patienten (Alter über 6 Jahre) pro Jahre 19 % mit ZNS-Tumoren aufkommen, gingen mit 68 Patienten pro Jahr wesentlich mehr Meldungen ein als erwartet. Dagegen erscheinen die Angaben von (KNAUP 2000) mit 1700 Patienten bis zum Alter von 15 Jahren im Vergleich zu unseren Daten zunächst als zu hoch gegriffen. Geht man erneut von einer Lokalisationsverteilung von 19 % im ZNS aus, würde man eine Fallzahl von 323 erwarten, betreffend allerdings alle WHO Grade und Lokalisationen im ZNS. In Regensburg wurden Patienten mit dem Alter bis 15 Jahre durchschnittlich 77 Fälle gemeldet. In Bezug setzend mit den Angaben von (KNAUP 2000), wären 24 % aller ZNS Tumoren bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahren hoch maligne Gliome entsprechend den Kriterien der HIT-GBM-C Studie. Dies erscheint als ein hoher Anteil an Gehirntumoren, die alle eine schlechte Prognose entweder aufgrund der Lokalisation oder aufgrund der WHO-Grade haben. Eine andere Erklärung für die hohe Differenz der Literaturangaben wären auch verbesserte diagnostische Möglichkeiten und eine damit ein rein protokollarische Zunahme von kindlichen Gehirntumoren.

Die Fallzahlen der Studienzentrale sind gesammelt über den gesamten deutschsprachigen Raum und fassen alle Gliome zusammen in den Bereichen WHO Grad I-IV, so dass man nicht automatisch auf einen Zuwachs dieser ZNS-Erkrankungen rück schließen kann. Aber schon (WOLFF 2002) berichtete über eine Zunahme an Astrozytomerkrankungen. Um dies genauer abzuklären, ist vor allem eine genaue histologische Aufgliederung der Gehirntumore notwendig, um Aussagen über eine eventuelle Zunahme dieser Erkrankungen erlauben.

Von den 248 gemeldeten Patienten gaben 29 an, keinerlei Therapie annehmen zu wollen. Das sind immerhin 12 % aller Patienten, die jegliche Form ärztlichen Behandlung ablehnen. Es wäre interessant, ob es an der individuellen Situation des Patienten gelegen hat, in welcher Form therapeutische, aufklärende Gespräche stattgefunden haben, ob vielleicht hier ein Ansatz notwendig wäre auch zur Schulung der behandelnden Ärzte, um eine breitere Akzeptanz der Therapie durchsetzen zu können. Eine Differenzierung der Beweggründe für die Ablehnung könnte dann auch eine Modifizierung der Aufklärung zur Folge haben.

## **5.2 HIT-GMBM-C Population**

### **5.2.1 Alter und Geschlechtsverteilung**

Bei den teilnehmenden Patienten waren die männlichen Patienten mit dem Faktor 1,37 anstelle von 1,2 (KNOOP 2002) leicht überrepräsentiert. In den Überlebenskurven zeigt sich eine positive Tendenz zur einer längeren Überlebenszeit bei den weibliche Patienten. Bei unseren Daten erkrankten prozentual mehr Buben. Auch bestätigen unsere Daten eine bessere Überlebenschance für Mädchen. Vor allem in der Kreuztabelle zeigt sich eine Häufung der männlichen Patienten im Alter zwischen 7 und 13 Jahren.

Laut (MC EWAN 1982) hat Testosteron eine hohe anabole Wirkung. Folge des Hormonstatus könnte eine Förderung auch der Tumorzellen sein. Diese Annahme widerspricht den Daten aus der Altersgruppe über 13 Jahre. Sind die Patienten in der Pubertät, bzw. kamen sie in die Pubertät mit entsprechenden Hormonausschüttungen, so verbesserten sich wieder die Überlebenschancen. Eine genetische Disposition, lokalisiert am y-Chromosom, wäre genauso diskutierbar wie ein Mosaikphänomen bei dem x-Chromosom. Ein zweites x-Chromosom könnte demnach einen positiven Einfluss auf die Präganz und die Penetranz einer autosomalen genetischen Disposition haben. Belegt ist bisher die zellbiologische Beziehung bei der Progression von Tumoren aus niedriggradigen Astrozytomen über anaplastischen zu Glioblastomen aufgrund von p53 Mutationen und Allelen-Verlust in den Bereich der Chromosomen 17, 19 und 10.

### 5.2.2 Tumorlokalisierung und Histologie aller HIT-GBM-C Patienten

51 Patienten hatten am Cortex den Tumor, 64 im Ponsbereich und 46 in anderen ZNS-Bereichen. Histologisch konnten bei 36,9 % ein Glioblastom multiforme, bei 30 % ein anaplastisches Astrozytom und bei 19,1 % ein diffus intrinsisches Ponsgliom, bei 16,2 % ein Ponsgliom ohne Histologie festgestellt werden. Diese drei Klassifikationen von Tumoren bildeten 87,5 % aller Diagnosen der beobachteten Patienten. Über 74 % hatten einen WHO-Grad von III oder IV. Demnach wurden die Einschlusskriterien größtenteils eingehalten. 34,8 % der hier beobachteten Patienten hatten eine Tumorlokalisierung am Ponsbereich.

Bei 10 Patienten war zum Beobachtungsende die Lokalisation noch nicht angegeben.

Nach Kaplan-Meier errechnete sich bei einer Lokalisation im Cortex im Vergleich zu den anderen Lokalisationen der längste Medianwert von 1,82 und die längste mittlere Überlebensdauer von 27 Monaten. Bei den Grad IV-Patienten wurde sogar ein Mittelwert von 1,69 erreicht bei einem Prozentsatz von 70,3% Sterbefällen. In der Literatur finden sich dazu Daten wie 6 bis 15 Monate Überleben nach Diagnose (POECK 1994) im Vergleich zu 27 Monaten bei der HIT-GBM-C Studie. Auch die prozentuale Rate des Überlebens mit unter 5 % nach 5 Jahren bei Ponsgliom (KÜHL 2000) konnte signifikant verbessert werden.

Bei unserer Studie fanden sich bei einem WHO-Grad von III und IV ein längeres mittleres Überleben als mit WHO Grad II oder mit unbekanntem Grading. Nach den Einschlusskriterien wurden aber nur Patienten mit Grad III und höher nach HIT-GBM-C behandelt. Andererseits sind die Prognose bei Ponslokalisierungen durch ihre Inoperabilität denkbar schlecht, so dass ihre Aufnahme in dieses Behandlungsschema akzeptabel ist. Die Behandlung nach HIT-GBM-C scheint vor allem bei den höheren Graden eine hohe Effizienz zu zeigen. Bei Grad II und damit verlangsamtem Tumorwachstum und höherer Differenzierung des Tumorgewebes konnte das mittlere Überleben nicht wesentlich verlängert werden. Eigentlich hätte man eine bessere Prognose für den niedrigeren Grad erwartet. Dieses Ergebnis bestärkt das Verfahren,

niedrig maligne Tumore nach einem anderen Protokoll zu behandeln und bestätigen die Ausschlusskriterien.

Grad I bei einer Ponslokalisierung ist nicht relevant und wird daher auch nicht biopsiert. Bei dieser Diagnose überwiegen die negativen Auswirkungen der Therapie gegenüber der gewünschten Wirkung gegen den Tumor.

### **5.2.3 Operationsergebnisse und Bestrahlungsdaten**

Zwar gibt es noch andere Lokalisationen, die inoperabel sind, doch erscheinen die 45,3 % der hier aufgenommenen Patienten mit Biopsie oder ohne jegliche Operation als ein hoher Anteil. Von den 9,6 % der Patienten mit Cortex-Lokalisation hätten wahrscheinlich ein Teil die Möglichkeit einer wenigstens partiellen Resektion gehabt. Trotz der anerkannten Signifikanz der operativen Entfernung oder Verkleinerung des Tumors für die Überlebensrate wurde diese Möglichkeit aber nicht ausgeschöpft. Das überrascht insofern, als dass die Operation als wirksamer Bestandteil jeder Tumorbehandlung auch hier wieder bestätigt wurde. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch deutlich in den Überlebensgraphiken dieser Arbeit. Bei den 32 Patienten mit unbekanntem Grad konnte keine Resektion vorgenommen werden. Dies rechtfertigt die Aufnahme dieser Patienten in diese Studie, da dies nur aus der Lage des Tumors heraus begründet werden kann.

Die Tumorresektion ist ausschlaggebend für die Gesamtprognose der tumorösen Erkrankung. So ist bei inkompletter Resektion eines hochgradigen Glioms das mediane Überleben bei 18 Monaten (WOLFF 2002). In der hier vorliegenden Arbeit wurden nach totaler Resektion ein Mittelwert von 36 Monaten, also annähernd Verdoppelung erreicht. Der Medianwert wurde auf 3,61 Jahre gesteigert. Bei inkompletter Resektion erzielte man einen Medianwert von 1,73 Jahren. Im Vergleich zu dem Literaturwert von 1,18 bedeutet das eine Steigerung von 14 auf über 20 Monaten. Die Therapie verlängerte damit das Leben der Patienten auch bei unvollständiger Entfernung um über 50 %.

Bei 33 Patienten konnte der Tumor restlos entfernt werden. Statistisch waren dabei 23 Patienten zu erwarten. Auch bei den subtotalen und partiellen Entfernungen konnten bessere Werte als erwartet erreicht werden.

Eventuell beeinflusst der Grad die Chirurgen bei ihrer Entscheidung, Gewebe in der Umgebung des Tumors zu entfernen. Bei WHO Grad III konnten die Quote der totalen Resektion nicht erreicht werden, entsprechend erhöhte sich die subtotale Resektionsergebnisse. Dies erklärt sich aus der diffusen Infiltration des Tumors. Eine makroskopische Abgrenzung des Tumorgewebes ist bei dieser Tumorart kaum möglich. Eine mögliche Erklärung wäre zu vermuten in der Schnellschnitt-Diagnostik während der Operation. Vielleicht ist die Abgrenzung zu Grad IV und gesunden neuronalen Gewebe eindeutiger.

Die Therapie konnte folglich gerade bei den hochmalignen Tumore mit Grad III und IV eine Verlängerung der Lebenszeit bewirken. Die Kombination des operativen Vorgehens und der HIT-GBM-C Therapie konnten leicht die mittleren Überlebenswerte steigern. Das verdeutlicht sich auch bei einem Vergleich der Patienten mit kompletter Resektion und CCR-Status laut MRT. So bleibt die Entfernung des Tumors die effektives Methode zur Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Überlebensdauer, doch steigert die Kombination mit der HIT-GBM-C Therapie zusätzlich die Überlebensdauer.

