

Multizentrische Pilotstudie
zur Therapie von Medulloblastomen des
Erwachsenenalters

- NOA-07 -

—

Art und Phase der Studie: Pilotstudie

Indikation: Therapie und Remissions-Erhaltungstherapie bei Medulloblastomen des Erwachsenenalters

Art der Therapie: Resektion, postoperative Radiatio in Kombination mit intravenöser Vincristingabe sowie Erhaltungstherapie mit Vincristin (i.v.), Cisplatin (i.v.) und CCNU (per oral)

Protokoll-Identifizierung: NOA-07

Protokollversion: Version 2.0

Erstellungsdatum: 17. Oktober 2006

Dieses Studienprotokoll orientiert sich am Masterprotokoll der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V.

—

1 Allgemeine Informationen

Protokolltitel

Multizentrische Pilotstudie zur Behandlung von Erwachsenen mit einem intrakraniell lokalisierten Medulloblastom.

Vertraulichkeit

Dieser Prüfplan enthält vertrauliche Daten, die ausschliesslich den Mitgliedern der Studienleitung, den beteiligten Zentren, der Ethikkommission sowie im Bedarfsfall Vertretern befugter Behörden zugänglich gemacht werden dürfen. Der Inhalt von Protokoll und Prüfbogen darf ohne Zustimmung der Studienleitung weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

Studienleiter (LKP)

Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Direktor der Klinik

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum

Universitätsstrasse 84

93053 Regensburg

Tel.: ++49 (0) 941 941-3001

Telefax: ++49 (0) 941 941-3005

E-mail: neuroonkologie@medbo.de

Prof. Dr. med. R-D. Kortmann

Direktor der Klinik

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Leipzig

Stephanstrasse 9a

04103 Leipzig

Telefon: ++49 (0) 341 971-8400

Telefax: ++49 (0) 341 971-8409

E-mail: strahl@medizin.uni-leipzig.de

Studienkoordination

Dr. med. Dagmar Beier, Dr. med. Oliver Grauer, Dr. med. Peter Hau

Wissenschaftliche Assistenten

B. Hirschmann, C. Rheinert

Studienassistentinnen

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum

Universitätsstrasse 84

93053 Regensburg

Telefon: ++49 (0) 941 941-3258 / -3291

Telefax: ++49 (0) 941 941-3292

E-mail: dagmar.beier@medbo.de

peter.hau@medbo.de

neuroonkologie@medbo.de

Biometriker

Dipl.-Biol. C. Engel

Institut für medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen (imi)

Westbahnhofstrasse 55

72070 Tübingen

Telefon: ++49 (0) 7071 298-5072

Telefax: ++49 (0) 7071 49527

E-mail: Corinna.Engel@med.uni-tuebingen.de

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. S. Rutkowski
Kinderklinik der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Strasse 2
97080 Würzburg
Telefon: ++49 (0) 931 201-27796
Telefax: ++49 (0) 931 201-27798
E-mail: Rutkowski@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. M. Weller
Neurologische Klinik der Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Strasse 3
72076 Tübingen
Telefon: ++49 (0) 7071 298-2049
Telefax: ++49 (0) 7071 29-5260
E-mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Dr. med. S. Wagner
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Klinik St.Hedwig
Steinmetzstrasse 1-3
93049 Regensburg
Telefon: ++49 (0) 941 2080-9129
Telefax: ++49 (0) 941 2080-494 / -407
E-mail: KZVAHITGBM@aol.com

Prof. Dr. med. R. Herrmann / Dr. S. Hofer
Kantonsspital, Abteilung Onkologie
Petersgraben 4
CH – 4031 Basel
Telefon: ++41 (0) 61 265-5075
Telefax: ++41 (0) 61 265-5316
E-Mail: silviahofer@hotmail.com

Protokollkomitee

Prof. Dr. med. U. Bogdahn, Dr. med. P. Hau, Dr. med. D. Beier
Adressen siehe oben

Beteiligte Studiengruppen

Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
mit zustimmendem Votum vom XX.XX.XXXX.

Referenzzentren

Referenzzentrum Neuropathologie
Prof. Dr. med. T. Pietsch
Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Str. 3
53105 Bonn
Telefon: ++49 (0) 228 2871-6602
Telefax: ++49 (0) 228 2871-4331
E-mail: pietsch-t@uni-bonn.de

Referenzzentrum Strahlentherapie
Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Leipzig

Stephanstrasse 9a
04103 Leipzig
Telefon: ++49 (0) 341 971-8400
Telefax: ++49 (0) 341 971-8409
E-mail: strahl@medizin.uni-leipzig.de

Referenzzentrum Neurochirurgie
Prof. Dr. med. J.-C. Tonn
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Grosshadern
Marchioninistrasse. 15
81377 München
Telefon: ++49 (0) 89 7095-2591
Telefax: ++49 (0) 89 7095-2592
E-mail: Joerg.Christian.Tonn@med.uni-muenchen.de

Referenzzentrum Neuroradiologie
Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz
Abt. für Neuroradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider Str. 11
97080 Würzburg
Telefon: ++49 (0) 931 201-34799
Telefax: ++49 (0) 931 201-34685
E-mail: warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Unterschriftenseite

Datierte Unterschriften der Mitglieder der Studienleitung:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn
(Studienleiter)

Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann
(Studienleiter)

Datierte Unterschrift des Biometrikers:

Dipl.-Biol. C. Engel
(Biometriker)

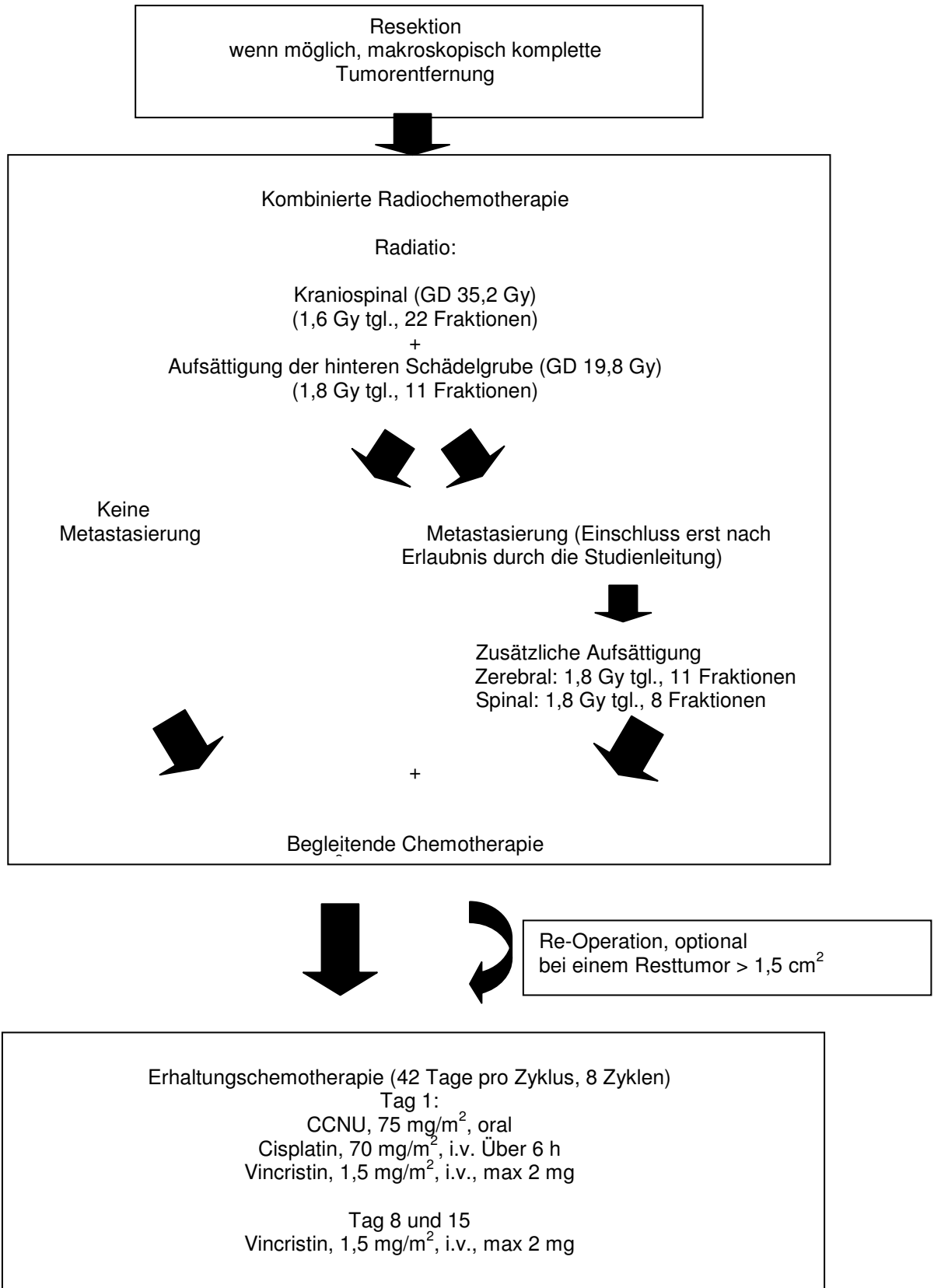
2 Zusammenfassung

Kurzprotokoll

Titel	Multizentrische Pilotstudie zur Therapie von Medulloblastomen des Erwachsenenalters
Kurztitel	NOA-07
Studiendesign	Pilotstudie
Patientenzahl	Maximal 30
Therapiedauer	6,5 Wochen Strahlentherapie, 48 Wochen Erhaltungskemotherapie, Gesamtdauer ca. 1 Jahr
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum: 2 Jahre Beobachtungsdauer: maximal 5 Jahre
Studienziele	<p>Primäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl toxisch bedingter Therapieabbrüche • Bestimmung der Toxizität der Erhaltungskemotherapie bei Erwachsenen <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Anzahl der bei Erwachsenen durchführbaren Chemotherapieblöcke • Bestimmung der 3- und 5-Jahres Rate an progressionsfreiem Überleben (PFS) bei erwachsenen Patienten > 21 Jahre (>18 Jahre, siehe Kapitel 9) • Bestimmung des ereignisfreien Überlebens (EFS) bei erwachsenen Patienten >21 Jahre (>18 Jahre, siehe Kapitel 9) • Bestimmung des Gesamtüberlebens (OS) bei erwachsenen Patienten > 21 Jahre (>18 Jahre siehe Kapitel 9) • Vergleich der PFS zur historischen Vergleichsgruppe der HIT`91-Studie mit konventioneller Bestrahlung • Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität
Studienmedikation und Behandlungsplan	<p>Strahlentherapie:</p> <p>bei Patienten ohne Metastasen Gehirn und Spinalkanal mit 22 Fraktionen (jeweils 1.6 Gy, 1x tgl.) über 4.4 Wochen bis zur Gesamtdosis von 35.2 Gy. Anschliessend Aufsättigung der hinteren Schädelgrube mit 11 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.) über 2.1 Wochen mit 19.8 Gy.</p> <p>bei Patienten mit Metastasen (erst nach erfolgter Evaluation durch die Studienleitung) zusätzliche Aufsättigung von zerebralen Metastasen mit 11 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.) bzw. von spinalen Metastasen mit 8 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl.).</p> <p>Chemotherapie: während der Strahlentherapie vor Erhaltungskemotherapie Vincristin wöchentlich (1.5 mg/m²/Tag i.v., maximal 2 mg).</p> <p>Erhaltungskemotherapie aus CCNU (75 mg/m², oral, Tag 1); Cisplatin (70 mg/m², als 6-h-Infusion, Tag 1) und Vincristin (1.5 mg/m² i.v., maximal 2 mg, Tag 1, 8 und 15); Tag 43 = Tag 1 des nächsten Zyklus; maximal 8 Zyklen.</p>

<p>Untersuchungszeitpunkte (mit Bildgebung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb einer Woche präoperativ (entfällt bei Einschluss nach Resektion / Radiochemotherapie) • Innerhalb einer Woche postoperativ (entfällt bei Einschluss nach Resektion / Radiochemotherapie) • vor Beginn der Radiochemotherapie, nur wenn der Zeitraum zwischen Resektion und Beginn der Radiochemotherapie ~4 Wochen beträgt, für unmittelbare Abfolge nicht erforderlich • während der Radiochemotherapie (nur Blutentnahmen) • nach Beendigung der Radiochemotherapie (Frage Rezidivresektion) • im Falle einer Rezidivresektion innerhalb einer Woche postoperativ vor Beginn der Erhaltungstherapie • 3 monatlich während der Erhaltungstherapie • direkt nach Therapieende (Abschlussuntersuchung nach dem 8. Zyklus) • im 1. und 2. Jahr: Nachbeobachtung alle 3 Monate • im 3. – 5. Jahr: Nachbeobachtung alle 6 Monate <p>(siehe auch <i>Flow chart</i>)</p>
<p>Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: vollendetes 21. Lebensjahr (vollendetes 18. Lebensjahr, siehe Kapitel 9) • Histologie: Medulloblastom (+/- postop. Resttumor, M0), die Diagnose muss referenzhistologisch bestätigt sein (Neuropathologisches Referenzzentrum Bonn) • Histologie: Medulloblastom (+/- postop. Resttumor, M1-3), die Diagnose muss referenzhistologisch bestätigt sein (Neuropathologisches Referenzzentrum Bonn); vor Einschluss muss der Patient der Studienleitung präsentiert und mögliche Therapiealternativen evaluiert werden, falls keine potentiell wirksameren Therapiealternativen bestehen kann die Studienleitung die Erlaubnis zum Einschluss erteilen • Erstdiagnose des Tumors, die bereits erfolgte Behandlung bei Einschluss darf Resektion und Strahlentherapie mit wöchentlichen VCR-Gaben umfassen (sofern protokollgemäss erfolgt, in diesem Fall muss Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen) • Der Patient darf bisher keine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten haben (mit Ausnahme einer Medulloblastombestrahlung in Kombination mit wöchentlichen VCR-Gaben nach Protokoll) • Es dürfen keine anderen Tumorerkrankungen beim Patienten bekannt sein, mit Ausnahme eines chirurgisch geheilten Carcinoma in situ der Cervix und eines nicht-melanozytären Hauttumors • Karnofsky-Index $\geq 70\%$ (postoperativ) • Intaktes Blutbild (postoperativ): Leukozyten $\geq 3000/\mu\text{l}$; Thrombozyten $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hb $\geq 10\ \text{g/dl}$ • Intakte Leber- und Nierenfunktion: Kreatinin $\leq 1,5$ facher oberer Grenzwert; Bilirubin $\leq 1,5$ facher oberer Grenzwert; GPT, GOT, AP $\leq 2,5$ facher oberer Grenzwert • Ausschluss einer HIV oder Hepatitis-B / -C-Erkrankung • Ausschluss psychischer, familiärer, sozialer und geographischer Faktoren, die die Compliance des Patienten beeinträchtigen könnten • Bereitschaft der Patientin / des Patienten zur Kontrazeption während der Behandlung • Schriftliche Einverständniserklärung
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter < 21 Jahre (< 18 Jahre siehe Kapitel 9) • Karnofsky-Index postoperativ $< 70\%$