Laut den Angaben der Studienzentrale wurden bei nur 54,7 % der HIT-GBM-C Teilnehmern die Radiotherapie simultan mit dem ersten Chemoblock durchgeführt. Offensichtlich wurde die Gabe der cytotoxischen Mittel verzögert, denn die Bestrahlung wurde bei 156 Patienten also bei 97% durchgeführt. Dies kann durch den jeweiligen Gesundheitsstatus des Patienten erklärbar werden. Sind die Blutwerte oder der Allgemeinzustand des Patienten zu schlecht, konnten die einzelnen Maßnahmen nur sequenziell erfolgen. Entscheidend für die Überlebensdauer ist bei dieser Patientengruppe offensichtlich nur die prinzipielle Durchführung. Eine Unterscheidung findet sich lediglich nach den ersten 1 ½ Jahren nach Diagnosefindung. Dort schwächt sich

der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Graphik (4.2.3.) bei den Simultantherapierten leicht ab, d. h. es konnte für prozentual gesehen mehr Patienten ein verlängertes Überleben gesichert werden.

#### **5.2.4 Weitere Therapieverlauf**

Individuelle Krankheitsverläufe bedingen immer eine Aufsplitterung in verschiedene Behandlungsmaßnahmen. Die individuell zum Teil notwendig gewordenen Maßnahmen gegen Erschöpfung, Erbrechen und ähnliches blieben aber im Rahmen einer üblichen Chemotherapie. 123 Patienten operierte man nicht sekundär. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten ein breites Ansprechen des Tumors auf das Behandlungsschema festgestellt wurde oder die Tumoreinschätzung keinen Anlass zur Sekundäroperation gab. Entscheidend für eine Abschätzung dieser Daten ist allerdings eine klare Abgrenzung der Begriffe. Selbst bei den Chirurgen ist eine klare Abtrennung der Einteilung Metastasen – sekundäre Tumore nicht immer eindeutig. Andererseits wurden die Begriffe hier einheitlich von pädiatrischen Neurochirurgen angewandt, so dass man durchaus von einer einheitlichen Anwendung und damit Einteilung ausgehen kann. Bei 13 Patienten wurde dagegen ein Lokalrezidiv entfernt.

Tabelle 4.1.1. zeigt, dass im Vergleich Chemotherapien und keinerlei Therapie auf jeden Fall durch die Maßnahmen eine Lebensverlängerung auch für prozentual mehr Patienten erreicht werden konnte. Allerdings wurden keine Angaben gemacht, warum die Patienten keinerlei Chemotherapie begannen.

#### **5.2.5 Prognostische Faktoren**

Unterscheidet man die verschiedenen Tumore finden sich im Krankheitsverlauf zwischen anaplastischen Astrozytom und Glioblastom weitgehend Parallelen. Die histologischen Unterschiede sind demnach für den Krankheitsverlauf selber eher zweitrangig. Andererseits kann zukünftig die Unterscheidung von Bedeutung sein zum Beispiel im Rahmen einer Tumorsensitiven Behandlung mit Antikörper. Die Wirksamkeit der Therapie bei hoch malignen Tumoren zeigt sich eindrucksvoll bei dem

Beispiel der Patienten mit Ponslokalisation, deren Überlebenszeit von 3-6 Monaten ohne Behandlung auf 13 Monate gesteigert werden konnte.

### **5.3 FMH-Ergebnisse**

Man kann unterschiedliche Philosophien vertreten, was tatsächlich als Therapieansprechen gewertet werden kann. Die strikteste Auswertung wäre, nur kompletten Response anzuerkennen. Wegen der schlechten Prognose maligner Gliome wird manchmal auch stabile Erkrankung als Erfolg gewertet oder die Verlängerung der Lebenszeit ganz allgemein. Mit dem FMH-Bogen ist ein weiterer Erfolgsgrad messbar: Der Erhalt von Fertigkeiten trotz einer schweren Erkrankung und einer belastenden Therapie. Obwohl vermehrt zytotoxische Medikamente zum Einsatz kommen, gibt es noch wenig Studien, die den Verlauf der Lebensqualität während einer Chemotherapie aufzeigen (MOSS 1997). Mit dem FMH-Bogen können genau definierte Teilbereiche untersucht und erfasst werden, ein erster Schritt, um den Bereich Lebensqualität zu umfassen und damit auch unter Umständen ein weiteres Argument für den Einsatz der Chemotherapie zu erhalten. So wurde er bereits als Messinstrument bei den multizentrischen Studien im Rahmen der HIT-GBM-A, HIT-GBM-B und bei den Behandlungsprotokollen für „low grad“ und Medulloblastom-Rezidiv eingesetzt.

Der wohl optimale Verteilungstermin der FMH-Bögen wäre zunächst am Anfang und dann zwei weitere im Therapie-Verlauf. Doch eine Steigerung der Akzeptanz der Befragung kann nur durch Berücksichtigung der akuten psychischen Ausnahmesituation der Beteiligten Patienten und deren Eltern erfolgen. Das bedeutet zu einer klaren Richtlinie der Verteilung mit den Angaben, wer verteilt und zu welchem Zeitpunkt, aber auch ein Begleitschreiben, welches den Betroffenen die Bedeutung und deren Konsequenzen nahe bringt. Wurde ein Erstbogen ausgefüllt, erscheint vor allem die Organisation des Versands und der Kommunikation entscheiden für eine Teilnahme an der weiteren Befragung.

Über 20 % Rücklauf bei den sogenannten Erstbögen erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass es primär für den Teilnehmer keinerlei messbaren Nutzen hat, zunächst als ein gutes Ergebnis. Bei anderen Gelegenheiten, in denen Fragebögen eingesetzt wurden, zum Beispiel bei einer Bitte um Angaben über alternative Methoden bei an Krebs erkrankten Kindern des Deutschen Kinder-Krebsnetzwerkes, zeigen sich im Vergleich dazu aber Werte um 59 % (108 direkt an die Eltern verschickte Bögen mit Begleitschreiben und davon 64 Teilnehmer) (MATHEY 2003). Auch bei DÄUMLING (1994), die die Vergabe selber vornahm, findet sich mit 73% ein wesentlich höherer Rücklauf. Es scheint, dass die behandelnden Ärzte zum Teil nur peripher damit konfrontiert wurden und so die Bereitschaft eher niedrig war. Briefe mit weiteren Fragen und FMH-Bögen wurden beantwortet, die FMH-Bögen aber nicht ausgefüllt (Angaben Studienzentrale Dr. Wagner im Gespräch). Die Überlegung, die FMH-Bögen über die Ärzte verteilen zu lassen, die dann diese weitergeben sollten an die Eltern, ist uneffektiv und Ursache des schlechten Rücklaufs.

Bei der Auswertung der Bögen ist vor allem der Rücklauf der Zweitbögen für weitergehende, statistische Auswertungen sehr gering. Die Motivation, die Bögen zurückzuschicken, muss daher unbedingt gesteigert werden. Geht man von MASLOWS (1970) Bedürfnispyramide aus, fallen zunächst die Stabilitätsfaktoren physisch-biologisches Überleben und in zweiter Ebene „Bedürfnis nach physischer Sicherheit“ auf. Im Bereich der sozialen Beziehungen nennt er „Beziehung zu anderen Menschen“. Danach müsste eine soziale Verbindung zu anderen Eltern und Erziehungsberechtigten geschaffen werden, die dann auch die „Bedürfnisse nach Kontakt und Kommunikation“ nach ROGERS (1970) umsetzen könnte. Empathie und Kongruenz im Sinne von übereinstimmenden Erfahrungen und Authentizität bei sich und anderen könnten die Motivation, den FMH-Bogen auszufüllen, steigern. Gewiss ist dies ein humanistischer Ansatz und es stellt sich die Frage, ob das allein den Rücklauf steigern kann. Sicher aber kann man die organisatorische Einbettung optimieren. Überlegt man sich die Leitlinien für das ärztliche Gespräch (LEY 1976, LEY 1994) so stellt sich die Forderung nach einer konkreten Eingliederung in den Therapiever-

lauf. Die Vergabe und die Rückgabe der Bögen müssen zu einem festgelegten Zeitpunkt mit genauem Modus erfolgen. Demnach muss auch die Frage dahin gehend geklärt sein, wer den Bogen verwahrt, ausfüllt und zurückschickt. Um den Primacy-Effekt auszunützen (BRADSHAW 1975) sollte gleich zu Beginn ein Begleitschreiben mit Motivationsaspekten an die Eltern beigelegt sein. Der Primacy-Effekt beschreibt die „Behaltungsleistung“ einer Information, die am Anfang einer Serie platziert wird. Sie wird effektiver behalten und ist ursächlich für den ersten Eindruck einer weiteren Beurteilung. Eine weitere Steigerung hätte der Recency –Effekt der am Ende der Therapie platziert die Anfangsmotivation aufgreift und wiederholt.

Wie angemerkt, ist in der vorliegenden Studie der Vertrieb, die Handhabung und der zeitliche Einsatz nicht einheitlich gewesen. Anfangs bekamen die HIT-GBM-C Patienten erst zum Zeitpunkt der Valproinsäure-Gabe den FMH-Bogen überreicht. Dadurch gingen zusätzlich viele Vergleichs- und Verlaufs-Daten verloren. Die ursprüngliche Idee, vor allem für Langzeitüberlebende den Verlauf der Fertigkeiten festzuhalten (HIT-GBM-C Studie 2000), erscheint etwas kurzfristig gedacht. Therapieerfolge können nicht ausschließlich definiert werden am Langzeitüberleben, sondern müssen auch greifbar sein anhand der Lebensqualität, von der wiederum ein Teil die Fertigkeiten sind (ROSEMEIER 1978). Zum anderen zeigt bereits diese vorläufige Auswertung, dass das Überleben so weitgehend gesteigert werden konnte, dass ein Langzeit-Überleben gegeben ist.

Schon 1976 beschreibt (LEY 1976), dass 40-50 % der erhaltenen Information bereits nach 80 Minuten nach dem Arztbesuch vergessen ist (ROGERS 1979). Der Fertigungsbogen ist aber vor allem in der Anfangsphase der Therapie für Patient und Angehörige, die zunächst Diagnose und Behandlungsweise verstehen und verarbeiten müssen, bestimmt nicht das Markanteste. So wird die Bedeutung des Bogens und des Ausfüllens wahrscheinlich nur sekundär wahrgenommen.

Die Motivationsaspekte können in Zukunft angelegt sein im Bereich der Neugier, des Aktivitätsbedürfnisses, aber auch im Kontaktbedürfnis, der Selbstfindung und im

Hoffnungsbereich. Diese Abundanzmotive vermitteln nicht nur ein Verständnis der Situation des Patienten, sondern bieten auch die Möglichkeit in der Gesellschaft anderer Betroffener Bewunderung und Beispiele des Umgangs mit der Krankheit zu finden (SUNG 2003). Man könnte den Bogen als Möglichkeit zur Äußerung der eigenen Situation auffassen (VERRES 1986). Dazu muss parallel eine Kommunikationsebene etabliert werden. Der Bogen würde als Verbindungskette eines Netzwerkes interpretiert werden. Der Bereich der Karzinomerkrankung wird oft mit einem Gefühl der Hilflosigkeit begleitet (VEHLING-KAISER 1995). Diese subjektive Wahrnehmung des Krankseins wird durch den Bogen objektiviert und damit auch mitteilungsfähiger. Der Indolenz wäre Einhalt geboten. Der FMH-Bogen könnte folglich hier nicht nur als Möglichkeit der aktiven Teilnahme an Therapieentscheidungen einsetzen. Er erleichtert auch die Selbstfindung des Patienten und den Austausch mit Anderen. Gerade für Kinder stellt die Eigenbeschreibung ein Problem dar, bei dem so der FMH-Bogen hilfreich sein könnte. Das Ausfüllen könnte unter kontinuierlicher Beobachtung ausschließlich von den Eltern übernommen werden, die dadurch auch eine Objektivierung des Zustands der erkrankten Kinder erfahren. Die Befragungssituationen wären konstant, was bei den sensibel reagierenden Kindern einen wichtigen Punkt darstellt. Dazu müssen die Auswertung, die Ergebnisse und damit die Bedeutung der Mitarbeit betont und die Möglichkeit der Kontaktaufnahme untereinander angeboten werden.

Dies kann nur auf freiwilliger Basis sein, Bezug nehmend auf die Selbsthilfegruppen oder die außer-klinische Betreuung. Das individuelle Netz, sonst begrenzt auf Familie und eventuelle Schulkameraden, wäre erweitert, die Reaktionsphase (DELBÜCK 1990) zur Verarbeitung der Krankheit könnte unterstützt werden.

Bei gesteigerten Rücklauf können die hier prognostizierten Aussagen bestätigt und genauere, statistisch bekräftigte, effizientere Aussagen bezüglich der Lebensqualität der Patienten getroffen werden.

### 5.3.1 Erstbögen

Bei der Altersverteilung der ausgefüllten FMH-Bögen findet sich eine größere Häufigkeit im Alter von 14 Jahren. Hier konnten eventuell die Patienten selbst angesprochen werden, die dann eigenständig den Bogen ausfüllten, mit der Möglichkeit einer selbstständigen Aktion. Interessant wären ein verstärkter Rücklauf in der größten Altersgruppe zwischen 7 und 13 Jahren gewesen, um näher diese Gruppe zu eruieren. Der Anteil der männlichen Teilnehmer an der Befragung ist leicht erhöht im Vergleich zu dem Anteil aller HIT-GBM-C Patienten entsprechend der Literatur.

Weiter wurde untersucht, ob eine Häufung familiärer Tumorerkrankungen innerhalb der FMH-Teilnehmern vorlag. Nimmt man die Normalverteilung von Krebserkrankungen, findet man bei einer Bevölkerung einen Prozentsatz von insgesamt ca. 0,5 % im Jahr 1993 (KUNSCH 1996). Nach den Angaben des statistischen Bundesamtes (1995) erkrankt jeder 4. an einem Tumor, jeder 5. stirbt an einer kanzerogenen Erkrankung. Bei den insgesamt 49 Patienten fanden sich 17 Patienten, bei denen Eltern, Großeltern oder andere Verwandte ersten Grades eine Krebserkrankung hatten. Dabei wurden alle Tumorerkrankungen erfasst. Dabei errechnet sich ein Prozentsatz von über 28 %. Dies liegt etwas über den erwarteten Werten von 25%. Familiäre Dispositionen für bestimmte Krebsarten wie Brust-, Magen- und Dickdarm-Krebs sind schon lange bewiesen. In etwa jeder 4. Familie Westeuropas findet sich statistisch ein Krebsfall. Entscheidend hier ist aber das Patientenalter während der Krebserkrankung. Das Neuroblastom ist zum Beispiel sehr in Verdacht, eine klare genetische Disposition zu besitzen (PRESCOTT, FLEXER 1990). Die familiäre Rate bestätigt also auch hier die Vermutung auf eventuelle genetische Dispositionen.

Der Sterblichkeitsindex verdeutlicht, dass vor allem in der Anfangsphase der Therapie, demnach in den ersten 500 Tagen nach Diagnosestellung, ein hoher Anteil der Patienten stirbt. Falls demnach die ersten  $1\frac{1}{2}$  Jahre überlebt werden, kann sich ein Langzeit-Überleben ergeben. Allerdings ergibt sich aus diesem Ergebnis heraus die Forderung, schon zu Beginn, folglich zur Simultantherapie, den ersten Bogen ausfüllen zu lassen. Die Kaplan-Meier-Graphik bezüglich des Überlebens der FMH-

Teilnehmer belegt, dass aber auch eine Langzeitbeobachtung bei dieser Erkrankung sinnvoll ist. Es können bereits genügend überleben, um einen Verlauf der Fertigkeiten darstellen zu können. Natürlich ist die Gruppe der FMH-Teilnehmer selektiv gegenüber allen HIT-GBM-C Patienten, da bei kürzeren Überlebenszeit das Ausfüllen der Fertigungsbögen schlicht nicht möglich war.

In den Bereichen Histologie, Grading und Resektion fanden sich zu der Gesamtmenge der HIT-GBM-C Patienten eine adäquate Verteilung. Somit ist die Gruppe der FMH-Teilnehmer repräsentativ für die HIT-GBM-C Patienten.

Sind die Teilnehmer an der FMH-Umfrage ansonsten repräsentativ, zeigen sich in der Median und im mittleren Überleben zu den HIT-GBM-C Patienten Unterschiede. Bei gleicher Therapie leben sie länger. In der Onkologie ist längst die psychische Komponente zum Heilungsprozess erkannt worden. Eventuell zeigt sich auch hier, dass die Kinder, deren Eltern die Krankheit akzeptiert haben und direkt mit dem ärztlichen Personal zusammenarbeiten, also auch die FMH-Bögen ausfüllen, eine Zuwendung erfahren, die nicht im Rahmen der Therapie-Vorschrift liegt, aber erheblich zum Überleben beiträgt.

### **5.3.2 Auswertung der Erstbögen**

Beim Ausfüllen des Bogens stellt sich offensichtlich für diejenigen, die dabei helfen, das Problem, wie bei Antworten über Fertigkeiten die außerhalb des Machbaren in dieser Altersgruppe liegen, beantwortet werden soll (Bezug zu Frage 1.10 und 1.11. zum Beispiel). Da bei der Normierung alle positiv gewerteten Antworten berücksichtigt werden, stellt sich die Frage, ob bei den „ohne Angabe“ nicht auch positive Antworten sind, die in Unkenntnis aber als „Nein“ gewertet werden. Eine Umformulierung der Frage 1.5 zum Beispiel in „könnte mit Hilfen Treppen steigen“ bzw. eine klare Anweisung diesbezüglich verbunden mit einem Motivationsbrief würde diesen Fehler ausklammern.

Es zeigte sich, dass auch Sekundäreffekte wie Verlust des Hörens und Unkenntnis der eigenen Adresse die Fertigkeiten und damit die Ergebnisse der Bögen massiv be-

einflussen. Ein vorzeitiger Wechsel von Cisplatin, Anpassung von Hörgeräten bei Kindern mit relevanter Schwerhörigkeit, aber auch entsprechende Förderung individueller, intellektueller Fähigkeiten können das Ergebnis entscheidend positiv beeinflussen.

Durch die psychische Belastung der Behandlung konnten gerade kleine Patienten nicht mehr die ganze Nacht allein bleiben (Frage 1.28).

Die Unkenntnis der eigenen Adresse (Frage 1.29) erscheint plausibel, berücksichtigt man die Aufenthaltszeiten der Kinder in den verschiedenen Krankenhäusern und Stationen. Intersoziale Fähigkeiten, die im Kontakt mit anderen Kindern spielerisch erlernt werden, leiden in der Isolation der onkologischen Abteilungen und kommen in den Fertigkeiten der „Argumentationsfähigkeit“ zum Ausdruck..

In der Arbeit zeigten sich auch Unsicherheiten, wie Fragen zu beantworten sind, bei denen eingeschränkte Tätigkeiten erfragt werden. Beispielsweise kann man so die 14 Beantwortungen der Frage FMH 1.5 „kann mit Hilfen Treppen gehen“ erklären. Wer ohne Hilfe Treppen besteigen kann, ist sich offensichtlich unschlüssig, wie die Frage korrekt zu beantworten ist.

### **5.3.3 Erstbögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Therapieprotokolls**

Zeitlich gab es eine Gewichtung, wann der FMH-Bogen ausgefüllt wurde. Ein Schwerpunkt war nach der Simultantherapie, der zweite bei der Umstellung auf Valproinsäure. Gerade zwischen den Chemotherapieblöcken, als die Patienten sich regelmäßig in der Klinik befanden, wurden wenig Bögen bearbeitet. Dies müsste sich leicht durch eine entsprechende Anweisung an das Klinikpersonal und durch die Kombination der FMH-Bögen an die entsprechenden Verlaufsbögen des Protokolls beheben lassen.

### 5.3.4 Die Norm-bezogenen Werte der Erstbögen

Alle Norm-bezogenen Werte der Patienten liegen schon vor der Behandlung unter dem Niveau der Altersgenossen. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Arbeiten (CALAMINUS 2000).

Die relativ breite Streuung der Werte lässt nicht unbedingt darauf schließen, dass ein Abfall der Fähigkeiten zwingend mit der Erkrankung oder dem Ausgang der Therapie korreliert. Werden aber am Therapiebeginn gute Werte bei den FMH-Bogen erreicht, ist dies ein positiver Hinweis bezüglich der Überlebenschance und einer erhöhten Überlebensrate.

Kinder aus fremdländischen Familien schneiden prinzipiell schlechter ab als andere. (DÄUMLING 1995) gibt an, dass die Reliabilität am ehesten im Bereich der „Allgemeinen Unabhängigkeit“ schwankt, verursacht durch kulturelle Gewichtungen in der Erziehung. Dies entspricht den Fragen FMH 1.26-1.35. Tatsächlich fanden sich hier „Nein“-Angaben bei Fertigkeiten, die andere Kinder gleichen Alters erbrachten. Neben kulturellen Gründen könnten aber auch soziale Ursachen für das schlechtere Abschneiden vorliegen.

Vergleicht man auch die Werte aus der Abbildung 4.4.4.4. mit den Überlebenskurven, so ergibt sich im Vergleich ein guter Schnitt, der ebenfalls die Kernaussage über die Wirksamkeit der Therapie bekräftigt.