	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch nicht gesichertes Medulloblastom • Rezidivtumor • Frühere Chemo- oder Strahlentherapie (mit Ausnahme einer stattgehabten Medulloblastombestrahlung in Kombination mit wöchentlichen VCR-Gaben nach Protokoll) • Allergie oder Kontraindikation gegen eine der im Rahmen der Studie verwendeten Substanzen • Teilnahme an anderen Therapiestudien • Schwer beeinträchtigende, lebenslimitierende Erkrankungen nach Einschätzung des Untersuchers • Schwangerschaft und Stillzeit
Ansprechkriterien	MRT-bildgebende Kriterien nach MacDonald (1990)
Ausscheiden aus der Studie (keine Nachbeobachtung)	<ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Prüfarztes • Wunsch des Patienten
Abbruch der Studienmedikation (Nachbeobachtung)	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor-Progress (Kap.11) • Nicht tolerable Nebenwirkungen (Kap.11) • Häufung von AEs oder ADRs sowie das Auftreten von SAEs (Kap.11) • Schwangerschaft während der Therapie
Datenerhebung	vor Beginn der Studie alle 12 Wochen zusätzlich (follow up) bei Studienabbruch (primärer Endpunkt)
Zwischenauswertung	Es erfolgt keine formale statistische Zwischenauswertung.
Endauswertung	Die Studienergebnisse werden fortlaufend durch kontinuierliche Erfassung von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern ausgewertet (s.o.). Die Datenerfassung erfolgt anhand der vorliegenden CRF´s. Eine statistische Endanalyse erfolgt nach unten dargelegtem biometrischen Plan, wenn alle Patienten eingeschlossen und der letzte eingeschlossene Patient mindestens 5 Jahre nachbeobachtet worden ist. Damit können die 3- und 5-Jahres PFS erfasst werden. Falls keine ausreichende Patientenrekrutierung erfolgt, endet die Patientenrekrutierung nach 5 Jahren und die Endauswertung erfolgt 5 Jahre nach Studienbeginn.



Ablauf der Untersuchungen / Flow chart

Besuchskürzel (auf den CRFs im Anhang zu verwenden)	Prä-OP	Post-OP	(Prä- RCT)	RCT	Post- RCT	(Post- Rezidiv- OP)	Prä- EC	EC 1-n	Post- EC	N 1-n		
Zeit	Innerhalb 1 Woche prä-OP	Innerhalb 1 Woche post- OP	(Nur falls post-OP Pause ~4 Wochen)	RCT	Nach Ende der RCT (Rezidiv- OP ?)	(Innerhalb 1 Woche nach Rezidiv- OP)	vor Beginn der EC	EC	Nach Ende der EC	Nachsorge		
										1.-2. Jahr	3.-5. Jahr	
Neurolog. Untersuchung	X	X	(x)		X	(X)	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
CMRT (s. A10.1)	X	X Binnen 24-48h Post-OP	(x)		X	(X) binnen 24-48h post-OP	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
SMRT (s. A10.1)	X	X Binnen 24-48h Post-OP	(x)		X	(X) binnen 24-48h post-OP	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
LP-Zytologie	X	X Ideal : 10.-20.d post-OP	(x)		X		X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
BB, Diff. BB	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Niere	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Elektrolyte	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Lipide (nüchtern)		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Leberwerte	X	X*	(X)*	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
CRP	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
LDH		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Gerinnung	X	X*	(X)*		X	(X)	X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
U-Status		X*	(X)*		X		X	1x/Wo	X			
Schwangerschaftstest		X	(X)				X	D1				
ss2-Mikroglobulin/ Albumin im Urin		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Vitalparameter	X	X*	(X)*		X		X	D1,d8,d15	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
12-Kanal EKG	X	X*	(X)*		X		X	D1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Medianus-SEP		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
VEP		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
HNO-Konsil		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
EORTC (QLC-C30 / BCM20)	X*	X*	(x)*		X		X	D1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Neuropsychologische Testung		X*	(X)*		X				X	1x/3Mo	1x/6Mo	

*diese Untersuchungen müssen bis zum Beginn der RCT mindestens einmal vorliegen; die Untersuchungen ohne * sind nach Studieneinschluss zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, wenn dieser stattfindet, obligat.

() diese Untersuchungen finden nur unter bestimmten Bedingungen statt

3 Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeine Informationen	2
Protokolltitel.....	2
Vertraulichkeit	2
Studienleiter (LKP)	2
Studienkoordination.....	2
Biometriker	2
Wissenschaftlicher Beirat	3
Protokollkomitee.....	3
Referenzzentren.....	3
Unterschriftenseite	5
2 Zusammenfassung	6
Kurzprotokoll	6
Ablauf der Untersuchungen / <i>Flow chart</i>	9
Ablauf der Untersuchungen / <i>Flow chart</i>	10
3 Inhaltsverzeichnis	11
4 Verzeichnis der Abkürzungen	14
5 Einführung in die Studie	15
Ausgangssituation und Problemstellung	15
Nutzen-Risiko-Abwägung	21
6 Studienziele	22
7 Studiendesign	23
Studiencharakteristik	23
Studienorganisation.....	23
Zeitplan	24
8 Teilnehmende Zentren.....	25
Verzeichnis der Prüfzentren	25
Auswahl der Prüfzentren	26
Anforderungen an die Prüfzentren.....	26
9 Auswahl der Patienten	28
Einschlusskriterien	28
Ausschlusskriterien	28
10 Aufnahme in die Studie	30
Rekrutierungs-Logbuch	30
Registrierung	30
11 Behandlungsplan	31
Chirurgische Therapie	31
Strahlentherapie	31
Begleitchemotherapie.....	35
Indikation für eine Zweitoperation vor der Erhaltungstherapie.....	35
Erhaltungstherapie.....	35
12 Klinische Untersuchungen / <i>Flow chart</i>	40
Präoperative Diagnostik / Prä-OP	41
Postoperative Diagnostik / Post-OP	41
Diagnostik zu Beginn der Radiochemotherapie / (Prä-RCT).....	41
Untersuchungen während der Radiochemotherapie / RCT.....	41
Untersuchungen nach Abschluss der Radiochemotherapie / Post-RCT	41
Untersuchungen nach der Rezidiv-OP / (Post-Rezidiv-OP)	41
Untersuchungen zu Beginn der Erhaltungstherapie / Prä-EC	41
Untersuchungen während der Erhaltungstherapie / EC	41
Abschlussuntersuchung / Post-EC	41
Nachsorgeuntersuchungen –erstes und zweites Jahr nach Therapieende / N.....	42

Nachuntersuchungen – drittes – fünftes Jahr nach Therapieende / N.....	42
Ergänzungen zur Diagnostik-Radiologie.....	42
Ergänzungen zur Diagnostik-Pathologie.....	44
Ergänzung zur Diagnostik - Neuropsychologie / Lebensqualität	45
13 Dauer der Studienteilnahme	48
Ende der planmässigen Behandlung.....	48
Ausscheiden eines Patienten aus der Studie (keine Nachbeobachtung)	48
Abbruch der Studienmedikation (Nachbeobachtung).....	48
Auswertung anhand der Per-Protokoll-Population	48
14 Ermittlung der Wirksamkeit	49
Zeitpunkte und Zeitabstände der Beurteilung	49
Methoden.....	49
Remissionskriterien	49
15 Ermittlung der Sicherheit.....	50
Erfassung und Dokumentation der AE's, SAE's und ADR's.....	50
Unerwünschte Ereignisse (AE / <i>Adverse Events</i>)	50
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE / <i>Severe Adverse Events</i>)	50
Unerwünschte Arzneimittelwirkung - Adverse Drug Reaction (ADR)	51
Toxizitätsbewertung	51
Lebensqualität.....	51
Sicherheitsmonitoring.....	52
16 Statistische Methoden.....	53
Zielgrössen.....	53
Fallzahlkalkulation.....	53
Auswertungskollektive.....	54
Weitere Analysen	54
Auswertungsplan.....	54
Präsentation der Ergebnisse	54
17 Datenmanagement	55
Patientenidentifikationsliste	55
Datenerhebung	55
Dokumentationsbögen	55
Datenfluss	55
Datenverarbeitung.....	55
18 Qualitätssicherung	56
Anforderungen an die Prüfzentren.....	56
Verantwortlichkeit für Studienmonitoring	56
Monitoringplan.....	56
Externes Data Monitoring	56
Überprüfung der Toxizitäten	56
Gleichzeitige Beobachtung anderer Studien.....	57
Überwachung des Studienablaufes/Einhaltung des Protokolls	57
Verifizierung der Einwilligungsbögen.....	57
Validierung der Labormethoden	57
Referenzzentren.....	57
Zugang zu den Patientendaten.....	57
19 Ethische Grundlagen	58
Deklaration von Helsinki.....	58
Arzneimittelgesetz.....	58
Ethikkommission	58
Patienteninformation und Einwilligung.....	58
20 Gesetzliche und administrative Regelungen	59
Good clinical practice	59
Gesetzliche Grundlagen.....	59
Patientenversicherung.....	59

Finanzierung	59
Abschlussbericht und Publikation	59
Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen.....	59
21 Literatur	60
22 Anhang	64

4 Verzeichnis der Abkürzungen

CCNU	Lomustin
CCG	<i>Childrens Cancer Group</i>
ChX	Chemotherapie
CR	<i>Complete Response</i>
CSA	Kraniospinale Achse
CT	Computer-Tomographie (-Tomogramm)
DDP	Cisplatin
DFS	<i>Disease Free Survival</i> (erkrankungsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
EC	Erhaltungskemotherapie
EFS	<i>Event Free Survival</i> (ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIT	Hirntumor
HSG	Hintere Schädelgrube
IGF(-BP)	<i>Insulin-like-growth-Factor</i> (-Bindungsprotein)
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
KM-Aufn.	Kontrastmittel-Aufnahme
KOF	Körperoberfläche
LEP	Leukenzephalopathie
MB	Medulloblastom
MST	<i>Median survival time</i>
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (-Tomogramm)
N	Nachsorge
OP	Operation (Resektion)
2.OP	Zweit-/Nachoperation
OS	<i>Overall survival</i>
PD	<i>Progressive Disease</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i> (progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PR	<i>Partial Response</i>
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RFS	<i>Relapse Free Survival</i> (rückfallfreie Überlebenswahrscheinlichkeit)
SD	<i>Stable Disease</i>
SEP	Sensibel Evozierte Potentiale
SFOP	Französische Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
SIOP	<i>International Society of Pediatric Oncology</i>
TTP	<i>Time to progression</i>
VCR	Vincristin
WHO°	<i>World Health Organisation</i>

5 Einführung in die Studie

Ausgangssituation und Problemstellung

5.1.1 Das Medulloblastom

Medulloblastome sind im Kindesalter mit einem Anteil von 25% unter den Hirntumoren die zweithäufigste Entität nach dem pilozytischen Astrozytom. Nur 20-30% aller Medulloblastome manifestieren sich im Erwachsenenalter, mit einem Altersgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Das Medulloblastom wird in der revidierten WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 der Gruppe der embryonalen Tumoren zugerechnet. Unter dem Medulloblastom versteht man definitionsgemäss nur primitive embryonale Tumoren des Kleinhirns. Es wird angenommen, dass es aus den Vorläuferzellen der zerebellären Körnerneurone entsteht. Von Bedeutung ist die begriffliche Unterscheidung zwischen dem primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET) und dem Medulloblastom. PNETs und Medulloblastome sind in ihrem lichtmikroskopischen Phänotyp sehr ähnlich. Tumoren der hinteren Schädelgrube wurden traditionell Medulloblastom, supratentorielle Tumoren PNET genannt. Es wurde lange Zeit angenommen, dass zwischen PNETs und Medulloblastomen kein grundlegender zellbiologischer Unterschied besteht (Packer et al., 2003), eine Analyse des Genexpressionsprofils mittels eines Gene Arrays zeigte jedoch signifikante Unterschiede und unterstützt die Annahme, dass es sich um unterschiedliche Tumorentitäten handelt (Pomeroy et al., 2002). Davon abgegrenzt wird aufgrund einer unterschiedlichen Histogenese der atypische teratoide Rhabdoidtumor, der eine besonders schlechte Prognose hat.