Streuung und Mittelwert bei den erreichten Normwerten richten sich auch nach der Anzahl der erhaltenen Bögen. Diese liegt im Zeitbereich 5 bei nur 6 Bögen. Trotz einer hohen statistischen Unsicherheit, gegeben durch die kleinen Fallzahlen, ergibt sich zunächst ein Herabsinken der Fertigkeiten von einem Mittelwert 53,4 auf 20,5, um dann nach der Therapie in der Konsolidierung wieder auf 24,9 anzusteigen. Um die Varianz zu verkleinern, sollte bei nachfolgenden Untersuchungen mit mehr Bögen der Verlauf der Fertigkeiten überprüft werden.

Betrachtet man die Normwerte bezüglich des Alters der Patienten, erreichen die jüngeren Patienten unter 7 Jahre, im Durchschnitt nicht die Werte, wie Patienten, die 10 Jahre oder älter sind. Das heißt, dass die Fertigkeiten gerade bei den jüngeren Patienten stärker eingeschränkt werden. Das konnte mit Hilfe der FMH-Bögen gut dokumentiert werden. Zwischen 7 und 13 Jahren, der Gruppe mit den schlechtesten Werten bezüglich mittleren Überlebenswerten, findet sich eine breite Streuung, die aber keine Unterschiede mit der älteren Gruppe zeigt.

Die Score- Auswertung bekräftigt die bereits vorliegende Vermutung:: Das Überleben korreliert stark mit Größe und WHO-Grad des Tumors und damit mit den chirurgischen Fähigkeiten der vollständigen Resektion. Durch die Scores in Verbindung mit dem FMH-Bogen wird auch ersichtlich, dass die Erkrankung die Fertigkeiten massiv beeinflusst. Patienten mit größten Tumorwachstum und WHO IV zeigten hohe FMH-Werte. Das könnte daraufhin weisen, dass das Tumorwachstum so schnell war, dass die Fertigkeiten noch erhalten waren. Wie weit das Prognostisch ist oder Präscriptiv müsste in umfangreicheren Untersuchungen geklärt werden.

In Folge der Therapie lässt sich bei den Pons-Patienten eine Verbesserung ablesen. Die Behandlung verursacht eine signifikante Erholung der Fertigkeiten und stellt damit ein klares Argument für die HIT-GBM-C - Behandlung dar. Vor allem, wenn man sich die schlechten Möglichkeiten des operativen Vorgehens veranschaulicht, sind die Ergebnisse ermutigend.

Bei den Patienten mit anaplastischen Astrozytom zeigt sich zunächst im Vergleich zu den Patienten mit Pons-Lokalisation eine breitere Streuung mit höherer Fallzahl. Die unterschiedlichen FMH-Ergebnisse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten lassen sich aber ähnlich interpretieren: Von einem bereits erniedrigten Ausgangswert sinken die FMH-Werte weiter ab. Bei Patienten im zeitlich späteren Verlauf finden sich im Mittel bessere Ergebnisse. Das heißt, die Fertigkeiten der Patienten erholen sich wieder, die Mittelwerte der FMH-Bögen steigen. Betrachtet man parallel dazu die Überlebenskurven dieser Patienten (ausgefüllter FMH-Bogen und HIT-GBM-C Therapie),

fällt eine Art Plateau auf, ausgedrückt auch über den Medianwert von 2,56 Jahren. In der Zeit ein bis zweieinhalb Jahre nach der Diagnose verstarb im Beobachtungszeitraum kein FMH-Teilnehmer mit der Diagnose anaplastisches Astrozytom mehr. In dieser Patientengruppe wäre es interessant, wie sich zukünftig die Fertigkeiten entwickeln.

Auch bei den FMH-Teilnehmern mit multiformen Glioblastom sanken zunächst die FMH-Werte. Durch die FMH-Werte zum Ende der Therapie ist dies exemplarisch zu sehen.

### **5.3.5 Zweitbögen**

Bei der Auswertung der Zweitbögen sind etwaige Veränderungen bezüglich der Angaben aus den Erstbögen relevant. Fünf von zehn Kindern sprachen keine Fremdsprache. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Hälfte eventuell ausländische Eltern hatten und so unter Umständen zweisprachig aufwuchsen. Die Fertigkeit „Fremdsprache“ ist nicht näher definiert. Im direkten Vergleich sieht man, dass zwei Kinder bei dem Erstbogen „keine Angaben“ machten, jetzt aber mit „Ja“ antworteten. Das Alter der Kinder bei Diagnose war 14 bzw. 10 Jahre. Allerdings ist es nicht ersichtlich, ob die zweite Sprache schulisch erlernt war, wieweit die Kenntnisse gingen oder ob die Kinder in einer zweisprachigen Familie aufwuchsen und in dem Zeitraum ihre Fertigkeiten vertieften. Bei zwei Patienten, Nummer 11 und 49, liegt der Verdacht nah, dass sie zweisprachig aufwuchsen, weil sie bereits beim Erstbogen, im Alter von 10 und 11 Jahren eine Fremdsprache beherrschten und einen ausländischen klingenden Namen hatten. Zwei Kinder verloren die Fertigkeit. Sie gaben erst an, diese Fertigkeit zu besitzen, im Zweitbogen wurde diese aber mit „nein“ beantwortet.

## 6 Schlussfolgerung

Die Diagnose eines hoch malignen Tumors im zentralen Nervensystem hat eine denkbar schlechte Prognose. Vergleicht man die Überlebensdaten aus der Literatur zeigt sich bei der HIT-GBM-C Protokoll eine Verbesserung, vor allem bei anaplastischen Astrozytom Grad III, Glioblastom multiforme Grad IV und bei den Pongliomen, also den Tumoren mit höheren Graden bzw. bei den nicht operablen Tumoren. Das HIT-GBM-C Protokoll konnte zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit und zu einer Erweiterung der Überlebenschance beitragen, messbar in der mittleren Überlebenszeit und im Medianwert.

In dem Bereich der Risikofaktoren konnten die Angaben aus der Literatur bestätigt werden.

Der FMH-Bogen kann die Fertigkeiten der Patienten gut beschreiben. Unbedingt ist aber eine Steigerung es Rücklaufs notwendig, der unter anderen gesteigert werden kann durch direkte Adressierung an die Eltern, Begleitschreiben und enge Verknüpfung an das Verlaufsprotokoll der Chemotherapien

Zur Steigerung der Akzeptanz und um den Rücklauf zu fördern, müssen motivierende Gründe dem Begleitschreiben beigefügt werden. Die Schaffung eines Forums für alle FMH-Beteiligten würde nicht nur den Rücklauf steigern, sondern auch einen Erfahrungs- und Informationsaustausch fördern

Bereits krankheitsbedingt sind die Fertigkeiten der Patienten eingeschränkt. Während der Therapie verschlechtern sich zunächst die Werte. Es gibt Anhaltspunkte, dass sich noch während der Therapie die Fertigkeiten erholen.

## 7 Literaturliste

- 1) Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G et al.: "International Quality of Life Assessment (IQOLA)" Project. *Quality Life Res.* 1 (1992) 349-351
- 2) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bullinger M. "Quality of life group: Validation of the EORTCQLQ" 30. *J Natl. Cancer Inst* 85 (1993) 365-376
- 3) Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg* (1983); 58: 51–56.
- 4) Aguzzi A; Wiestler OD; Kleihues: „Differentiation of medulloblastoma: immunohistochemistry of 247 cases from the therapy trial „Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie; VOL: 72; p. 284-7 (1988)
- 5) Albright AL, Packer RJ, Zimmermann R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD: "Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the children's cancer group." *Neurosurgery* 33(6): (1993): 1026-1030
- 6) Allen JC, Bloom J, Ertel I, Evans A, Hammond D, Jones H, Levin V, Jenkins D, Sposto R, Wara W.: "Brain tumors in children: current cooperative and institutional chemotherapy trials in newly diagnosed and recurrent disease". (1986) *Sem. Oncol.* 13: 110-112
- 7) Baram TZ, Eys JV, Dowell RE, Cangir A, Pack B, Bruner JM.: "Survival and neurologic outcome of infants with medulloblastoma treated with surgery and MOPP chemotherapy. (1987) *Cancer* 60: 173-177
- 8) Barker FG 2nd, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, Malec MK, McDermott MW, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB: "Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme" *J. Neurosurg* 1996 Mar;84(3):442-8
- 9) Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE et al.: "Brain stem gliomas: A classification System Based on Magnetic Resonance Imaging." (1990-91) *Pediatr Neurosurg*; 16:73-83
- 10) Barofsky, I.:Cancer: Psychological aspect. In : Spilker, B. (ed) "Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials". Lippincott-Raven, Philade.USA (1996) 993-1002
- 11) Bloom H. J.: "Intracranial tumors: response and resistance to therapeutic endeavors" 1970-1980. *Int.J. Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 8(7): 1083-113
- 12) Brandeis WE., Ludwig R., Kuttig H., "Krebs im Kindesalter" in Ott G., Kuttig H., Drings P. (Eds) „Standardisierte Krebsbehandlung“ 2. Aufl. Springer Berlin Heidelberg (1982) pp235-255

- 13) Bucy PC, Thieman PW: "Astrocytomas of the cerebellum. A study of a series of patients operated upon over 28 years ago". Arch Neurol (1968); 18: 14–19.
- 14) Bullinger, M. „Lebensqualität- Aktueller Stand und neuere Entwicklungen“ aus: Gesundheitsbezogene Lebensqualität I-1 (2000): S.13-47
- 15) Bullinger, M. :“Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit.“ Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie (1997) 47: S.76-91
- 16) Bullinger, M. Anderson R., Cella D., Asronson N. "Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models" Rapid Communications of Oxford Ltd (1995)
- 17) Bullinger, Monika: „Gesundheits-bezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung“ Med. Psychologie, Heft 3-4,47. Jahrgang, G.T. Verlag (1997) 77-91
- 18) Buttenhauser, Elisabeth: „Lebensqualität von palliativ behandelten Tumorpatienten und ihrer Angehöriger“ (1997)
- 19) Calaminus G. "Pädiatrische Onkologie" in Pädiatrische Onkologie IV-3 S.306-314 (2002)
- 20) Calaminus Handout: „Projektskizze zur perspektiven Erfassung von Lebenssituation und Lebensqualität bei Kindern mit Hirntumor; HIT Leben (2.9.2004)
- 21) Calaminus G., Weinspach S., Teske C., Gobel U. „Quality of life in children and adolescents with cancer.“ Klin Padiatr. (2000) Jul-Aug: 212 (4): 211-5
- 22) Calman KC.: „Defintion and Dimensions of Quality of Life“ In: Aaronson N., Beckman J., Bernheim J, Zittoun R (eds): The Quality of Life of Cancer Patients, Raven Press New York USA (1987)
- 23) Campbell JW., Pollack IF., "Cerebellar astrocytomas in children" J.Neurooncol. (1996) 28: 223-231
- 24) Chang EL, Loeffler JS, Riese NE, Wen PY, Alexander E 3rd, Black PM, Coleman CN: "Survival results from a phase I study of etanidazole (SR2508) and radiotherapy in patients with malignant glioma." Int J Radiat Oncol Biol Phys (1998) Jan 1;40(1):65-70.
- 25) Clinch JJ: "The Functional Living Index-Cancer: Ten Years Later" In: Spilker B. (ed) : Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Lippincott-Raven, Philad. USA (1996) 215-226
- 26) Cohen ME, Duffner PK. "Long-term clinical effects of radiation and chemotherapy". In: Brain tumors in children Raven Press (1984) pp: 308-327

- 27) Creutzig U., Winkler K.: „Empfehlungen für Studien zur Optimierung von Therapieschemata „, *Klin. Pädiatr.* (1994) 206: 191-193
- 28) Creutzig, U. Klusmann, J.-H.“ *Chronik der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“* (2004) Hrsg. GPOH Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Münster
- 29) Dabrock, A. “Munster Heidelberg Abilities Scale--a measuring instrument for global comparison of illness sequelae” *Inaugural-Dissertation* , Universität Münster (1995)
- 30) Däumling, E. „Der FMH-Bogen und seine Auswertung“ (1994) *Inaugural-Dissertation* Universität Münster
- 31) Delbrück, Hermann: „Lebensqualität in der Tumornachsorge“ (1990)
- 32) Dierksen A: „Normalisierung eines Instrumentes zur Messung von Selbständigkeit nach Tumorthherapie“, *Inaugural- Dissertation*, Münster (1995):
- 33) Duffner PK., Horowitz M., Krischer J et al.:“ Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors“ *N. Engl. J. Med.* (1993) 328: 1725-1731
- 34) Engelhard HH: “Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part I: diagnostic imaging, preoperative embolization.” *Surg Neurol* (2001); 55: 89–101. .
- 35) Epstein F, Wisoff J,(1989): “Intrinsic brain stem tumors in childhood: Surgical indications.” *J Neurooncol.* 6: 309-314. 1989
- 36) Ertel I, Boesel C, Evans A, Jenkins D, Ortega J, Sposto R, Venes J, Wara W, Leikin S, Hammond D. (1984): “Adjuvant chemotherapy of high grade astrocytomas in children: Radiation therapy with or without CCNU, vincristine and prednisone.” *Proc. Asco* 79: Nr.C-309
- 37) Felder-Puig R.,Frey E. Sonnleithner G.,Feeny D.,Gadner H. Barr RD., Furlong W. Topf R.: “German cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index” *Eur J.Pediatr* 2000 Apr. 159(4): 283-8
- 38) Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al: “Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen” *J. Clin Oncol* 13: 112-123, (1995)
- 39) Fishbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards M, Barchovich AJ, (1996): “Radiologic classification of brain tumors: Correlation of Magnetic Resonance Imaging appearance with clinical outcome”. *Pediatr Neurosurg*; 24: 9-23

- 40) Gauser TA, Packer RJ, (1991): "Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors." *Child's Nerv. Syst.* 7:2-12
- 41) Glass J, Silverman CL, Axelrod R, Corn BW, Andrews DW: "Fractionated stereotactic radiotherapy with cis-platinum radiosensitization in the treatment of recurrent, progressive, or persistent malignant astrocytoma. " *Am J Clin Oncol* (1997) Jun;20(3):226-9.
- 42) Glaser A W., Furlong W., Walker DA, Fielding K, Davies K, Feeny DH, Barr RD " Applicability of the Health Utilities Index to a population of childhood survivors of central nervous system tumors in the U.K.?" *Eur. J.Cancer* (1999) Feb;35(2):256-61
- 43) Gnekow AK, (1995): "Recommendations of the brain tumor subcommittee for their reporting trials." *Med Ped Oncol* 24:104-108
- 44) Gutjahr P., Alzen G., Bode U., Fleischhack G., Graf N., Gummich R., Haas RJ., Hasan C., Henze G., Hertl M., Humpl T., Keber W., Kontrny U., Kovar H., Kühl J., Kutzner J., Lion T., Niemeyer C., Schmid I., Schmitt HJ., Stachel D., Weinmann G., eds: „Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie“ (1999) 24-611
- 45) Halperin EC, Herndon J, Schold SC, Brown M, Vick N, Cairncross JG, Macdonald DR, Gaspar L, Fischer B, Dropcho E, Rosenfeld S, Morowitz R, Piepmeier J, Hait W, Byrne T, Salter M, Imperato J, Khandekar J, Paleologos N, Burger P, Bentel GC, Friedman A: „A phase III randomized prospective trial of external beam radiotherapy, mitomycin C, carmustine, and 6-mercaptopurine for the treatment of adults with anaplastic glioma of the brain. CNS Cancer Consortium.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1996) Mar 1;34(4):793-802.
- 46) Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer B, O'Fallon JR, Weiland TL, Schomberg PJ, Kelly PJ, Hu TC: „Astrocytomas of the cerebellum. A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas“. *Cancer* (1993); 72: 856–869.
- 47) Heuer, B., Schön, R. „Lebensqualität und Krankheitsverständnis“ Berlin (2004) Lehmann Antipsychatrieverlag
- 48) Herschbach, P. „Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung - wovon hängt unser Wohlbefinden ab“ *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* (2002) 52: S.141-150
- 49) Hero, B., Berthold, F.: „Neuroblastom“ aus "Qualitätssicherung in der Onkologie, diagnostische und therapeutische Standards in der pädiatrischen Onkologie" . Hrsg. Creutzig, H. und Henze ,G. (1997)
- 50) Hoppe-Hirsch, E. ,Hirsch JF. "Malignant tumors of the cerebral hemisphere in children. A series of 64 cases" *Arch.Fr.Pediatr.*(1993) May50(5) 403-7 French

- 51) Hüttermann, Ulrich: „Das Medulloblastom“ (1998) Inauguraldissertation
- 52) Kaatsch P., Spix C., Michaelis J.: “German childhood cancer registrannual report 2000“ (Jahresbericht des deutschen Kinderkrebsregisters)“ Deutsches Kinderkrebsregister, ed 2002. Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
- 53) Kaplan R.M., Bush J.W. Berry C.C. : “Health Status: Types of Validity and the Index of wellbeing”. Helath Services Research 11 (1976) 4877-507
- 54) Kaplan, R.M., Feeny D., Reviki D.A.: ”Methos for assessing relative importance in preference based outcme measures” Rapid Communications of Oxford (1995) 115-117
- 55) Kernohan JW, Mabon RF Svien HJ: “A simplified classification of gliomas.” Proc Staff Meet Mayo Clin 24: 71–75, (1949).
- 56) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: “The new WHO classification of brain tumours”. Brain Pathol (1993); 3: 255–268.
- 57) Kleihues P., Sobin LH.:“World health Organization classification of tumors“ Int.Agency for research on Cnacer, World Health Organization, Lyon France. Cancer (2000) 88 (12) 2887
- 58) Knaup P, Harkener S, Ellsasser KH, Haux R, Wiedemann T.“On the necessity of systematically planning clinical tumor documentation.” Methods Inf Med. (2001) May;40(2):90-8.
- 59) Kosch A, Molenkamp G, Daumling E, Dirksen A, Jurgens H, Wolff J.E. “Assessment of independence in daily life in pediatric oncology by FMH-questionnaire” Klin Padiatr. (1998) Nov-Dec;210(6):390-4.
- 60) Kotrmann RD. Klingebiel Th., Timmermann B., et al. „Aktuelle radio-onkologische Strategien bei der Behandlung von malignen Tumoren im Kindesalter“ Onkologie (2000)6: 854-867
- 61) Krech,D. Crutchfield, R.C. ”Grundlagen der Psychologie” Bd 1, S.221-382 Beltz, Weinheim 3.Aufl.(1971)
- 62) Kühl (1987): „Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter. Einführung, Begründung und Zielsetzung“. Klin. Päd. 199: 169-199
- 63) Kühl J, (1988): „Chemotherapie bei Hirntumoren im Kindesalter - Literaturübersicht und Pilotprotokoll“. Klin. Pädiat. 200: 214-218
- 64) Kühl J, Bamberg M, Berthold F et al, (1993): “Medulloblastoma - prognostic factors. results of the german multicenter pilot trail HIT 88/89 investigating preradiation chemotherapy.” Med. Ped Oncol. 21(8): 564

- 65) Kühl J., Müller HL., Bertold F., Kortmann RD., Deinlein F., Maaß F., Graf N., Gnekow A., Scheurlen W., Göbel U., Wolff J., Bamberg M., Kaatsch P., Kleihues P., Rating D., Sörensen N., Wiestler OD.: „Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT 88/89“ *Klin. Pädiatr.* (1998) 210:227-233
- 66) Lang, Sabine: „Lebensbedingung und Lebensqualität für Kinder“ München (1985)
- 67) Levin V A, Edwards M S, Wright D C, Seager M L, Schimberg T P, Townsend J L, Wilson C B, (1980): „Modified procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. “ *Cancer Treat Rep* 64: 237-241
- 68) Ley, P. „Communication in the clinical setting“ *Brit. J. Orthodontology* (1974) 1, 173-177
- 69) Ley, P. „Towards better doctor-patient-communications“ (1976) In: A.E. Benet (Hrsg) *Communications between doctors and patients*. New York : Oxford University Press 75-98
- 70) Lienert G.A. „Testaufbau und Testanalyse“ Beltz Weinheim (1969) 3. Auflage
- 71) Ludwig, M. „Lebensqualität in der Onkologie“ aus „Deutsche Zeitung für Onkologie“ 21. (1989) 79-82
- 72) Molloy P, Sutton L, Yachnis A, Rebsamen S, (1995): „Brain stem neoplasms“. *Med. Ped. Oncol.* 24: 379-387
- 73) Maslow A.H. „Motivation and personality“ (1970) Harper&Row New York 2. Auflage
- 74) Mashur, Karl F. „Neurologie“ MLP Duale Reihe Hippokrates Verlag Stuttgart 1989
- 75) Mathey E. „Aufbereitung und deskriptiv-statistische Auswertung eines am Deut. Kinderkrebsregisters eingesetzten Elternfragebogens“ Fachhochschule 2003
- 76) Mc Ewan BS., Biegon A., Davis PG., Krey L.C., Luine V.N., Mc Ginnis M.Y., Paden C.M. Parsons B., Rainbow T.C. : „Steroid hormones: humoral signals with alter brain cell properties and functions“ *Rec. Progr. Horm. Res.* (1982) 38: 41-92
- 77) Moss, Ralph W.: „Fragwürdige Chemotherapie: Entscheidungshilfe für die Krebsbehandlung“ Heidelberg Haug Verlag 1997
- 78) Naughton, M.J., Wiklund, I. „A critical review of 6 dimension-specific measures of health-related quality of life used in cross-cultural research“ *Rapid Commun. Of Oxford Ltd.* (1995) S.39ff
- 79) Nitta T, Sato K: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* (1995) Jun 1;75(11):2727-31.