5.1.2 Stand der klinischen Forschung bei Kindern

5.1.2.1 Operation

Die primäre Resektion ist von grosser Bedeutung, da die Patienten häufig durch die lokale Raumforderung und eine Liquorzirkulationsstörung vital bedroht sind. Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch vollständige Resektion (Albright et al. 1996). Diese ist so definiert, dass am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Die topographische Beziehung zu wichtigen Hirnnerven und Kerngebieten sowie Leitungsbahnen verbietet ein aggressives chirurgisches Vorgehen, um schwere bleibende neurologische Defizite zu vermeiden. Hat der Tumor enge Beziehung zur Rautengrube, oder wird diese infiltriert, muss das Tumorgewebe belassen werden. Liegt die Haupttumormasse des Medulloblastoms im Kleinhirnbrückenwinkelbereich, so ist wegen der drohenden funktionellen Defizite (insbesondere N. IX und N. X sowie N. VII und N. VIII) eine aggressive Tumorresektion kontraindiziert. Besonders belastend sind postoperative Atemantriebs- und Schluckstörungen. Mikrochirurgische Operationstechniken ermöglichen heutzutage vollständige Resektionen auf schonende Weise bei der Mehrzahl der Patienten. Nach der Öffnung der Liquorpassage durch die Resektion des Tumors ist die Implantation eines permanenten ventrikulo-peritonealen Shunts wegen Hydrozephalus nur bei ca. 20 % der Patienten notwendig.

5.1.2.2 Bestrahlung

Die Strahlentherapie bleibt derzeit immer noch die wichtigste Komponente im Behandlungskonzept des Medulloblastoms. Seit 1969 gilt der Grundsatz, dass Medulloblastome kraniospinal bestrahlt werden müssen (Jenkin et al., 1969), um eine bessere Überlebenschance zu gewährleisten. Heute geht man davon aus, dass die hintere Schädelgrube mehr als 50 Gy und die Neuroachse mindestens 35 Gy Bestrahlungsdosis erhalten müssen (Hughes et al., 1988). Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die subfrontale Region der Lamina cribrosa und die Wurzelaschen im lumbosakralen Übergang mitbestrahlt werden, da hier sonst bevorzugt Rezidive auftreten und andererseits am kraniospinalen Übergang keine Überbestrahlung stattfindet. Versuche der Reduktion der Strahlendosis für die kraniospinale Achse auf 23,4 Gy sind in einer randomisierten Studie wegen einer erhöhten Rezidivrate eingestellt worden (Thomas et al. 2000). In Kombination

mit einer adjuvanten Chemotherapie wurde andererseits über eine exzellente Prognose nach Anwendung einer reduzierten Strahlendosis berichtet (Packer et al. 1999). Inwieweit hyperfraktionierte Bestrahlungstechniken zu einer höheren Überlebensrate und eine reduzierte kraniospinale Bestrahlung bei Kindern mit einem niedrigen Rezidivrisiko (Chang M0, kein postoperativer Resttumor) zur Verminderung der Langzeitnebenwirkungen beitragen können wird derzeit in internationalen und nationalen Studien evaluiert.

5.1.2.3 Chemotherapie

Vor gut 20 Jahren wurden die ersten Studien zur Chemotherapie bei Medulloblastomen unternommen. In zahlreichen Studien wurde bei Kindern zunächst der Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie untersucht. Ein erstmaliger Vergleich zeigte bereits 1981 den Vorteil der Kombinationstherapie (Mazza et al., 1981).

Die prospektive randomisierte Studie SIOP I (Tait et al., 1990) verglich bei insgesamt 286 Patienten die alleinige Radiatio mit einer Radiochemokombinationstherapie. Die Chemotherapie setzte sich aus wöchentlichen Vincristingaben während der Bestrahlung sowie einer sich der Bestrahlung anschließenden Erhaltungstherapie bestehend aus 8 Gaben Vincristin + CCNU zusammen.

Während bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden konnte, war die 10-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit erfolgter Radiochemotherapie nicht mehr signifikant besser. Anhaltend signifikant bessere Ergebnisse nach Kombinationstherapie konnten für Hochrisikopatienten nach Teilresektion / Subtotalresektion, Hirnstambeteiligung sowie T3- und T4-Stadien der Erkrankung nachgewiesen werden.

In der CCSG-Studie (Evans et al., 1990) konnte zwar für die Gesamtzahl der 233 Patienten keine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie, (Vincristin, CCNU und Prednison) gegenüber der Radiotherapie-Kontrollgruppe nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich auch in dieser Studie ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit höheren Erkrankungsstadien nach Chang nach Kombinationstherapie.

In einer weiteren, monozentrischen Studie (Packer et al., 1994) wurden für Hochrisikopatienten (Teil-/Subtotalresektion, Metastasierung und / oder Hirnstambeteiligung) Vincristin, CCNU und Cisplatin als Chemotherapie eingesetzt (Vincristin wöchentlich während der Bestrahlung, dann 8 sechswöchige Zyklen aus Vincristin + CCNU + Cisplatin nach der Bestrahlung). Mit 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten von 90% bzw. 80% wurden sensationelle Ergebnisse erzielt.

Packer et al. erzielten des weiteren 79% progressionsfreies Überleben in den ersten 3 Jahren bei Behandlung von 65 Patienten mit dosisreduzierter Radiotherapie (kraniospinale Achse: 23,4 Gy und lokale zusätzliche Aufsättigung: 31,8 Gy) begleitet von wöchentlichen Vincristingaben und einer adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Vincristin, CCNU und Cisplatin (Packer et al., 1999).

Diese zumindest für Subgruppen erfreulichen Ergebnisse bei der Anwendung einer Radiochemo-Kombinationstherapie und folgende theoretische Überlegungen riefen Studien ins Leben, die die Wirksamkeit der Chemotherapie vor (neoadjuvant) und nach (adjuvant) Bestrahlung vergleichen sollen. Eine neoadjuvante Chemotherapie könnte von Vorteil sein, da die Blut-Hirn-Schranke direkt post-operativ unterbrochen ist, die Knochenmarksreserve für eine intensive Chemotherapie intakt ist und eine geringere chemotherapiebedingte Neuro- und Ototoxizität zu erwarten ist

Die ersten dazu initiierten Studien MBL'80 und MED'84 (Neidhardt et al., 1987) / SIOP II (Bailey et al., 1995) konnten allerdings keinen Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigen.

Im Rahmen der HIT'88 / '89 Studie (Kuhl et al., 1998) wurde der Effekt einer neoadjuvanten intensivierten Chemotherapie untersucht. 147 Patienten mit unterschiedlichen Hirntumorentitäten wurden im Rahmen dieser einarmigen Pilotstudie mit einer neoadjuvanten, aus 4 Blöcken bestehenden siebenwöchigen Chemotherapie (Procarbazin,

Isofosfamid, VP-16, MTX, Cisplatin und Cytarabin sowie Mesna und CSF-rescue) behandelt, gefolgt von Strahlentherapie und maximal 8 Zyklen Erhaltungskemotherapie bestehend aus CCNU und Procarbazine. Das in dieser Studie beobachtete gute Ansprechen insbesondere der Medulloblastome und Ependymome sowie die relativ gute Verträglichkeit führten zur Initiierung der HIT'91-Studie (Kortmann et al., 2000).

In dieser randomisierten, prospektiven, multizentrischen Studie wurden bei insgesamt 137 Patienten adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie verglichen. Die Patienten im Standardtherapiearm erhielten eine postoperative Radiotherapie, gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie aus 8 sechswöchigen Zyklen CCNU, Cisplatin und Vincristin („Philadelphia-Protokoll“). Im zweiten Therapiearm erhielten die Patienten maximal zwei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Isofosfamid, Cisplatin, MTX, Etoposid und Cytarabin. Die neoadjuvante Chemotherapie erzielte zwar gute Ansprechraten, jedoch führte eine gesteigerte Myelotoxizität zum vermehrten Abbruch der Strahlentherapie. Auch konnten, als Hinweis auf die Unterlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie, die exzellenten Ergebnisse der Studien von Packer et al. 1991 und 1994 nicht reproduziert werden.

Zeltzer et al. wies 1999 in der randomisierten Phase III CCG-Studie 921 die Unterlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie nach. Eine neoadjuvante Chemotherapie, bestehend aus maximal 2 Zyklen 8-in-1 Chemotherapie (Vincristin, CCNU, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Hydroxyurea und Methylprednisolon), gefolgt von Strahlentherapie und einer Erhaltungskemotherapie aus höchstens 8 sechswöchigen Zyklen 8-in-1 wurde verglichen mit einem Regime, bestehend aus postoperativer Bestrahlung in Kombination mit wöchentlicher Vincristingabe und konsekutiver Erhaltungskemotherapie aus CCNU, Vincristin und Prednison. Während das progressionsfreie Überleben über 5 Jahre für die mit 8-in-1-Patientengruppe 45% betrug erreichte die nur mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelte Kontrollgruppe 63% (Zeltzer et al., 1999).

In der SIOP III / PNET-3 Studie (Taylor et al., 2003) konnte gezeigt werden, dass ein kurzes neoadjuvantes Chemotherapieregime den klinischen Outcome besserte (ereignisfreies Überleben über 3 Jahre 78,5 % bei den Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie versus 64,8% ohne). Allerdings wurden in die Studie nur Patienten mit einem Erkrankungsstadium M0 bzw. M1 nach Chang eingeschlossen, was eine Vergleichbarkeit mit den beschriebenen Studien erschwert.

Die Studiendaten legen zusammenfassend nahe, dass als Standardtherapie des Medulloblastoms bei Kindern derzeit eine Kombination aus möglichst kompletter Resektion und Strahlentherapie mit adjuvanter Erhaltungskemotherapie aus CCNU (Lomustin), Cisplatin und Vincristin empfohlen werden kann. Eine die Strahlentherapie begleitende Chemotherapie mit wöchentlichen Vincristingaben kann ergänzt werden.

5.1.2.4 Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation

Patienten mit Tumorrezidiven nach der Standardtherapie aus Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie haben derzeit immer noch eine sehr schlechte Prognose. Eine ähnlich schlechte Prognose haben sehr junge Patienten (< 3 Jahre), welche aufgrund der ausgeprägten strahleninduzierten Schäden am sich entwickelnden Gehirn nicht oder nur in reduzierter Dosis bestrahlt werden können. Ziel weiterer Untersuchungen war deshalb auch, ein Therapiekonzept zu entwickeln, mit dem die Strahlentherapie bei sehr kleinen Kindern bis nach dem 3. Lebensjahr aufgeschoben werden kann. Deshalb wurden in den vergangenen 10 Jahren verschiedene Versuche unternommen, die Behandlung dieser Patienten durch eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation zu intensivieren.

In mehreren Patientenserien mit Rezidivmedulloblastomen wurde nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ein ereignisfreies Überleben zwischen 25 und 49 Monaten erreicht (Finlay et al., 1996; Dupuis-Girod et al., 1996; Mahoney et al., 1996; Graham et al., 1997; Kalifa et al., 1999; Dunkel et al., 2002). In einer Serie mit Kindern unter 6 Jahren und Tumorersterkrankung konnte mittels Hochdosischemotherapie ein ereignisfreies Überleben von 25% der Kinder sowie ein 3-

Jahres-Überleben von 40% der Kinder erreicht werden (Guruangan et al., 1998; Mason et al., 1998). Eine Serie von 20 Kindern mit einem medianen Alter von 2.9 zeigte ähnliche Ergebnisse (Guruangan et al., 1998). Die am häufigsten verwendete Kombination an Chemotherapeutika bestand aus einem Alkylans (Cyclophosphamid, Mephalan, Busulfan, Thiotepa) und einem Platinderivat (Carboplatin) oder einem Topoisomerase II Hemmer (Etoposid).

5.1.3 Zum Stand der klinischen Forschung bei Erwachsenen

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindes- und Jugendalter. Medulloblastome bei Erwachsenen sind relativ selten und stellen nur einen Anteil von 1% aller Hirntumoren des Erwachsenenalters. Die Inzidenz bei Erwachsenen wird um 0.5/Million/Jahr angegeben (Giordana et al. 1999; Carrie et al. 1994), beträgt jedoch in der Altersgruppe von 15-19 Jahren um 2.33/Million/Jahr und nimmt dann mit steigendem Alter kontinuierlich ab (Giordana et al. 1999). Der Beginn des Erwachsenenalters wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Die meisten der klinischen Studien schliessen diesbezüglich Patienten älter als 15 Jahre ein (siehe Tabelle 1, Literaturübersicht – Medulloblastome des Erwachsenenalters).

Die meisten erwachsenen Patienten mit Medulloblastomen werden bisher nach pädiatrischen Protokollen oder individuellen Therapieregimes behandelt. Dies geschieht in der Annahme, dass sich diese Tumoren im Erwachsenenalter ähnlich wie in der pädiatrischen Population verhalten. Die bisher publizierten Daten sind bis auf eine einzige prospektive Studie (Brandes et al. 2003) sämtlich retrospektiv erfasst worden und umfassen meist kleine Serien, die über lange Zeiträume und mit heterogenen Therapieregimes erhoben worden sind (siehe Tabelle 1). In der prospektiven Studie von Brandes et al. wurden über 12 Jahre 36 Patienten in Hoch- und Niedrigrisikopatienten stratifiziert. Niedrigrisikopatienten erhielten eine konventionelle Bestrahlung, Hochrisikopatienten erhielten vor Bestrahlung 2 Zyklen Chemotherapie und – im Falle der Chang-Stadien M1-3 – nach Bestrahlung zusätzlich eine Erhaltungskemotherapie. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben waren in der Niedrigrisikogruppe nicht signifikant besser als in der Hochrisikogruppe. Da die beiden Gruppen unterschiedlich behandelt wurden, sind Aussagen im Hinblick auf den Wert einer Chemotherapie kaum möglich. Eine retrospektive Auswertung der Daten von 34 Patienten aus zwei Zentren (Tübingen / Regensburg) legte nahe, dass eine adjuvante Chemotherapie vorteilhaft sein könnte und zeigte, dass selbst in der Rezidivsituation noch in einem hohen Anteil der Patienten Vollremissionen erreichbar sind (Herrlinger et al., 2005).

Für die Therapie werden meistens an kindliche Protokolle angepasste Therapieschemata verwendet. Es ist unklar, ob dies sinnvoll ist, da in den entsprechenden pädiatrischen Studien Patienten über 15 (SIOP) oder 21 Jahre (GHOP, SFOP, POG) ausgeschlossen wurden (Zeltzer et al., 1999; Kortmann et al., 2000; Ellison et al., 2003; Taylor et al. 2003).