- 80) Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, Radcliffe J, Bruin GR, D'Ángio G, Siegel KR, Schut L, (1989): "A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results." *J Neurosurg* 70: 707-713
- 81) Panitch MS, Berg B, (1970):" Brainstem tumors of childhood and adolescence." *Am J. Di. Chid.* 119: 465-472
- 82) Prados MD, Berger MS, Wilson CB: "Primary central nervous system tumors: advances in knowledge and treatment". *CA Cancer J Clin* (1998); 48: 331–360, 321
- 83) Prados MD, Scott CB, Rotman M, Rubin P, Murray K, Sause W, Asbell S, Comis R, Curran W, Nelson J, Davis RL, Levin VA, Lamborn K, Phillips TL: "Influence of bromodeoxyuridine radiosensitization on malignant glioma patient survival: a retrospective comparison of survival data from the Northern California Oncology Group (NCOG) and Radiation Therapy Oncology Group trials (RTOG) for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. " *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1998) Feb 1;40(3):653-9.
- 84) Prozolt F. „Lebensqualität; Künftige Bedeutung im Gesundheitsmanagement“ aus „Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen“ VI-1 S.435 ff, (1991)
- 85) Rogers C.R. "Die Nicht-Direkte Beratung" Kindler München(1979)
- 86) Rosemeier H.P. „Medizinische Psychologie“ Enke Stuttgart (1978)
- 87) Rote Liste 2004 , Editio Cantor Verlag Aulendorf, Hrsg.: Rote Liste Service GmbH, Frankfurt Main
- 88) Russel (1989) Russel D S, Rubinstein L J, (1972): „Pathology of the nervous System“ Seiten 108-147 und 168-181. Edward Arnold, London
- 89) Salazar O M, Rubin P, Feldstein M L, Pizzutiello R.: (1979) "High dose radiation therapy in the treatment of malignant glioma: final report." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1733-1740
- 90) Schuster, Christian: „Therapieergebnisse Kombiniertes und nicht-kombiniertes Modalitäten bei Hirnmetastasen solider Tumoren. Eine retrospektive Studie“ (1989)
- 91) Schwarz, R.: „Lebensqualität und die psychosoziale Betreuung von Krebspatienten“ aus: "Krebsnachsorge und Rehabilitation" Band 2. Herausgeber H. Delbrück (2000)
- 92) Seelen, S. Lenk, M., Hollenhorst H., Schymura, B., Aydemir , U., Herschbach ,P.: „Quality of life as predictive mediator variable for survival in patients with intracerebral neoplasma during radiotherapy“ aus : *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* Nr. 26, (2003) 38-43
- 93) Shumaker, S., Berzon, R.A.: "The international Assessment of health-related Quality of life" (1995)

- 94) Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR, : "Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians" *J.Chron.Dis* (1981) 34: 585-597
- 95) Stewart DJ, Dahrouge S, Soltys K: "A phase II study of 5-fluorouracil plus folinic acid in malignant gliomas in adults." *J Neurooncol* (1995) 23(3):249-52
- 96) Suc E, Kalifa C, Brauner R, Lemerle J, et. al.(1990): "Brain tumors under the age of three. Price of survival." *Acta Neurochirurgica* 106:93-98
- 97) Sung L, Greenberg ML, Doyle JJ, Young NL, , Construct validation of the health utilities Index and the Child Health Questionnaire in children undergoing cancer chemotherapy" *Br.J.Cancer* (2003): 88 (8):1185-90
- 98) Taphoorn MJ, Heimans JJ, Snoek FJ, Lindeboom J, Oosterink B, Wolbers JG, Karim AB: "Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*: (1992); 55: 372-376
- 99) Vehling-Kaiser, U. „Der Patient im Krankenhaus: der Arzt als primärer Ansprechpartner „ aus“ Supportive Maßnahmen in der Onkologie“ Hrsg. Jehn, U. Berghof, H.: Band 5 : „Die Betreuung des Krebspatienten“ (1995)
- 100) Verres, R. „Krebs und Angst. Subjektive Theorien von Laien über Entstehung, Vorsorge, Früherkennung, Behandlung und die psychosozialen Folgen von Krebserkrankungen“ Berlin, Springer (1986)
- 101) Wagner, S. "Therapie von hochgradig malignen Gliomen im Kindes- und Jugendalter" In. WIR 1/2003 Behandlungsnetzwerk für Kindern mit Hirntumoren; Medizin und Wissenschaft 473-476
- 102) Walker, S.R., Rosser R.M. „Quality of life; Assessment and Application“ Lancaster: MTP Press(1988)
- 103) Walter AW, Gajjar A, Ochs JS, Langston JW, Sanford RA, Kun LE, Heideman R: "Carboplatin and etoposide with hyperfractionated radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse pontine gliomas: a phase I/II study". *Med Pediatr Oncol* 1998 Jan;30(1):28-33.
- 104) Ware, J.E. "Standards for validating health measures: definition and content" *Journal of chronic Disease* 40,(1987)
- 105) Weis J, Mehnert A, Koch U: "Entwicklung von Leitlinien und Behandlungsstandards für die Psychoonkologie" *Forum DKG* (2003) 4: 30-32

- 106) Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, McGuire-Cullen P, Turski PA, Sutton LN, Allen JC, Packer RJ, Finlay JL: Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg* (1998) Jul;89(1):52-9.
- 107) Wündisch G. F. „Neuroblastom“ aus „Diagnose, Therapie und Nachbehandlung maligner Tumore“ Schriftenreihe der bay. Ärztekammer
- 108) Wolff JE; Däumling E; Dirksen A; Dabrock A; Hartmann M; Jürgens H.: “Fertigkeitenskala Münster Heidelberg - Ein Messinstrument zum globalen Vergleich von Krankheitsfolgen. Munster Heidelberg Abilities Scale - a measuring instrument for global comparison of illness sequelae” *Klinische Pädiatrie*; VOL: 208 (5); p. 294-8 /1996 Sep-Oct/
- 109) Wolff, JE., Gnekow, AK. Kortmann RD.,Pietsch T.,Urban C., Graf, N., Kuhl, J.“Preadiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma“ *Cancer* (2002):94 (1):264-71
- 110) Wolff, JE. Molenkamp, G. Westphal, S.Pietsch, T. Gnekow, A. Kortmann, R.D. Kuehl, J. ”Oral trofosamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme” *Cancer* (2000) :89(10):2131-7
- 111) Wolff, J. E. Westphal , S. Molenkamp, G., Gnekow, A. Warmuth-Metz, M., Rating , D. , Kuehl, J. “Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide” aus *Br.J.Cancer* 2002 Oct.21: 87(9):945-9
- 112) Yamashita J, Handa H, Iwaki K, Abe M: Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy. *Surg Neurol*: 1980; 14: 33–40.

## 8 Danksagung/Widmungen

Die Autorin bedankt sich bei:

Prof. Selim Corbacioglu für seine Bereitschaft, die Arbeit zu Übernehmen, seine sehr interessante und anregende, inspirierende Prüfung.

PD Dr. Marienhagen für seine äußerst freundliche Unterstützung, seiner Motivation und seine hilfreichen Tips. Vielen Dank Ihnen beiden für eine angenehme und gerechte Prüfung.

Prof. Dr. J. F. Wolff für das Thema, die exzellente Betreuung mit Motivierung und viel Vertrauen in mich; Dr. Sabine Wagner und Christiane Reichert für ihre Inspiration, zahlreiche Daten, tatkräftige Hilfe und viel Energie; der gesamten Mannschaft der Onkologie der Klinik St. Hedwigs für Aufmunterung und guten Kaffee; Dr. Peter Stadler für seine Geduld und äußerst hilfreichen Tips und Vorschlägen zur Optimierung der Arbeit und Verbesserung des Layouts.

Gerhard R. Pfaffinger für erfolgreiche Computer-Reparaturen, Kommentare, gnadenlosen Optimismus und Verpflegung; Birgit Hoseit für ihr Faxgerät und ihre Aufmunterung; Dr. Britta Franzen für Schmerztabletten, Fahrservice und herzhaftes Gelächter, wenn ich aufgeben wollte; OÄ Barbara Knortz für Durchsicht und Durchblick meiner Arbeit; Frau Alers für Entlastung bei der Kinderversorgung.

Ich danke Angela Pfaffinger und meinen Eltern Ernestine und Anton Stengl für den Gleichmut und die unglaubliche Zuversicht gegenüber meiner diversen Ideen, meinen Kindern Lea und Leander, dafür das sie meine Arbeit nicht durchgesehen und überarbeitet haben, sondern nur mit viel Verständnis abgezogen sind.

Vielen vielen Dank !

## **9 Veröffentlichungen**

Poster-Veröffentlichung am 30.wissenschaftlichen Kongress des Deutschen Ärztinnenbundes e.V. 20.-23.09.2007: „Einsatz der Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg in einer multizentrischen Studie für Kinder mit Hirntumor bei HIT-GBM-C Therapie“

Inhalte der Arbeit wurden bereits mehrfach zitiert, zuletzt in: Pediatric Blood and Cancer: Volume 55, Issue 3, Pages 520-524 September 2010

# 10 Anhang

Bitte ausgefüllt an das IMBEI oder ggf. an die Studienleitung senden!