Eine sogenannte „Standardtherapie“ kann für Erwachsene bisher nicht formuliert werden. Insbesondere die optimale postoperative Dosis einer kraniospinalen Bestrahlung, die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie und adäquate Staging-Kriterien sind umstritten.

Klinische Studien konnten bei Kindern die prognostische Bedeutung der Faktoren Alter bei Diagnosestellung, Vorhandensein bzw. Grösse eines postoperativen Resttumors sowie Ausmass der bei Diagnosestellung vorhandenen Metastasierung (siehe Chang Stadien, Tabelle 2) zeigen. Eine Beurteilung der prognostischen Faktoren und damit eine Risikogruppenzuordnung wie im Kindesalter ist im Erwachsenenalter noch nicht möglich.

Ein wesentlicher Diskussionspunkt bei der Therapie Erwachsener ist die Toxizität des erhaltungskemotherapeutischen Protokolls, das sich als Standard bei den pädiatrischen Medulloblastomen etabliert hat. Da dieses Therapieprotokoll bereits bei Kindern in 60% der

Fälle zu Modifikationen geführt hat, besteht die Befürchtung, dass ein erhaltungsschemotherapeutisches Protokoll im Erwachsenenalter nur schwer realisierbar ist. In der HIT-Studie konnten die Toxizitätsdaten von 19 erwachsenen Patienten, die eine Erhaltungsschemotherapie erhielten, analysiert werden. 9 Patienten erhielten alle 8 vorgesehenen Zyklen. In 10 Fällen musste die Behandlung abgebrochen werden bzw. waren Modifikationen der Dosierung erforderlich (Myelosuppression n=7, Neurotoxizität n=3) (Kühl, Rutkowski 2003, persönliche Mitteilung s.o.).

Zusammenfassend führte die Behandlung von Erwachsenen mit einer Erhaltungstherapie im Rahmen der HIT-Studien zu den besten bisher dokumentierten 5-Jahres progressionsfreien Überlebenszeiten von 78% (Tabelle 1). Gute, möglicherweise sogar den bisher erhobenen Daten überlegene Ergebnisse werden auch nach ersten Vorabsondierungen der Daten der HIT2000 Studie für Patienten mit metastasiertem Medulloblastom (M1-3) in der Altersklasse zwischen 18 und 21 Jahren erwartet (Rutkowski, mündliche Mitteilung). Der Einschluss von Patienten im Stadium M1-3 darf deshalb erst nach Vorstellung des Falles bei der Studienleitung und Prüfung möglicher überlegener Therapieoptionen in Anlehnung an das HIT2000 Protokoll erfolgen, wenn derartige Alternativen nicht in Frage kommen.

Grundsätzlich wäre bei der Untersuchung eines neuen Therapieschemas ein randomisierter Vergleich dieser neuen Behandlungsform mit dem bisherigen Goldstandard in einer grossen, multizentrischen Studie anzustreben. Dies ist im Fall des Medulloblastoms beim Erwachsenen aber mangels ausreichender Phase II-Erfahrung und aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Für eine formelle Patientenzahlberechnung bedarf es der Kenntnis der genauen PFS bei erwachsenen Patienten. Diese Daten liegen jedoch nicht vor. Deshalb wird vor dem Start einer Phase III Studie die vorgelegte Pilotstudie durchgeführt, die die noch fehlenden Daten erheben und i.S.e. eines Goldstandards bzw. einer Basistherapie eine suffiziente Infrastruktur für nachfolgende vergleichende Studien etablieren soll.

In dieser Studie soll erstmals eine prospektive Datenerhebung bei der Behandlung von Erwachsenen mit der bisher bei Kindern als Standardtherapie geltenden Therapie initiiert werden. Primäres Ziel soll die Ermittlung toxisch bedingter Therapieabbrüche sowie die Ermittlung der Toxizität der Erhaltungsschemotherapie sein. In zweiter Linie sollen das 3- und 5-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS), das ereignisfreie Überleben (EFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) ermittelt und das PFS mit dem der historischen Vergleichsgruppe aus der HIT'91-Studie verglichen werden.

Tabelle 1: Literaturübersicht – Medulloblastome des Erwachsenenalters

Autor	n	Bestrahlung	Chemotherapie	Alter	Ergebnis
Farwell et al., 1987	44	60% d. Pat. OP + RT	Keine	> 20 Jahre	5-Jahre Gesamt-ÜL: 26% 27% mit Metastasen
Bloom et al., 1990	47	1952-1963 A 1964-1981 B 1971-1981 C	Adjuvante ChX (1971-1981) C VCR/CCNU (über 1 J.)	> 16 Jahre	5 –vs. 10 – J.-ÜL Rate: Gr. A: 38% vs. 23 % Gr. B: 59% vs. 53% Gr. C: 76% vs. 76%
Carrie et al., 1994	156	n = 154 CSA (35/55Gy)	n= 75 of 156 8in1; SIOP; Ifosfamid/CDDP/	> 18 Jahre	EFS 5 J.=61% /10J=48% TTP: 30 mo Inzidenz: 0.5/1 Million/Jahr Kein signif. Vorteil der Chx.

			VCR		PFS 5 J.=58% (M0 / 81 Pat.) vs 51% (M + / 14 Pat.) PFS 5 J. =59% (kein Rest-Tu. / 101 Pat.) vs 64% (Rest-Tu. / 50 Pat.)
Peterson et al., 1995	45	CSA	ChX	> 15 Jahre	50% Rückfälle 10-76 Mon. nach Therapie
Prados et al., 1995	47	CSA (all pat.)	ChX (32 of 47)	> 15 Jahre	Gesamt-ÜL n. 5 Jahren: 81% (low risk) vs. 58% (high risk) p=0.03 DFS n. 5 Jahren: 54% (low risk) vs. 38% (high risk) p=0.05
Frost et al., 1995	48	CSA (n=46) Local I (n=2)	Keine ChX	> 16 Jahre	Gesamt-ÜL: 7.9 J. Gesamt-ÜL: 62% (5yr) / 41% (10yr) M0 vs M1-4, (p= 0.0005) PFS 5-J: M0= 42% vs 0% (M1-4) PFS 5-J.: 75% (ohne Rest-Tu.) vs 44% (mit Rest-Tu.)
Giordana et al., 1995	44			> 18 Jahre	Gesamt-ÜL: 40%/5 J. - 35.6%/10 J.
Giordana et al., 1999	45	k.A.	k.A.	Median : 31 (16-63)	Gesamt-ÜL n. 5 Jahren: 69.9% medianes ÜL : 17.6 Jahre Inzidenz: 0.5/1 Million/Jahr
Chan et al., 2000	32	CSI (36/55 Gy)	24 v. 32 Pat. (20 vor Rad.!))	Median : 25.5 (16-47)	DFS 5/8 J.: 57%/40% Gesamt-ÜL 5/8 J.: 83%/ 45% PFS 5-J.: 59% (M0 / 24 Pat.) vs 47% (M+) PFS 5-J.: 86% (kein Rest-Tumor. / 17 Pat.) vs 27% (Rest-Tu.)
Greenberg et al., 2001	17	CSA + lokaler boost	Packer (n=10) POG (n=7)	Median : 23 (18-47)	Rückfall-fr. ÜL – (median)/ (MST): Packer-Gr.: 26 Mon./ (36 Mon.) POG-Gr.: 48 Mon./ (57 Mon.)
Coulbois et al., 2001	22	k.A.	k.A.	k.A:	5- J. rückfallfr. ÜL: 63.1% 5- J. Gesamt ÜL: 81.3%
Louis et al., 2002	24	CSI +local boost	Chx. bei 6 Pat. nach Rückfall	≥ 16Jahre	5 – J. Gesamt-ÜL: 82%
Brandes et al., 2003	36	CSA + lokaler boost (36,0 Gy / 54.8 Gy)	Chx. nur für "high risk" Patienten	≥ 18 Jahre	PFS 5 – J.: M0 75% vs. M+ 45% PFS 5 – J. "standard risk" 76% vs."high risk" 61%
Kühl, Rutkowski (pers. Mitteil. 2003)	46	CSA + lokaler boost (20 Gy)	21 (Erhalt.) 25 (Sandwich)	(16-51) (Median n 21 Jahre)	PFS 5 J.: 63% (alle Stadien) PFS 5 J.: M0 71% vs. M3 45% PFS 5 J.: E 73% vs. S 53%

Legende: CHx. : Chemotherapie, CSA: craniospinale Achse, DFS : „disease free survival“, EFS : ereignisfreies Überleben, MST : „median survival time“, PFS : progressionsfreies Überleben, RT: Radiatio, Bestrahlung, TTP : „time to progression“, ÜL : Überleben

Tabelle 2: Modifizierte Klassifikation des Medulloblastoms nach Chang

	Tumorgrösse / - ausdehnung
Dr. Dagmar Beier	-20-
	18.03.2009

T1	Tumordurchmesser < 3 cm und begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des 4. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphäre
T2	Tumordurchmesser ≥ 3 cm; dringt in eine Nachbarstruktur (z.B. Kleinhirnschenkel) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus
T3a	Tumor dringt in 2 Nachbarstrukturen ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig aus mit Ausdehnung zum Aquädukt, Foramen Magendii oder Foramen Luschkae und Hydrozephalus internus
T3b	Tumor füllt den 4. Ventrikel vollständig aus und infiltriert den Hirnstamm/Boden des 4. Ventrikels
T4	Ausdehnung jenseits des Aquäduktes bis ins Mittelhirn oder in den 3. Ventrikel oder Ausdehnung bis zum oberen Halsmark
M0	Kein Anhalt für Metastasen
M1	Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor
M2	Makroskopische Metastasen im cerebellaren u/o cerebralen Subarachnoidalraum u/o in den supratentoriellen Ventrikeln
M3	Makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen ausserhalb des Zentralnervensystems

Nutzen-Risiko-Abwägung

Publizierte Daten zur Therapie von Patienten mit Medulloblastomen mit einer Kombination aus Radiochemotherapie (Radiatio in Kombination mit einmal wöchentlichen Vincristingaben) und anschliessender Erhaltungstherapie (CCNU, Cisplatin, Vincristin) existieren bislang nicht. Diese Studie wird die Bedeutung dieser Medikamentenkombination beim genannten Patientenkollektiv erstmals untersuchen.

5.1.4 Welchen Nutzen hat die Versuchsperson durch die Teilnahme an der Studie?

Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression bei Medulloblastomen ist hoch. Bei Tumorprogression oder Rezidiv ist mit einer deutlichen Einschränkung der Prognose und Überlebenszeiten zu rechnen. Durch die geplante Therapie soll versucht werden, die Prognose der genannten Patienten in der Ersttherapie zu verbessern.

Abwägung zwischen Aufwand, Belastung und Risiko und dem Nutzen für die teilnehmenden Patienten bzw. dem Erkenntnisgewinn:

Bisher gibt es in der Therapie der Medulloblastome bei Erwachsenen keinen Therapieansatz, der in der Ersttherapie befriedigende Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit erbracht hätte. Bei der geplanten Gabe einer Kombinationstherapie aus Radiochemotherapie und anschliessender Erhaltungstherapie handelt es sich um einen in der Pädiatrie mit vielversprechenden Ergebnissen angewandten, in der Therapie Erwachsener jedoch bisher noch nicht erprobten Therapieansatz. Die Nebenwirkungen der entsprechenden Präparate in der klinischen Anwendung sind, vor allem auch durch die Anwendung in der Pädiatrie beim Medulloblastom und bei anderen Indikationen seit Jahren bekannt und sehr gut dokumentiert. Die Nebenwirkungen treten insgesamt gesehen gelegentlich auf, sind im allgemeinen jedoch nicht schwerwiegend und mit einer symptomatischen Therapie oder einem Absetzen des entsprechenden Präparats im Regelfall gut zu beherrschen. Die von uns vorgesehene Kombinationstherapie entspricht in erster Linie einer klinischen Phase I/II-Studie, da zunächst die Durchführbarkeit der standardisierten Erhaltungstherapie bestimmt werden soll. Der Patient wird über das Ziel der Studie, Nebenwirkungen und etwaige Komplikationen ausführlich aufgeklärt. Zum Studieneinschluss ist die Unterzeichnung einer von der Ethikkommission gebilligten Einverständniserklärung erforderlich. Das Protokoll entspricht den GCP-Richtlinien und den Auflagen der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki und Tokio hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung.

6 Studienziele

6.1.1 Primäre Zielgrößen und Endpunkte

Ziel:

Die primäre Zielgrösse ist die Verträglichkeit der zusätzlichen Erhaltungskemotherapie, die in Kombination mit einer Bestrahlung bisher die besten therapeutischen Ergebnisse erzielt hat.

Endpunkte:

Das vorliegende Protokoll soll also in erster Linie die Inzidenz toxisch bedingter Therapieabbrüche (Testung der Durchführbarkeit des Therapieprotokolls) ermitteln. Überdies soll die Toxizität und infolgedessen die maximal durchführbare Zykluszahl bei der Behandlung mit der Erhaltungskemotherapie bei Erwachsenen untersucht werden.

6.1.2 Sekundäre Zielgrößen und Endpunkte

Ziel:

Die sekundären Zielgrößen beziehen sich auf weitere Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter. Angestrebt wird eine hohe Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien und ereignisfreien Überlebens von Erwachsenen mit einem intrakraniellen Medulloblastom.

Sicherheitsparameter:

Anzahl der bei Erwachsenen durchführbaren Chemotherapieblöcke

Wirksamkeitsparameter:

(1) 3- und 5-Jahres progressionsfreies Überleben (PFS): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation und endet mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs (bei vorheriger CR) oder einer Tumorprogression bei Resttumor bzw. mit dem Auftreten einer neuen oder mit Progression einer vorbestehenden Metastase oder tumorbedingtem Tod. Bei einem Todesfall, der nicht mit der Tumorerkrankung zusammenhängt, und beim Auftreten eines Zweitmalignoms wird der Patient zum Zeitpunkt des Auftretens des entsprechenden Ereignisses zensiert.

(2) Ereignisfreies Überleben (EFS): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation und endet mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs (bei vorheriger CR) oder einer Tumorprogression bei Resttumor bzw. mit dem Auftreten einer neuen oder mit der Progression einer vorbestehenden Metastase. Als Ereignis wird auch der Tod eines Patienten, unabhängig von der Todesursache, das Auftreten eines Zweitmalignoms und ein therapiebedingter toxischer Zwischenfall gerechnet.

(3) Gesamt-Überleben (OS): Der Zeitraum beginnt am Tag der Operation und endet mit dem Tod eines Patienten, unabhängig von der Todesursache.

(4) Vergleich der PFS im Vergleich zu den historischen Vergleichsgruppen: Es sollen die 3- und 5- Jahres PFS – Rate bei erwachsenen Patienten (> 18 Jahre) ermittelt und der Vergleich der PFS im Vergleich zu den historischen Vergleichsgruppen mit konventioneller Bestrahlung der HIT '87 / '88 / '91 / '2000-Studie sowie der globale Vergleich der Überlebensraten und des PFS / EFS mit internationalen Studien gezogen werden.

(5) Beobachtung des Verlaufs von kognitiver Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (verantwortlich: Dipl. Psych. R. Lürding, Regensburg, s. Anhang)

7 Studiendesign

Studiencharakteristik

Multizentrische Pilotstudie

Studienorganisation

7.1.1 Anzahl der beteiligten Zentren

Interest File, dann Zentren beifügen

7.1.2 Patientenzahl

Es werden 30 Patienten rekrutiert. Die Rekrutierung der Studie wird vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl von 30 Patienten abgebrochen sobald bei mindestens 14 Patienten die Therapie toxisitätsbedingt abgebrochen wurde. Dies setzt voraus, dass toxisitätsbedingte Studienabbrüche sofort nach Auftritt zentral gemeldet und evaluiert werden müssen.

7.1.3 Anzahl der Patienten pro Zentrum

Die Zahl der Patienten pro Studienzentrum ist beliebig, da insgesamt nur wenige Patienten zu erwarten sind und deshalb allen in Frage kommenden Patienten die Möglichkeit zum Studieneinschluss geboten sein sollte.

7.1.4 Patientenrekrutierung

Eingeschlossen werden können alle von den teilnehmenden Kliniken gemeldeten Patienten ab dem vollendeten 21. Lebensjahr (für den Einschluss ab dem 18. Lebensjahr siehe Kapitel 9 und s.u.) mit einem intrakraniell lokalisierten und während der Rekrutierungsphase neu diagnostizierten Medulloblastom (Stadium M0) sowie melanotischen Medulloblastomvarianten und Medulloepitheliomen. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Medulloblastom (M1-3) muss zunächst eine Vorstellung des Falles bei der Studienleitung zur Evaluierung möglicherweise besser wirksamer Therapiealternativen erfolgen. Der Einschluss darf erst mit deren Erlaubnis, sofern keine Alternativen bestehen, erfolgen. Patienten im Alter zwischen 18 und 21 Jahren sollen, wenn möglich in die HIT2000-Studie eingeschlossen werden. Wenn sich kein HIT2000-Zentrum in der näheren Umgebung befindet, sollte sich die Behandlung dieser Patienten zur Vereinfachung der Durchführbarkeit nach dem nächstgelegenen an einer der beiden Studien teilnehmenden Zentrum richten, in einem solchen Fall kann dann also auch der Einschluss in die NOA-07 Studie erfolgen.

Des Weiteren muss vor Einschluss die komplette studienspezifische Diagnostik durchgeführt worden sein. Die MRT-Bilder (kranial / spinal), die Liquorpräparate und die Histologie müssen von dem jeweiligen Referenzzentrum vor Therapiebeginn beurteilt worden sein. Ist eine Beurteilung vor Studieneinschluss nicht möglich, behält sich die Studienzentrale abhängig von der Qualität der Studiendokumentation und der Compliance zu den Studienprozeduren vor, den Patienten nicht in das Studienprotokoll aufzunehmen.

Dieses Vorgehen ist darin begründet, dass Medulloblastome bildgebend unter Umständen mit anderen primären Hirntumoren verwechselt werden können und deshalb erst nach histologischem Befund für die Studie gemeldet werden. Durch den verzögerten Einschluss sollen zu grosse Patientenverluste vermieden werden. Ein Einschluss nach Beginn der postoperativen Strahlentherapie ist, damit bei der sehr seltenen Erkrankung möglichst viele Patienten erfasst werden, möglich, sofern die Resektion und Radiochemotherapie protkollgemäss erfolgt sind. Der Einschluss vor Beginn einer tumorspezifischen Therapie ist jedoch zur Verbesserung der Aussagekraft der Studiendaten anzustreben.

Es muss die Einwilligung des Patienten zur Studientherapie vorliegen.

Zeitplan

7.1.5 vorgesehener Zeitpunkt der Aktivierung der Studie
01.07.2007

7.1.6 Geplante Dauer der Rekrutierungsphase
3 Jahre (bis 30.06.2010)

7.1.7 Voraussichtlicher Zeitpunkt des Studienendes (Therapiephase bzw. Follow-up)
Nach dem vorliegenden Zeitplan wird bei einer pro Patient veranschlagten Therapiedauer von 1 Jahr sowie einer geplanten Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren die Studiendauer ab Initiierung 9 Jahre betragen (Ende der Follow-up Phase).

7.1.8 Geschätzte Dauer der Auswertung bis zur Vorlage des Berichtes
Nach Abschluss der primären Nachbeobachtungsphase wird der Abschlussbericht erstellt und innerhalb von 6 Monaten nach Studienabschluss zur Publikation eingereicht.

8 Teilnehmende Zentren

Verzeichnis der Prüfzentren

Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg
Telefon: ++49 (0) 941 941 3001
Telefax: ++49 (0) 941 941 3205
E-mail: neuroonkologie@bkr-regensburg.de

Prof. Dr. M. Weller
Neurologische Klinik der Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Strasse 3
72076 Tübingen
Telefon: ++49 (0) 7071 298-2049
Telefax: ++49 (0) 7071 29-5260
E-mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Leipzig
Stephanstrasse 9a
04103 Leipzig
Telefon: ++49 (0) 341 971-8400
Telefax: ++49 (0) 341 971-8409
E-mail: strahl@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. J.-C. Tonn
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Grosshadern
Marchioninistrasse. 15
81377 München
Telefon: ++49 (0) 89 7095-2591
Telefax: ++49 (0) 89 7095-2592
E-mail: Joerg.Christian.Tonn@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz
Abt. für Neuroradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider Str. 11
97080 Würzburg
Telefon: ++49 (0) 931 201-34799
Telefax: ++49 (0) 931 201-34685
E-mail: warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Dr. S. Rutkowski
Kinderklinik der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Strasse 2
97080 Würzburg
Telefon: ++49 (0) 931 201-27796
Telefax: ++49 (0) 931 201-27798
E-mail: Rutkowski@mail.uni-wuerzburg.de

Dr. med. S. Wagner

Krankenhaus Barmherzige Brüder
Klinik St.Hedwig
Steinmetzstrasse1-3
93049 Regensburg
Telefon: ++49 (0) 941 2080-9129
Telefax: ++49 (0) 941 2080-494 / -407
E-mail: KZVAHITGBM@aol.com

Prof. Dr. med. R. Herrmann / Dr. S. Hofer
Kantonsspital, Abteilung Onkologie
Petersgraben 4
CH – 4031 Basel
Telefon: ++41 (0) 61 265-5075
Telefax: ++41 (0) 61 265-5316
E-Mail: silviahofer@hotmail.com

Auswahl der Prüfzentren

Ein klinisches Studienzentrum muss folgende Bedingungen erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:

1. Bereitschaft und Verpflichtung zur Dokumentation im Rahmen der Studie und zur Kooperation mit der Studienleitung, inklusive externer Audits.
 2. Einverständnis mit den Regelungen in diesem Studienprotokoll.
- Die Teilnahme eines klinischen Studienzentrums ist freiwillig.

Zentren, bei denen mindestens einer der nachfolgend genannten Mängel beobachtet wird, können nach einmaliger Ermahnung durch die Studienleitung von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.

1. Patienten mit schwerwiegenden Protokollverstössen (z.B. Abweichungen von der vorgegebenen Dosierung der Chemotherapie, Aufnahme von Patienten obwohl Einschluss- oder Ausschlusskriterien nicht zutreffen, Nichtdurchführung von vorgesehenen Untersuchungen, Überschreitung der Fristen für die Dokumentation um mehr als 6 Monate)
2. Die Qualität der Dokumentation weist auf mangelnde Bereitschaft zur Kooperation hin (keine Beantwortung von Anfragen der Studienzentrale, Beantwortung von Anfragen nicht zufriedenstellend).
3. Eine Prüfung der dokumentierten Angaben mit den originalen Krankenakten wird abgelehnt bzw. das Vorliegen schwerwiegender Dokumentationsfehler wird festgestellt (Nichtübereinstimmung von Studiendaten mit Quelldaten).

Im Falle des Ausschlusses eines Zentrums werden keine Registrierungen dieses Zentrums mehr akzeptiert. Die Dokumentation der bis zum Ausschluss des Zentrums registrierten Patienten (einschliesslich des *Follow-up*) muss trotzdem erfolgen, damit eine Auswertung anhand der Per-Protokoll-Population gewährleistet ist.

Anforderungen an die Prüfzentren

8.1.1 Erforderliche Ausstattung der Prüfzentren

Jedes Prüfzentrum sollte über die Abteilungen Neurologie inklusive Liquorlabor, Radiologie (Kernspintomograph), Neurochirurgie, Pathologie und Strahlentherapie verfügen, um alle für Diagnostik und Therapie notwendigen Massnahmen im Rahmen der Studie durchführen zu können.

8.1.2 Erforderliche Qualifikation und Erfahrung der Prüffärzte

Vorraussetzung zweijährige Studienerfahrung und geeignete Klinikbedingungen (Mitarbeiter, Infrastruktur usw.)

8.1.3 Minimal einzubringende Patientenzahl

Jedes Prüfzentrum soll mindestens einen Patienten in die Studie einbringen.

8.1.4 Organisation im Prüfzentrum

In jedem Prüfzentrum liegen fertige Patientenordner, welche alle im Anhang enthaltenen Datenerhebungsbögen, den *Flow chart* sowie die erhobenen Untersuchungsbefunde enthalten sollen.

Der Einschluss eines Patienten muss der Studienzentrale innerhalb 24h mitgeteilt werden, die Studienzentrale vergibt dann die den Patienten kennzeichnende Nummer (z.B. Kätchen Müller => KM 08). Zur Handhabung von Histologie, Bildmaterial und unerwünschten Ereignissen siehe jeweiliges Kapitel.

8.1.5 Interaktion von Studien- und Prüfzentrum / Monitoring

1. Die Studienleitung stellt den teilnehmenden Zentren die CRFs zur Verfügung.
2. Die teilnehmenden Zentren verpflichten sich zur zeitnahen Dokumentation der Originaldaten in die CRFs und zur regelmässigen Weiterleitung an die Studienzentrale (angestrebt ist die Weiterleitung des kompletten Datensatzes eines jeden Patientenbesuchs bei Entlassung des Patienten, Adresse siehe unten)
3. Es erfolgt die Definition von festen Ansprechpartnern für medizinische Probleme und Probleme beim Studienablauf sofort bei Aufnahme eines Zentrums in die Liste der teilnehmenden Zentren.
4. Es erfolgt ein regelmässiges Monitoring der an den teilnehmenden Zentrum erhobenen Daten durch die Studienzentrale selbst oder eine von dieser beauftragten Institution (Monitoring Firma).
5. Die Meldung von AEs und SAEs an die Studienzentrale muss innerhalb von 24h entweder via Fax oder telefonisch erfolgen.
6. Die Studienzentrale oder die von ihr beauftragte Institution (Monitoring Firma) verpflichten sich zur Erstellung von Queries, die teilnehmenden Zentren zur zeitnahen Bearbeitung der Queries.

Adresse für den Datenversand:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg

Fax zur Datenübermittlung: 0941 941 3292
z.H. Hr. Dr. Hau/ Fr. Dr. Beier/ Fr. Hirschmann

9 Auswahl der Patienten

Einschlusskriterien

- Alter: vollendetes 21. Lebensjahr
Patienten im Alter zwischen 18 und 21 Jahren sollen, wenn möglich in die HIT2000-Studie eingeschlossen werden. Wenn sich kein HIT2000-Zentrum in der näheren Umgebung befindet, sollte sich die Behandlung dieser Patienten zur Vereinfachung der Durchführbarkeit nach dem nächstgelegenen an einer der beiden Studien teilnehmenden Zentrum richten, in einem solchen Fall kann dann also auch der Einschluss in die NOA-07 Studie erfolgen.
- Histologie: Medulloblastom (+/- postop. Resttumor, M0), die Diagnose muss referenzhistologisch bestätigt sein (Neuropathologisches Referenzzentrum Bonn)
- Histologie: Medulloblastom (+/- postop. Resttumor, M1-3), die Diagnose muss referenzhistologisch bestätigt sein (Neuropathologisches Referenzzentrum Bonn); vor Einschluss muss der Patient der Studienleitung präsentiert und mögliche Therapiealternativen in Anlehnung an das HIT2000 Protokoll evaluiert werden, falls keine potentiell wirksameren Therapiealternativen bestehen kann die Studienleitung die Erlaubnis zum Einschluss erteilen
- Erstdiagnose des Tumors, die bereits erfolgte Behandlung bei Einschluss darf Resektion und Strahlentherapie mit wöchentlichen VCR-Gaben umfassen (sofern protokollgemäss erfolgt, in diesem Fall muss Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen)
- Der Patient darf bisher keine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten haben (mit Ausnahme einer Medulloblastombestrahlung in Kombination mit wöchentlichen VCR-Gaben nach Protokoll)
- Es dürfen keine anderen Tumorerkrankungen beim Patienten bekannt sein, mit Ausnahme eines chirurgisch geheilten Carcinoma in situ der Cervix und eines nicht-melanozytären Hauttumors
- Karnofsky-Index \geq 70%
- Intaktes Blutbild: Leukozyten \geq 3000/ μ l; Thrombozyten \geq 100 000/ μ l; Hb \geq 10 g/dl
- Intakte Leber- und Nierenfunktion: Kreatinin \leq 1,5 facher oberer Grenzwert; Bilirubin \leq 1,5 facher oberer Grenzwert; GPT, GOT, AP \leq 2,5 facher oberer Grenzwert
- Ausschluss einer HIV- oder Hepatitis-B / -C-Erkrankung
- Ausschluss psychischer, familiärer, sozialer und geographischer Faktoren, die die Compliance des Patienten beeinträchtigen könnten
- Bereitschaft der Patientin / des Patienten zur Kontrazeption während der Behandlung
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Alter < 21 Jahre (Alter < 18 Jahre, siehe Einschlusskriterien)
- Karnofsky Index < 70%
- Histologisch nicht gesichertes Medulloblastom
- Rezidivtumor
- Frühere Chemo- oder Strahlentherapie (mit Ausnahme einer stattgehabten Medulloblastombestrahlung in Kombination mit wöchentlichen VCR-Gaben nach Protokoll)
- Allergie oder Kontraindikation gegen eine der im Rahmen der Studie verwendeten Substanzen
- Teilnahme an anderen Therapiestudien
- Schwer beeinträchtigende, lebenslimitierende Erkrankungen nach Einschätzung des Untersuchers

- Schwangerschaft und Stillzeit

10 Aufnahme in die Studie

Rekrutierungs-Logbuch

Für den Rekrutierungsvorgang wird ein Logbuch eingerichtet. In der Liste sind alle Patienten, die die Auswahlkriterien im wesentlichen erfüllen, konsekutiv erfasst und Gründe für eine evtl. Nichtaufnahme dokumentiert.