<b>Tumoren im Kindesalter – Kooperative Dokumentation</b>	
Institut für Med. Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, Tel: 06131/17-3227 -in Zusammenarbeit mit der GPOH-	
<b>HIRNTUMOR – ERSTERHEBUNG</b>	1/4
(hochgradig maligne Gliome)	
<p><b>Studienleiter:</b> PD Dr. med. J.E.A. Wolff, Associate Prof. of Oncology and Pediatrics, University of Calgary, Canada, Leiter der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik St. Hedwig, Steinmetzstr.1-3, 93049 Regensburg; Tel.: 0941-2080-0, Fax: 0941-2080-494; Email: johannes.wolff@barmherzige-regensburg.de</p> <p><b>Studienzentrale:</b> Dr. Sabine Wagner, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Kinderklinik St. Hedwig, Steinmetzstr.1-3, 93049 Regensburg; Tel.: 0941-2080 9129, Fax: 0941-2080-405 oder 494, Email: KZVAHITGBM@aol.com</p>	

<b>Name:</b>	<b>Vorname:</b>	<b>Geburtsdatum:</b>
--------------	-----------------	----------------------

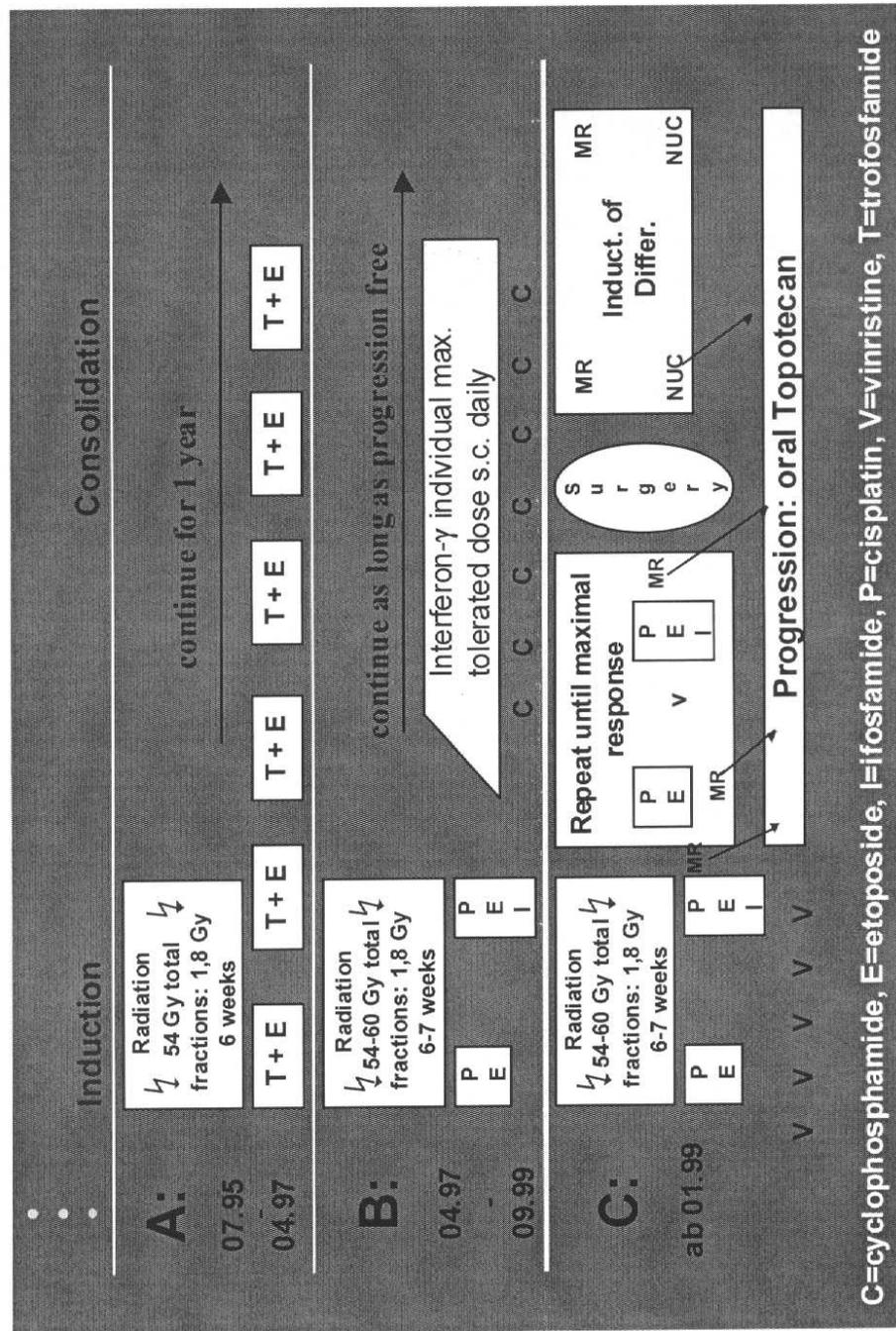
Pat.-Nr.	Nat.	Klinik	Identifikationszahl
□□□□	□□	□□□	□ □□□□□□□□□ □□□□□

**Bitte beachten Sie, dass vor der Weiterleitung dieses Bogens die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung und Speicherung der Daten vorliegen muss !**

<b>Teilnahme an einer Studie:</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> HIT-GBM-D <input type="checkbox"/> HIT-SKK <input type="checkbox"/> _____	
<b>Erfüllung der Einschlusskriterien zur Studienteilnahme:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, Grund: _____	
<b>Teilnahme an der Randomisierung:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
<b>Vorausgegangene Tumorerkrankung, Syndrome, hereditäre Grunderkrankung (z.B. ALL, NF-1):</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, welche: _____	
<b>Familiäre Belastung (Leukämie-, Tumor- oder Immungängelerkrankungen bei Verwandten):</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, welche: _____	
<b>Geschwisteranzahl:</b> <input type="checkbox"/>	
<b>Relevante Begleiterkrankungen:</b> _____	
<b>Anlass der Erfassung:</b> <input type="checkbox"/> Tumorsymptomatik führte zum Arztbesuch <input type="checkbox"/> Befund bei anderweitiger Untersuchung <input type="checkbox"/> Vorsorgeuntersuchung (U1-U9)	
<b>frühestes Auftreten des eindeutig auf den Tumor zu beziehenden Symptoms:</b> vor _____ Wochen/Monaten, welches? _____	
<b>Neurologische Symptome bei Diagnosestellung:</b> _____ _____	
<b>Datum der Diagnosestellung anhand bildgebender Verfahren:</b> □□.□□.□□□□ (TT.MM.JJJJ) mit: <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRT mit KM: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
<b>Datum der definitiven Diagnosestellung anhand histologischer Sicherung:</b> □□.□□.□□□□	
<b>Vorbehandlung des Tumors:</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Therapie: _____	

# HIT-GBM

# Übersicht



# Fertigkeitenskala Münster / Heidelberg (FMH)

heutiges Datum: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
 Geburtsdatum : \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_  
 Geschlecht: männlich  weiblich   
 Muttersprache:  
 Liegt eine Krankheit oder Behinderung vor? Ja  Nein   
 Wenn "Ja" welche?

**Fortbewegung**

kann beide Arme und beide Beine bewegen  ja nein   
 kann sich vom Bauch auf den Rücken drehen    
 kann sich allein aufsetzen und sitzt frei    
 kann allein Rollstuhl fahren    
 kann mit Hilfe (Stock, Geländer) Treppen hinauf und hinunter gehen    
 kann ohne Hilfsmittel gehen    
 geht frei eine Treppe hinauf und hinunter    
 kann ohne Stützräder radfahren    
 hat einen Führerschein für Auto und/oder Motorrad    
 kann in einer fremden Großstadt Auto fahren    
**Essen/Trinken**  
 kann Eßbares von nicht-Eßbarem unterscheiden  ja nein   
 kann allein aus einer Tasse/Becher trinken    
 kann allein mit einem Löffel essen    
 kann sich ein Brot schmelzen    
 kann ein einfaches Gericht selbst kochen    
 achtet allein auf eine ausgeglichene Ernährung

**Körperpflege**

ist tags trocken  ja nein   
 ist nachts trocken    
 kann sich selbst die Hände waschen    
 kann leicht zu schließende Knöpfe zumachen    
 kann allein die Toiletta benutzen    
 kann ohne fremde Hilfe baden oder duschen    
 zieht sich selbst vollständig an    
 kann sich selbst die Nägel schneiden    
**Allgemeine Unabhängigkeit**  
 kann sehen  ja nein   
 kann tags mindestens eine Stunde allein bleiben    
 kann bei geschlossener Tür ohne Licht schlafen    
 kennt die eigene Adresse    
 geht allein einkaufen    
 kann eine ganze Nacht allein bleiben    
 wohnt unabhängig von Eltern/Erziehern oder Pflegekräften    
 verdient selbständig Geld    
 leitet eine Abteilung oder ein Unternehmen    
**Verständigung**  
 kann hören  ja nein   
 versteht unmittelbar bevorstehende Ereignisse (z.B. "nach dem Essen gehen wir spazieren")    
 sagt einzelne Worte    
 kann einfache Sätze bilden    
 spricht von sich selbst als "ich"    
 benutzt richtig Vergangenheit und Zukunft    
 ruft an und führt ein Telefongespräch    
 kann eine längere Geschichte erzählen    
 kann die Uhr lesen    
 kann mit Argumenten und Gegenargumenten diskutieren    
 kann eine Fremdsprache sprechen    
**Schreiben/ Lesen/ Rechnen**  
 unterscheidet eins und viele  ja nein   
 kann bis drei zählen    
 versteht Bildergeschichten    
 schreibt einfache Wörter ohne abzuschreiben    
 kann im Zahlenraum bis 100 rechnen    
 liest einfache Lesebücher    
 kann ein Datum richtig angeben    
 kann einen kurzen Brief schreiben    
 hat im letzten Jahr etwas für die Öffentlichkeit geschrieben (z.B. einen Aufsatz veröffentlicht)    
 kann Wahrscheinlichkeitsrechnungen durchführen

## FMH Punktwerttabelle

Alter in Worten	1 Tag	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	1.5 Jahre
Untergrenze	0	0,09	0,376	0,626	0,876	1,26
Obergrenze	0,08	0,375	0,625	0,875	1,25	1,75
Punkte						
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1
3	50	18	10	5	3	2
4	75	35	25	6	4	3
5	100	50	45	8	6	4
6	100	62	50	10	8	5
7	100	75	62	25	9	6
8	100	80	75	32	10	7
9	100	85	80	50	12	7
10	100	90	85	62	25	8
11	100	92	90	75	40	9
12	100	95	92	80	50	10
13	100	97	95	85	62	15
14	100	100	97	90	75	20
15	100	100	100	91	80	25
16	100	100	100	92	85	34
17	100	100	100	93	90	42
18	100	100	100	94	92	50
19	100	100	100	95	94	64
20	100	100	100	97	95	75
21	100	100	100	100	97	80
22	100	100	100	100	100	85
23	100	100	100	100	100	90
24	100	100	100	100	100	92
25	100	100	100	100	100	94
26	100	100	100	100	100	95
27	100	100	100	100	100	97
28	100	100	100	100	100	100
29	100	100	100	100	100	100
30	100	100	100	100	100	100
31	100	100	100	100	100	100
32	100	100	100	100	100	100
33	100	100	100	100	100	100
34	100	100	100	100	100	100
35	100	100	100	100	100	100
36	100	100	100	100	100	100
37	100	100	100	100	100	100
38	100	100	100	100	100	100
39	100	100	100	100	100	100
40	100	100	100	100	100	100
41	100	100	100	100	100	100
42	100	100	100	100	100	100
43	100	100	100	100	100	100
44	100	100	100	100	100	100
45	100	100	100	100	100	100
46	100	100	100	100	100	100
47	100	100	100	100	100	100
48	100	100	100	100	100	100
49	100	100	100	100	100	100
50	100	100	100	100	100	100
51	100	100	100	100	100	100
52	100	100	100	100	100	100
53	100	100	100	100	100	100
54	100	100	100	100	100	100
55	100	100	100	100	100	100
56	100	100	100	100	100	100
Alter in Worten	1 Tag	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	1.5 Jahre
Untergrenze	0	0,09	0,376	0,626	0,876	1,26
Obergrenze	0,08	0,375	0,625	0,875	1,25	1,75

## FMH Punktwerttabelle

	Alter in Worten	2 Jahre	2.5 Jahre	3 Jahre	3.5 Jahre	4 Jahre	4.5 Jahre
	Untergrenze	1,76	2,26	2,76	3,26	3,76	4,26
	Obergrenze	2,25	2,75	3,25	3,75	4,25	4,75
Punkte							
0		0	0	0	0	0	0
1		0	0	0	0	0	0
2		1	1	1	1	1	1
3		2	2	2	2	2	2
4		3	2	2	2	2	2
5		3	3	3	3	3	2
6		4	3	3	3	3	3
7		5	4	4	4	4	3
8		6	4	4	3	4	4
9		7	6	5	4	4	3
10		7	7	6	5	4	4
11		8	7	6	6	5	4
12		9	8	7	6	6	5
13		10	8	7	7	6	6
14		13	9	8	7	7	6
15		16	10	8	8	7	7
16		20	14	9	9	8	8
17		25	18	10	9	8	8
18		37	22	14	10	9	9
19		50	25	18	14	10	9
20		58	37	22	18	13	10
21		66	50	25	22	16	13
22		75	59	37	25	19	16
23		80	68	50	34	22	19
24		85	75	55	42	25	22
25		90	80	62	50	32	25
26		92	85	95	56	38	30
27		95	90	97	62	42	35
28		97	92	100	70	50	40
29		100	95	100	75	58	45
30		100	97	100	80	66	50
31		100	100	100	85	75	59
32		100	100	100	90	82	68
33		100	100	100	95	90	75
34		100	100	100	97	92	84
35		100	100	100	100	95	90
36		100	100	100	100	97	92
37		100	100	100	100	100	95
38		100	100	100	100	100	97
39		100	100	100	100	100	100
40		100	100	100	100	100	100
41		100	100	100	100	100	100
42		100	100	100	100	100	100
43		100	100	100	100	100	100
44		100	100	100	100	100	100
45		100	100	100	100	100	100
46		100	100	100	100	100	100
47		100	100	100	100	100	100
48		100	100	100	100	100	100
49		100	100	100	100	100	100
50		100	100	100	100	100	100
51		100	100	100	100	100	100
52		100	100	100	100	100	100
53		100	100	100	100	100	100
54		100	100	100	100	100	100
55		100	100	100	100	100	100
56		100	100	100	100	100	100
	Alter in Worten	2 Jahre	2.5 Jahre	3 Jahre	3.5 Jahre	4 Jahre	4.5 Jahre
	Untergrenze	1,76	2,26	2,76	3,26	3,76	4,26
	Obergrenze	2,25	2,75	3,25	3,75	4,25	4,75

## FMH Punktwerttabelle

Punkte	Alter in Worten		5 Jahre	5,5 Jahre	6 Jahre	6,5 Jahre	7 Jahre	7,5 Jahre
	Untergrenze	Obergrenze	4,76	5,26	5,76	6,26	6,76	7,26
	Untergrenze	Obergrenze	5,25	5,75	6,25	6,75	7,25	7,75
0			0	0	0	0	0	0
1			0	0	0	0	0	0
2			1	1	1	1	1	1
3			2	2	2	2	2	2
4			2	2	2	2	2	2
5			2	2	2	2	2	2
6			2	2	2	2	2	2
7			3	3	3	2	2	2
8			3	3	3	3	3	2
9			3	3	3	3	3	3
10			3	3	3	3	3	3
11			4	4	4	3	3	3
12			4	4	4	3	3	3
13			4	4	4	4	4	3
14			5	5	4	4	4	3
15			6	6	5	4	4	4
16			6	6	6	4	4	4
17			7	7	6	5	5	4
18			7	7	7	6	6	5
19			8	8	7	6	6	6
20			9	8	8	7	7	6
21			10	9	8	7	7	7
22			13	10	9	8	8	7
23			16	13	10	9	8	8
24			19	16	13	10	9	8
25			22	19	14	12	10	9
26			25	22	17	15	13	10
27			29	24	20	18	16	12
28			33	25	22	20	19	14
29			37	30	25	22	21	16
30			42	35	29	25	23	20
31			46	40	33	28	25	22
32			50	45	37	31	28	25
33			58	50	41	34	31	28
34			66	56	46	37	34	31
35			75	64	50	42	37	34
36			80	72	58	45	40	37
37			85	75	66	50	44	40
38			90	83	75	58	48	44
39			95	90	80	66	50	48
40			97	92	85	75	62	50
41			100	95	90	82	75	56
42			100	97	95	90	82	62
43			100	100	97	95	90	70
44			100	100	100	97	92	75
45			100	100	100	100	95	90
46			100	100	100	100	97	95
47			100	100	100	100	100	97
48			100	100	100	100	100	100
49			100	100	100	100	100	100
50			100	100	100	100	100	100
51			100	100	100	100	100	100
52			100	100	100	100	100	100
53			100	100	100	100	100	100
54			100	100	100	100	100	100
55			100	100	100	100	100	100
56			100	100	100	100	100	100
	Alter in Worten		5 Jahre	5,5 Jahre	6 Jahre	6,5 Jahre	7 Jahre	7,5 Jahre
	Untergrenze		4,76	5,26	5,76	6,26	6,76	7,26
	Obergrenze		5,25	5,75	6,25	6,75	7,25	7,75

## FMH Punktwerttabelle

Alter in Worten	8 Jahre	8,5 Jahre	9 Jahre	9,5 Jahre	10,5 Jahre	11,5 Jahre
Untergrenze	7,76	8,26	8,76	9,26	9,76	11,01
Obergrenze	8,25	8,75	9,25	9,75	11	12
Punkte						
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1
3	2	2	2	2	2	2
4	2	2	2	2	2	2
5	2	2	2	2	2	2
6	2	2	2	2	2	2
7	2	2	2	2	2	2
8	2	2	2	2	2	2
9	3	3	3	2	2	2
10	3	3	3	2	2	2
11	3	3	3	2	2	2
12	3	3	3	2	2	2
13	3	3	3	3	3	2
14	3	3	3	3	3	3
15	4	3	3	3	3	3
16	4	4	3	3	3	3
17	4	4	4	4	3	3
18	4	4	4	4	3	3
19	5	4	4	4	4	3
20	6	5	5	4	4	4
21	6	6	6	5	4	4
22	7	6	6	6	5	4
23	7	7	7	6	6	5
24	8	7	7	6	6	6
25	8	8	8	7	6	6
26	9	8	8	7	7	7
27	10	9	9	8	7	7
28	13	10	10	9	8	8
29	16	12	12	10	9	8
30	19	14	14	12	10	9
31	21	16	16	14	12	10
32	23	18	18	16	14	12
33	25	22	20	18	16	14
34	27	25	22	20	18	16
35	29	27	25	22	20	18
36	31	29	27	25	22	20
37	33	31	29	27	25	22
38	40	33	31	29	27	25
39	42	35	33	31	29	27
40	45	38	35	33	31	30
41	47	41	38	35	33	32
42	50	46	41	37	35	34
43	62	50	46	41	37	38
44	75	62	50	45	41	42
45	82	75	62	50	45	45
46	90	90	75	62	50	47
47	95	95	90	75	62	50
48	97	97	92	90	75	64
49	100	100	95	95	90	75
50	100	100	97	97	95	90
51	100	100	100	100	97	95
52	100	100	100	100	100	97
53	100	100	100	100	100	100
54	100	100	100	100	100	100
55	100	100	100	100	100	100
56	100	100	100	100	100	100
Alter in Worten	8 Jahre	8,5 Jahre	9 Jahre	9,5 Jahre	10,5 Jahre	11,5 Jahre
Untergrenze	7,76	8,26	8,76	9,26	9,76	11,01
Obergrenze	8,25	8,75	9,25	9,75	11	12

## FMH Punktwerttabelle

Punkte	Alter in Worten Untergrenze Obergrenze	12,5 Jahre	13,5 Jahre	14,5 Jahre	15,5 Jahre	16,5 Jahre	17,5 Jahre
		12,01 13	13,01 14	14,01 15	15,01 16	16,01 17	17,01 18
0		0	0	0	0	0	0
1		0	0	0	0	0	0
2		1	1	1	1	1	1
3		2	2	2	2	2	2
4		2	2	2	2	2	2
5		2	2	2	2	2	2
6		2	2	2	2	2	2
7		2	2	2	2	2	2
8		2	2	2	2	2	2
9		2	2	2	2	2	2
10		2	2	2	2	2	2
11		2	2	2	2	2	2
12		2	2	2	2	2	2
13		2	2	2	2	2	2
14		3	2	2	2	2	2
15		3	3	3	2	2	2
16		3	3	3	2	2	2
17		3	3	3	3	3	3
18		3	3	3	3	3	3
19		3	3	3	3	3	3
20		4	4	4	3	3	3
21		4	4	4	4	4	4
22		4	4	4	4	4	4
23		5	4	4	4	4	4
24		6	5	5	4	4	4
25		6	6	6	5	5	4
26		7	6	6	6	6	5
27		7	7	7	6	6	6
28		8	7	7	7	7	6
29		8	8	8	7	7	7
30		9	9	8	8	8	7
31		10	10	9	9	9	8
32		12	12	10	10	10	9
33		14	14	12	12	12	10
34		15	15	14	14	14	12
35		17	17	16	16	16	14
36		19	19	18	18	18	16
37		21	21	20	20	20	18
38		23	23	22	22	22	20
39		25	25	24	24	24	22
40		27	27	25	25	25	24
41		30	29	27	27	27	25
42		32	31	29	29	29	28
43		34	33	31	31	31	31
44		38	37	33	33	33	34
45		42	41	37	37	36	37
46		45	44	43	43	42	40
47		47	46	45	45	44	43
48		50	48	47	47	46	45
49		64	50	50	50	48	47
50		75	64	64	64	50	49
51		90	75	75	75	75	50
52		95	90	90	90	82	75
53		97	95	95	95	90	90
54		100	97	97	97	95	95
55		100	100	100	100	97	97
56		100	100	100	100	100	100
Alter in Worten		12,5 Jahre	13,5 Jahre	14,5 Jahre	15,5 Jahre	16,5 Jahre	17,5 Jahre
Untergrenze		12,01	13,01	14,01	15,01	16,01	17,01
Obergrenze		13	14	15	16	17	18