Registrierung

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, werden der Studienzentrale gemeldet. Bei der Meldung anzugeben sind:

- Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Institution
- Name des verantwortlichen Mitarbeiters oder Ansprechpartners
- Telefon- und Faxanschluss, e-mail-Adresse
- Zeiten der Erreichbarkeit des Studienzentrums

Dies bisher genannten Angaben befinden sich allesamt auf dem Meldebogen. Die Patienten müssen mit allen im Anhang mit dem Beinamen Registrierung versehenen Bögen registriert werden. Die genannten Bögen müssen der Studienzentrale hierzu innerhalb von 24h zugefaxt werden (s.o.).

Die Eignung des Patienten wird durch die Studienzentrale beurteilt. Dabei erfolgt durch das Studiensekretariat ein Abgleich der Angaben im Anmeldebogen mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Sind alle Kriterien erfüllt, erfolgt die Bestätigung der Aufnahme des Patienten in die Studie ebenfalls per Fax an das entsprechende Prüfzentrum zeitgleich mit der Vergabe des Patientencodes.

Unmittelbar im Anschluss erfolgt dann die Meldung des Patienten von der Studienzentrale nach Leipzig, so dass eine möglichst optimale Koordination der Therapieabläufe durch frühzeitige Kontaktaufnahme der beteiligten Zentren untereinander erzielt werden kann.

11 Behandlungsplan

Chirurgische Therapie

11.1.1 Tumorresektion

Ziel der Operation ist die operationsmikroskopisch vollständige Resektion (Albright et al. 1996). Diese ist so definiert, dass am Ende der Operation mit dem Operationsmikroskop kein Resttumor mehr nachweisbar ist. Mikrochirurgische Operationstechniken ermöglichen heute vollständige Resektionen auf schonende Weise bei der Mehrzahl der Patienten. Nach der Öffnung der Liquorpassage durch die Resektion des Tumors ist die Implantation eines permanenten ventrikulo-peritonealen Shunts wegen Hydrozephalus nur bei ca. 20 % der Patienten notwendig.

11.1.2 Histopathologische Untersuchung / Referenzbeurteilung siehe Kapitel 12

11.1.3 Pathomorphologie

Im Rahmen der chirurgischen Therapie müssen

- Tumorlokalisierung
- Tumortyp (Histologische Einteilung gemäss der WHO-Klassifikation einschliesslich Grading) und
- R-Klassifikation

exakt beschrieben werden.

Neurochirurgisches Ausmass der Resektion gemäss der Resttumoreinteilung im TNM-System

R ₀	kein Residualtumor
R _x	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R ₁	mikroskopischer Residualtumor
R ₂	makroskopischer Residualtumor

Das Intervall zwischen Operation und Radiatio sollte idealerweise 2, maximal 4 Wochen betragen.

Strahlentherapie

Die folgenden klinischen Zielvolumina werden behandelt:

1. craniospinale Achse
2. hintere Schädelgrube (Aufsättigung Tumorbett)
3. solide Metastasen (Aufsättigung)

Das gesamte ZNS sollte von Anfang an simultan bestrahlt werden, um der Absiedlung und klinischen Manifestation von Metastasen in Cerebrum und Spinalkanal vorzubeugen bzw. einer bereits stattgehabten Liquoraussaat entgegenzuwirken.

Im Rahmen der Studie werden die Patienten postoperativ initial mit einer kraniospinalen Strahlentherapie, gefolgt von einer Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und, fakultativ, von zerebralen und spinalen Metastasen, behandelt. Begleitend wird wöchentlich Vincristin simultan zur Bestrahlung gegeben (siehe Begleitchemotherapie).

Die Bestrahlung erfolgt nach dem standardisierten Konzept der HIT-91 Studie.

Bei Patienten ohne Metastasen (siehe Tabelle 2) werden zunächst Gehirn und Spinalkanal mit 22 Fraktionen (jeweils 1.6 Gy, 1x tgl. an 5 Tagen der Woche) über 4.4 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 35.2 Gy behandelt.

Anschliessend erfolgt die Aufsättigung der hinteren Schädelgrube mit 11 Fraktionen (jeweils 1.8 Gy, 1x tgl. an 5 Tagen der Woche) über 2.1 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 19.8

Gy, in der hinteren Schädelgrube wird also eine Gesamtdosis von 55 Gy erreicht (siehe Kapitel 11.1.9).

Es muss berücksichtigt werden, dass während der Strahlenbehandlung des Gehirns unter Einschluss der Meningen („Helmfeld“, siehe auch Kapitel 11.1.6) die hintere Schädelgrube eine relative Überdosierung erhalten kann. Es ist daher notwendig, diese relative Überdosierung zu berechnen und ggf. bei der lokalen Tumoraufsättigung zu berücksichtigen, falls die Dosis die vom ICRU 50/62-Report festgelegten Grenzen überschreitet.

Bei Patienten mit Metastasen (Tabelle 3) erfolgt eine zusätzliche Aufsättigung von zerebralen Metastasen mit 11 Fraktionen (jeweils 1,8 Gy, 1x tgl. an 5 Tagen der Woche, insgesamt 19,8 Gy) bzw. von spinalen Metastasen mit 8 Fraktionen (jeweils 1,8 Gy, 1x tgl. an 5 Tagen der Woche, insgesamt 14,4 Gy), (max. 44,8 Gy, entspricht jeweils 1,6 Gy 1x tgl., bei Bestrahlung von mehr als 2/3 des gesamten Spinalkanales) (siehe Kapitel 11.1.10 und 11.1.11).

Tabelle 2: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube / Patienten ohne Metastasen

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion(1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wochen)
Gehirn / Spinalkanal	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4,4
Hintere Schädelgrube	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy	+ 2,1
Zusammen	33		55,0 Gy (hintere Schädelgrube)	6,5

Tabelle 3: Plan für die kraniospinale Bestrahlung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube und der Metastasen

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wochen)
Gehirn / Spinalkanal	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4,4
Hintere Schädelgrube	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy	+ 2,1
Metastasen cerebral	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy (ges. 55,0 Gy)	+ 2,1
Metastasen spinal**	+ 8	1,8 Gy	+ 14,4 Gy (ges. 49,6 Gy)	+ 1,1
Zusammen	33		55,0 Gy (hintere Schädelgrube und cerebrale Metastasen)	6,5
	30		49,6 Gy (Metastasen spinal)	5,5

Vor Therapiebeginn Rücksprache mit Referenzzentrum Strahlentherapie, da in der Regel individuelle strahlentherapeutische Vorgehensweisen erforderlich werden.

** Muss mehr als 2/3 des Spinalkanales aufgesättigt werden, wird die Gesamtdosis auf 44,8 Gy begrenzt. Die Fraktionierung beträgt 5 mal 1,6 Gy pro Woche.

Bei Einschluss eines Patienten mit metastasiertem Tumorleiden muss initial eine Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen.

11.1.4 Bestrahlungspausen

Im Gesamtbehandlungszeitraum sind nur 2 Wochen mit 4 anstatt vorgesehenen 5 Behandlungstagen erlaubt. Erfolgt eine Überschreitung, muss eine Meldung an die Studienzentrale erfolgen. Muss aus medizinischen Gründen die Strahlentherapie um mehr als 2 Wochen unterbrochen werden, muss ebenfalls die Studienleitung informiert werden, um die weiteren Behandlungsoptionen zu besprechen. Tritt eine Myelosuppression mit Leukozytenzahlen von unter 1000/ μ l auf, wird die Gabe von Wachstumsfaktoren empfohlen. Bei einer Leukopenie von weniger als 500/ μ l muss die Strahlentherapie unterbrochen werden. Ist die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat notwendig, erfolgt nur dann eine Unterbrechung, wenn 2 oder mehr Transfusionen innerhalb von 4 Tagen bzw. 3 oder mehr Transfusionen innerhalb von 8 Tagen notwendig werden. Die Strahlentherapie kann wiederaufgenommen werden, wenn Thrombozytenwerte von 50.000/ μ l wieder überschritten werden.

11.1.5 Planungszielvolumen / Bestrahlungstechnik

Es ist nur der Einsatz von Linearbeschleunigern gestattet (kein Co 60).

11.1.6 Ganzhirn: „Helm-Technik“

Das Gehirn unter Einschluss der Meningen wird über 2 parallele, seitlich opponierende Felder bestrahlt („Helm-Technik“). Besondere Beachtung muss der sicheren Erfassung der vorderen und der mittleren Schädelgrube geschenkt werden (Kortmann et al. 1994). Es ist darauf zu achten, dass sowohl die Temporallappen als auch die Lamina cribrosa vollständig in das Bestrahlungsfeld miteinzubeziehen sind. Die kaudale Feldgrenze der beiden Schädelfelder verläuft zwischen dem 5. und 6. Halswirbelkörper. Der Gesichtsschädel ist durch einen individuell geformten Satelliten aus dem Bestrahlungsfeld ausgeblendet.

11.1.7 Spinales Bestrahlungsfeld

Der Spinalkanal wird über ein einzelnes direktes dorsales Feld bestrahlt. Dieses Feld soll 5 - 6 cm breit sein (ohne zusätzliche Verbreiterung im Sakralbereich) und sich vom kaudalen Rand der beiden Schädelfelder bis zum 2. Sakralsegment erstrecken. Beim Erwachsenen reicht im allgemeinen die vorhandene Feldlänge zur Erfassung des gesamten Spinalkanals nicht aus, so dass eine Bestrahlung des Wirbelkanals über 2 dorsale Felder notwendig wird. Die untere Feldgrenze und die Feldbreite im Bereich des Duralsackes sollte entsprechend der Kernspintomographie (Diagnostik im Rahmen der Staginguntersuchungen) angepasst werden (Sicherheitssaum 1,0 cm).

11.1.8 Feldanschluss

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass an den Feldgrenzen weder eine zu hohe noch eine zu niedrige Dosis eingestrahlt wird. Um eine optimale Anpassung der Schädelfelder mit der cranialen Begrenzung des Feldes für den Spinalkanal zu erzielen, werden die Schädelfelder durch entsprechende Drehung des Kollimators parallel an den divergierenden Rand des Spinalfeldes angepasst. Der Feldansatz zwischen den spinalen Feldern erfolgt bündig auf dem Niveau der Wirbelkörper. Zur Nivellierung von Dosisspitzen im Spinalbereich werden die direkten Anschlusszonen der Schädel- und Spinalfelder wöchentlich um 2,0 cm nach cranial verschoben, insgesamt 2 Verschiebungen. Alternativ kann diese Verschiebung täglich im Wechsel durchgeführt werden.

11.1.9 Aufsättigung der hinteren Schädelgrube

Die Bestrahlungsplanung sollte auf der Tumorausdehnung beruhen, die mittels der Kernspintomographie präoperativ dargestellt wurde. Gleichzeitig erlaubt die

Kernspintomographie die Darstellung der anatomischen Grenzen der hinteren Schädelgrube. Es wird empfohlen, dass das Tentorium und Tumolvolumen klar auf dem Simulationsfilmen eingezeichnet wird. Die gesamte hintere Schädelgrube unter Einschluss des Clivus sowie der Fissura occipitalis wird in das Bestrahlungsfeld bis 55,0 Gy eingeschlossen. Der Sicherheitsabstand überhalb des Tentoriums sollte ca. 1 cm betragen. Die Felduntergrenze liegt auf dem Zwischenwirbelraum zwischen C1 und C2. Dreidimensionale Bestrahlungsplanungssysteme werden empfohlen. Sie erlauben eine Schonung von Hypophyse und Innenohr.

11.1.10 Aufsättigung intracerebraler Metastasen

Das Planungszielvolumen der cerebralen Metastasen entspricht dem im CT oder MRT dargestellten Tumorgebiet (kontrastmittelverstärktes CT bzw. T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte MRT) unter Einschluss eines Sicherheitssaumes von 1 cm. Dieses Volumen wird bis 55,0 Gy behandelt.

11.1.11 Aufsättigung spinaler Metastasen

Isolierte Metastasen werden mit einem Sicherheitssaum von 1 cm bis zu einer Gesamtdosis von 49,6 Gy (5 mal 1,8 Gy pro Woche) aufgesättigt. Liegt eine ausgedehnte Metastasierung des Spinalkanales vor ($> 2/3$ des Spinalkanales), wird die Gesamtdosis auf 44,8 Gy bei einer Fraktionierung von 5 mal 1,6 Gy pro Woche begrenzt. Das Planungszielvolumen beruht auf der Ausdehnung der Metastasen im präradiotherapeutischen CT oder MRT.

11.1.12 Dosisspezifikation (ICRU-50/62)

Bei der „Helm-Technik“ erfolgt die Strahlentherapie über laterale, isozentrische Gegenfelder. Der Dosisspezifikationspunkt / Normierungspunkt liegt in Zielvolumenmitte (Isozentrum). Die Dosis im Referenzpunkt wird auf 100% normiert. Der Dosisspezifikationspunkt für die spinalen Bestrahlungsfelder wird auf die tiefste Stelle der Hinterkanten der Wirbelkörper gelegt, in der Regel in Höhe C7 und L5. Es wird die Anfertigung lateraler Kontrollaufnahmen empfohlen, um die Tiefe des Rückenmarks exakt zu definieren. Das Zielvolumen sollte nach Möglichkeit in den Toleranzbereichen 95% - 107% bestrahlt werden. Angegeben werden Dosismaximum und -minimum innerhalb des Zielvolumens sowie mögliche Dosispitzen "hot spots" (Dosismaximum ausserhalb des Zielvolumens). Häufig ergeben sich Dosispitzen zwischen Zielvolumen und Hautoberfläche, die in Einzelfällen nach klinischer Situation auf ihre Verträglichkeit überprüft werden sollten.

Anmerkung :

Werden Elektronenfelder zur Bestrahlung des Spinalkanales eingesetzt, sollte die Energie so ausgewählt werden, dass die 90%-Isodose den am tiefsten gelegenen Anteil des Planungsziel-Volumens erfasst. Die Dosisspezifikation erfolgt auf die 90%-Isodose.

11.1.13 Patientenlagerung / kraniospinale Bestrahlung

Besondere Sorgfalt gilt der Lagerung des Patienten, die eine exakte und reproduzierbare Einstellung garantieren soll. Die physiologischen Schwingungen der Wirbelsäule müssen ausgeglichen werden (Bamberg et al. 1980). Während der Bestrahlung liegt der Patient in Bauchlage mit dem Gesicht nach unten auf dem Behandlungstisch. Es sind entsprechende Moulagen zur Fixierung der vorderen Schädelabschnitte und des Oberkörpers bis zum mittleren Oberschenkeldrittel anzufertigen, um eine sichere Fixierung des Patienten während der Bestrahlung zu erzielen.

11.1.14 Patientenlagerung / Aufsättigung der hinteren Schädelgrube

Bei dieser Technik erfolgt die Bestrahlung in Rückenlage. Es ist hierbei auf eine ausreichende Fixierung des Kopfes, z.B. durch eine Gesichtsmaske zu achten, um eine reproduzierbare Durchführung der Bestrahlung zu gewährleisten. Die Lagerungshilfen sind mit dem Patienten in Bestrahlungsposition mit Bildern zu dokumentieren.

11.1.15 Akute maximale Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Es können während der Bestrahlung Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese Erscheinungen werden durch die Applikation von geringen Dosen Dexamethason (z.B. 3 x 1 mg/m²/Tag) abgemildert oder ganz beseitigt. Mit der Schädelbestrahlung ist generell eine Alopezie verbunden, die im Bereich der Aufsättigung der Tumorregion besonders ausgeprägt und nicht immer vollständig reversibel ist. Geringe Dermatitisen wie Hautrötung lassen sich durch konsequente Hautpflege fast vollständig vermeiden.

11.1.16 Dokumentation / Qualitätskontrolle der Strahlentherapie

Zur ersten Bestrahlung sind seitliche bzw. p.a. Feldkontrollaufnahmen (Verifikationen) von allen Bestrahlungsfeldern in Behandlungsposition anzufertigen, die die genauen Feldgrenzen aufzeigen. Im Verlauf der Strahlenbehandlung müssen diese in wöchentlichen Abständen wiederholt werden. Ziel der Qualitätssicherung ist, für die angewendeten Techniken eine zu-verlässige Erfassung des Zielvolumens zur Optimierung der Tumorkontrolle zu gewährleisten. Die Bestrahlungsfelder sollten nach Möglichkeit mit Simulationsaufnahmen dokumentiert werden. Gleichzeitig soll eine Senkung der Nebenwirkungen durch sichere Aussparung normalen Gewebes sowie Risikoorganen erreicht werden. Zur Erfassung der Bestrahlungsparameter und Patientendaten sollen der Studienzentrale (Strahlentherapie) folgende Unterlagen zugesandt werden:

- Die Bildgebung, die der Bestrahlungsplanung zugrunde lag
- Die Simulationsaufnahmen des Gehirnschädels und Spinalkanales von der primären Einstellung
- Die Feldkontrollaufnahmen des Gehirnschädels und Spinalkanals von der primären Einstellung und den folgenden wöchentlichen Einstellungen
- Die CT-Planung und/oder Feldkontrollaufnahmen von der Tumorregion
- Die Patientendaten und die Daten über die Bestrahlungstechnik und Dosierung
- Bilder zur Dokumentation der Patientenlagerung

Begleitchemotherapie

Patienten, die postoperativ bestrahlt werden, erhalten während der Bestrahlung eine Chemotherapie:

Vincristin: 1,5 mg/m² i.v. (max. 2 mg), einmal wöchentlich

Vincristin wird während der Strahlentherapie 1x wöchentlich i.v. gegeben, wobei die Zahl von 7 Injektionen nicht überschritten werden soll.

Indikation für eine Zweitoperation vor der Erhaltungskemotherapie

Wenn postoperativ oder nach der vollständigen Bestrahlung noch Tumorreste (> 1,5 cm²) nachweisbar sind, muss mit dem örtlichen Neurochirurgen und mit der Studienzentrale bzw. einem Neurochirurgen der Studienkommission eine adjuvante sofortige Zweitoperation zur Nachresektion diskutiert werden.

Sechs Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung beginnt die Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin, wenn eine ausreichende hämatologische Regeneration (Granulozyten > 500 / µl, Leukozyten > 3000 / µl, Thrombozyten > 100 000 / µl, Hb > 10g/dl) vorliegt.

Erhaltungskemotherapie

Die Erhaltungskemotherapie besteht aus maximal 8 Zyklen zu je 42 Tagen. Die Verabreichung der Chemotherapie erfolgt an den Tagen 1 [Cisplatin (70 mg/m² KOF als 6h Infusion), CCNU (75 mg/m² KOF, oral), Vincristin (1,5 mg/m² KOF max. 2 mg pro Gabe als i.v. Injektion)], 8 und 15 [jeweils Vincristin (1,5 mg/m² KOF max. 2 mg pro Gabe als i.v. Injektion)].

Cisplatin (DDP): Die Gesamtdosis an Cisplatin wird in Form einer 6-h-Infusion in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. Die Cisplatininfusion läuft parallel zur Vorwässerung. (d.h. Beginn Chemotherapie nach 6h Vorwässerung). Zu beachten ist hierbei die Unterstützung der Nierenleistung durch eine ausreichende Hydrierung des Patienten und die zusätzliche Gabe von Mannit zur Vorwässerung berechnet auf die KOF (Etwa 74% des applizierten Cisplatins werden renal ausgeschieden, die Hälfte davon in den ersten 4h nach Verabreichung.) Bei Retention von über 1l (grösser 1kg Gewichtszunahme) zusätzlich Mannit 20% 125ml. Ausserdem sollte zu den Infusionen sowie 4 Wochen danach regelmässig Magnesium eingenommen werden (7 mg/kg /Tag).

Vincristin (VCR): Vincristin wird als i.v.-Injektion an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus in einer Dosierung von 1,5 mg/m² KOF bzw. einer Maximalmenge von 2 mg pro Gabe verabreicht.

Lomustin (CCNU): Lomustin wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF am Tag 1 eines jeden Zyklus oral verabreicht.

Zu beachten sind die Chemotherapie-Dosismodifikation sowie die Richtlinien für die Chemotherapieüberwachung.

Sollte während der Erhaltungskemotherapie ein Tumorprogress oder ein Tumorrezidiv auftreten muss zur Klärung des weiteren Therapieprozederes unverzüglich Kontakt mit der Studienzentrale aufgenommen werden.

11.1.17 Nebenwirkungen der Zytostatika

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nur dann mit dem Verlaufs-dokumentationsbogen erfasst, wenn die Toxizität zu einer Dosismodifikation, einer Therapieverzögerung oder einem Therapieabbruch führt. Dabei soll der CTC-Score (Common Toxicity Criteria) in der Modifikation der ARO / AIO und ADT zur Anwendung kommen (Seegenschmiedt 1998).

11.1.17.1 Cisplatin (DDP)

Toxizität: dosisabhängige und kumulative Einschränkung der Nierenfunktion, begleitend Hyperurikämie, Hypocalcämie und Hypomagnesiämie; Ototoxizität: Hörverlust im oberen Frequenzbereich (>2000Hz), Ohrensausen; Neurotoxizität: Schwindel sowie Tremor und selten zerebrale Krampfanfälle, periphere Neuropathien, autonome Neuropathie, Lhermitte+, Myelopathie, Verwirrheitszustände, verwaschene Sprache, Sehstörungen, selten anaphylaktische Reaktionen. Mässige Knochenmarkdepression (Leukozytennadir: 14d, Thrombozytennadir: 21d, Erholungsphase bis zu 6 Wochen), Hämolyse, heftige Übelkeit und Erbrechen (stark emetogen), Leberfunktionsstörungen, kardiovaskuläre Störungen.

11.1.17.2 Vincristin (VCR)

Toxizität: Periphere Neuropathie mit Neuralgie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche und Ataxie; Hirnnervenausfälle (z.B. Ptosis); Hörstörungen, Nystagmus, Schwindel, Erblindung, epileptische Anfälle, zentralnervöse Störungen, Bronchospasmus, ARDS, Nierenfunktionsstörung, Obstipation, selten paralytischer Ileus; selten Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIAD), Myelosuppression, Anaphylaxie.

11.1.17.3 Lomustin (CCNU)

Toxizität: Schwere Knochenmarkdepression (Nadir nach 4-6 Wochen), insbesondere nach kraniospinaler Vorbestrahlung, selten irreversibel! Übelkeit und starkes Erbrechen; Durchfall; selten Leber- oder Nieren-funktionsstörungen. Stomatitis, Dysarthrie, Alopezie, Lungenfibrose.

11.1.18 Begleit- und Supportivtherapie

Die Begleit – und Supportivtherapie beinhaltet
 Magenschutz (z.B. Omeprazol 40 mg p.o.)
 Thromboseprophylaxe (z.B. Fraxiparin 0,3 ml s.c.)
 Antiemese (z.B. Zofran 8 mg, ggf. in Kombination mit Dexametason und Tavor, zur
 Cisplatingabe: evtl. Emend (Neurokinin-1-Rezeptorantagonist)
 Vor- und Nachwässerung: siehe unten

Vorwässerung:

Tag –1: orale Prähydratation über 24h (2000ml)
 Tag 1: 1200ml/m² KOF in 12h (Glucose 5% + NaCL 0,9% = 1:1)
 + 2,0 ml KCl 7,45% per 100ml
 + 1,2 ml Magnesium 20% per 100ml
 + 2,6 ml Ca-Gluconat 10% per 100ml
 +10 ml Mannit 20% per 100 ml

Nachwässerung:

Tag 1: 2400 ml/m² KOF in 24h (Glucose 5% + NaCL 0,9% = 1:1)
 + 2,0 ml KCl 7,45% per 100ml
 + 1,2 ml Magnesium 20% per 100ml
 + 2,6 ml Ca-Gluconat 10% per 100ml

Tag 2: orale Posthydratation über 24h (1000 ml)
 Die Diurese muss mindestens 100-200 ml pro Stunde betragen, ggf. forcierte Diurese mit
 Mannit, keine Schleifendiuretika !!!
 Mg, ggf. auch Ca und K, substituieren.

Tag 2-29 Mg-Substitution nach Cisplatingabe 7mg/kg KG/Tag

11.1.19 Notfallmassnahmen
 Anaphylaktische Schockreaktion
 40 mg Urbason soluble i.v.
 4 mg Fenistil i.v.
 50mg Ranitic i.v.

11.1.20 Dosismodifikation
 Diese Empfehlungen ersetzen nicht eigenverantwortliches Handeln !
 Bei Problemen bitte immer Rücksprache mit der Studienleitung

Blutbildwerte zu Blockbeginn:			
Leukozytenzahl	< 2000/µl	oder	Aufschub um mindestens 1 Woche
Neutrophilenzahl	< 500/µl	oder	bis Annäherung an Grenzwerte
Thrombozytenzahl	< 100.000/µl		erreicht ist

Blutbildwerte nach dem Block:			
Leukozytenzahl	< 500/µl	oder	CCNU in den nächsten Blöcken
Neutrophilenzahl	< 50/µl	und	auf 50 mg/m ² reduzieren
nach vorangegangener Sepsis			

im Wiederholungsfall			Cisplatin in den nächsten Blöcken
trotz G-CSF-Prophylaxe			auf 50 mg/m ² reduzieren

Thrombozytenzahl	< 30.000/µl	und	CCNU in den nächsten Blöcken
Substitution erforderlich			auf 50 mg/m ² reduzieren

im Wiederholungsfall		CCNU nicht mehr geben
Thrombozyten-/Leukozytenerholung verzögert Therapie um > 2 Wochen reduzieren		CCNU entfällt in diesem Block und CCNU im folgenden Block auf 50 mg/m ²
im Wiederholungsfall		CCNU nicht mehr geben
Neurotoxizität von Vincristin: Krampfanfall nach VCR Darmlähmung (Ileus)	oder	VCR im Zyklus absetzen und im nächsten Zyklus auf 1mg/m ² reduzieren
später nach Erholung		wieder 100%
Dysästhesien, Paresen oder starke Bauchschmerzen		3., 2. und evtl. sogar 1. VCR-Gabe im Block streichen
erst nach Erholung		VCR in reduzierter Zahl wieder geben
Nierenfunktion zu Blockbeginn: Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl über 1,5 x Ausgangswert/Norm Kreatininclearance < 80 ml/min x 1,73 m ²	oder oder	1 Woche Pause
dennoch keine Erholung:		nephrologische Diagnostik (z.B. nuklearmedizinische Verfahren)
GFR > 60 ml/min x 1,73m ²		Cisplatin zukünftig ersetzen durch Carboplatin 400 mg/m ²
GFR < 60 ml/min x 1.73m ²		auf Platin verzichten
Hörvermögen (Audiometrie!): Hörstörung im 1-3 kHz-Bereich 16 - 30 db im 4-8 kHz-Bereich > 40 db		Cisplatin im weiteren Verlauf durch Carboplatin 400 mg/m ² ersetzen
im 1-3 kHz-Bereich > 30 db		auf Platin verzichten
Ernährungszustand: Abnahme des Körpergewichts um > 20 % im Vergleich zum Gewicht am Ende der Bestrahlung		CCNU auf 50 mg/m ² reduzieren
weitere Gewichtsabnahme		auf CCNU verzichten

11.1.21 Steroidbehandlung

Steroide können beim Auftreten von Hirndrucksymptomen in jeder erforderlichen Dosis während jeder Phase der Studie eingesetzt werden, ihr Gebrauch muss jedoch sorgfältig dokumentiert werden. Anzustreben sind möglichst kleine Dosierungen und kurze Zeiträume.

11.1.22 Transfusion

Transfusion Guidelines For Blood Components.

Recommendations of the Medical Advisory Committee of the American Red Cross
Blood Services - New England Region

und

Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice
guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the
American Society of Hematology

(ausserdem siehe Anhang E)

11.1.23 Paravasat

(siehe Anhang E)

11.1.24 Studienabbruch

in folgenden Situationen schreibt das Studienprotokoll einen Studienabbruch vor:

Tumor-Progress	Bei kernspintomographischem und / oder liquordiagnostischem Tumorprogress nach Abschluss des 2. Zyklus Erhaltungstherapie
Nicht tolerable Nebenwirkungen	Auftreten von CTC ⁴ Nebenwirkungen, welche gesichert (<i>definite</i>) mit der Prüfmedikation in Beziehung stehen, obwohl die unter Kapitel 11.1.20 definierten Dosismodifikationen durchgeführt wurden.
Häufung von AEs / ADRs	Wiederholtes Auftreten von AEs und ADRs trotz Dosismodifikation mit zunehmender Intensität und zunehmenden Schwierigkeiten den Ablauf des Protokolls einzuhalten.
Auftreten von SAEs	Auftreten eines <i>severe adverse events</i> mit sicherem (<i>definite</i>) Bezug zur Prüfmedikation

Schwangerschaft

11.1.25 Verpackung und Kennzeichnung

Die Kennzeichnung der für die klinische Prüfung bestimmten Arzneimittel unterliegt gesetzlichen Regelungen (z.B. AMG § 10).

11.1.26 Verwaltung der Prüfpräparate

Die Abgabe erfolgt durch die Apotheke nach Bestellung durch den Prüfarzt. Die Chemotherapeutika werden in der Apotheke von der Bestellung bis zur Anwendung gelagert, in Spezialbehältern auf Station transportiert und dort unmittelbar appliziert. Die Dokumentation über die Weitergabe der Chemotherapeutika an den Patienten erfolgt schriftlich in der Patientenkurve. Nicht verbrauchte Einheiten und Spezialbehälter werden anschliessend an die Apotheke zurück gesandt.

12 Klinische Untersuchungen / Flow chart

Besuchskürzel (auf den CRFs im Anhang zu verwenden)	Prä-OP	Post-OP	(Prä- RCT)	RCT	Post- RCT	(Post- Rezidiv- OP)	Prä- EC	EC 1-n	Post- EC	N 1-n		
Zeit	Innerhalb 1 Woche prä-OP	Innerhalb 1 Woche post- OP	(Nur falls post-OP Pause ~4 Wochen)	RCT	Nach Ende der RCT (Rezidiv- OP ?)	(Innerhalb 1 Woche nach Rezidiv- OP)	vor Beginn der EC	EC	Nach Ende der EC	Nachsorge		
										1.+2. Jahr	3.-5. Jahr	
Neurolog. Untersuchung	X	X	(x)		X	(X)	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
CMRT (s. A10.1)	X	X Binnen 24-48h Post-OP	(x)		X	(X) binnen 24-48h post-OP	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
SMRT (s. A10.1)	X	X Binnen 24-48h Post-OP	(x)		X	(X) binnen 24-48h post-OP	X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
LP-Zytologie	X	X Ideal : 10.-20.d post-OP	(x)		X		X	1x/2Zyklen	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
BB, Diff. BB	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Niere	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Elektrolyte	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Lipide (nüchtern)		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Klin. Chemie / Leberwerte	X	X*	(X)*	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
CRP	X	X	(X)	1x/Wo	X	(X)	X	1x/Wo	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
LDH		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Gerinnung	X	X*	(x)*		X	(X)	X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
U-Status		X*	(X)*		X		X	1x/Wo	X			
Schwangerschaftstest		X	(X)				X	D1				
ss2-Mikroglobulin/ Albumin im Urin		X*	(X)*		X		X	d1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Vitalparameter	X	X*	(X)*		X		X	D1,d8,d15	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
12-Kanal EKG	X	X*	(X)*		X		X	D1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Medianus-SEP		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
VEP		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
HNO-Konsil		X*	(X)*				X		X	1x/3Mo	1x/6Mo	
EORTC (QLC-C30 / BCM-20)	X*	X*	(X)*		X		X	D1	X	1x/3Mo	1x/6Mo	
Neuropsychologische Testung		X*	(X)*		X				X	1x/3Mo	1x/6Mo	

*diese Untersuchungen müssen bis zum Beginn der RCT mindestens einmal vorliegen; die Untersuchungen ohne * sind nach Studieneinschluss zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, wenn dieser stattfindet, obligat.

() diese Untersuchungszeitpunkte finden nur unter best. Bedingungen statt

Alle in diesem Kapitel aufgeführten Untersuchungen sind nach dem im *Flow chart* vorgegebenen Zeitplan durchzuführen und im Anhang B zu dokumentieren.

Präoperative Diagnostik / Prä-OP

Diese Untersuchungen sind innerhalb einer Woche vor der Tumorresektion durchzuführen. *diese Untersuchungen müssen bis zum Beginn der RCT mindestens einmal vorliegen; die Untersuchungen ohne * sind nach Studieneinschluss zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt obligat.

Postoperative Diagnostik / Post-OP

Diese Untersuchungen sind innerhalb einer Woche nach der Tumorresektion durchzuführen. Eine Ausnahme stellt hierbei die Bildgebung dar, welche auf jeden Fall aus Gründen der Beurteilbarkeit eines evtl. Resttumors immer innerhalb von 24-48h postoperativ durchgeführt werden muss.

Die Liquorpunktion sollte idealerweise zwischen dem 10. und 20. Tag postoperativ erfolgen. Zuvor sicherstellen, dass kein erhöhter intrakranieller Druck besteht!

*diese Untersuchungen müssen bis zum Beginn der RCT mindestens einmal vorliegen; die Untersuchungen ohne * sind nach Studieneinschluss zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt obligat.

Diagnostik zu Beginn der Radiochemotherapie / (Prä-RCT)

Diese Untersuchungen können entfallen, wenn die kombinierte Radiochemotherapie binnen weniger als 28 Tagen eingeleitet wird.

*diese Untersuchungen müssen bis zum Beginn der RCT mindestens einmal vorliegen; die Untersuchungen ohne * sind nach Studieneinschluss zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, wenn dieser stattfindet, obligat.

() diese Untersuchungszeitpunkte finden nur unter best. Bedingungen statt

Untersuchungen während der Radiochemotherapie / RCT

Lediglich wöchentliche Blutentnahmen zur Therapiekontrolle.

Untersuchungen nach Abschluss der Radiochemotherapie / Post-RCT

Diese Untersuchungen sollten möglichst zeitnah nach Beendigung der Radiochemotherapie erfolgen, um den Therapieerfolg werten zu können und auch im Falle einer Rezidiv-OP den Zeitraum von 6 Wochen bis zur Erhaltungskemotherapie einzuhalten.

Untersuchungen nach der Rezidiv-OP / (Post-Rezidiv-OP)

Diese Untersuchungen sind nur im Falle einer Rezidivresektion innerhalb einer Woche nach der Tumorresektion durchzuführen. Eine Ausnahme stellt hierbei die Bildgebung dar, welche auf jeden Fall aus Gründen der Beurteilbarkeit eines evtl. Resttumors immer innerhalb von 24-48h postoperativ durchgeführt werden muss.

Untersuchungen zu Beginn der Erhaltungskemotherapie / Prä-EC

Die in diesem Kapitel genannten Untersuchungen sollten unmittelbar vor Beginn der Erhaltungskemotherapie durchgeführt werden. Diese Untersuchungen dienen als Referenz für die Krankheitsentwicklung während der Erhaltungskemotherapie.

Untersuchungen während der Erhaltungskemotherapie / EC

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen sollten in den bei der jeweiligen Untersuchung genannten Zeitintervallen erfolgen.

Abschlussuntersuchung / Post-EC

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen sind unmittelbar nach Ende der Erhaltungskemotherapie durchzuführen.

Nachsorgeuntersuchungen –erstes und zweites Jahr nach Therapieende / N

Nachsorgeuntersuchungen in vierteljährlichen Intervallen.

Nachuntersuchungen – drittes – fünftes Jahr nach Therapieende / N

Nachsorgeuntersuchungen in halbjährlichen Intervallen.

Ergänzungen zur Diagnostik-Radiologie

12.1.1 Durchführungsrichtlinien zur Neuroradiologischen Diagnostik

Die initiale Beurteilung erfolgt durch den örtlichen (Neuro-)Radiologen. Die Beurteilung sollte so abgefasst werden, dass der behandelnde bzw. dokumentierende Arzt die notwendigen Angaben z.B. zur Tumorgrosse (prä- und ggf. postoperativ) sowie zum Ausmass einer Metastasierung (auch quantitativ) problemlos in den Ersterhebungs- und Verlaufsbogen übertragen kann.

Das für die einheitliche Datenbeurteilung notwendige zentrale neuroradiologische Review (Neuroradiologie) muss für alle Studienpatienten durchgeführt werden. Die zentrale Verlaufsbeurteilung erfolgt bis zum Erreichen einer kompletten Remission. Sämtliche Originalbilder der präoperativen, postoperativen sowie der im Verlauf erhobenen kranialen MRT/CT sowie der spinalen MRT sollen komplett verschickt werden an :

Referenzzentrum Neuroradiologie

Prof. Dr. med. M. Warmuth-Metz

Abt. für Neuroradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik Universitätsklinik Würzburg

Josef-Schneider Str. 11

97080 Würzburg

Telefon: ++49 (0) 931 201-34799

Telefax: ++49 (0) 931 201-34685

E-mail: warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Prinzipiell ist wegen der fehlenden Strahlenbelastung und der multiplanaren Darstellungsmöglichkeiten die MRT der CT vorzuziehen. Diese Methode hat sich zudem zur Standardmethode in der Abklärung zerebraler und spinaler Fragestellungen entwickelt. Nur wenn absolute Kontraindikationen (z.B. ferromagnetische Metallfremdkörper) bestehen, kann ausnahmsweise auf die CT ausgewichen werden. Wenn die früh postoperative Untersuchung nur mit CT durchführbar ist, soll die präoperative Untersuchung zusätzlich zur MRT auch mit CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen. Die spinale Diagnostik ist (mit Ausnahme von Kontraindikationen) immer mit der MRT durchzuführen.

Die prä- und erste postoperative MRT/CT muss als Nativ- und KM-Untersuchung immer in identischer Schichtung vorliegen und soll 24 – 48, spätestens 72 Stunden nach der Operation angefertigt werden.

Zur besseren Vergleichbarkeit muss eine entsprechende präoperative Untersuchung vorliegen. Der vorgegebene Zeitabstand zur Operation muss eingehalten werden, da nach mehr als 48 - 72 Stunden unspezifische postoperative Schrankenstörungen nicht mehr sicher von tumorbedingten Schrankenstörungen unterschieden werden können.

12.1.2 Frühpostoperative radiologische Kontrolle des operativen Resektions-Ausmasses

Totale Resektion: kein erkennbarer Resttumor auf dem früh postoperativen MRT/ CT, das ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt wurde.

Subtotale / nahezu totale Resektion: girlandenförmige Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Operationshöhle (Rand).

Partielle Resektion: Resttumor einer ausmessbaren Grösse*:

Resektion mehr als 50 %

Resektion mehr als 10 % aber höchstens 50 %

Resektion ≤ 10 %

12.1.3 Neuroradiologische Response-Kriterien (Tumor / Metastasen; nach Macdonald, 1990)

Kompletter Response (CR): Es ist radiologisch keine Tumormanifestation (Primärtumor, Rezidiv oder Metastase(n)) mehr nachweisbar.

Partieller Response (PR): Es ist nur noch weniger als 50 % jeder vorherigen Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestation.

Gemischter Response (MR): Kompletter oder partieller Response einiger Tumormanifestationen bei gleichzeitigem Wachstumsstillstand anderer Tumormanifestationen.

Geringer Response (IMP): Jede vorherige Tumormanifestation hat sich um ≤ 50 % aber > 25 % zurückgebildet* (IMP = improvement).

Kein Response (SD): Keine Tumorrückbildung* von > 25 % aber auch keine Tumorprogression und keine neue Tumormanifestation

(SD = stable disease).

Progression/Rezidiv (PD): Grössenzunahme* einer Tumormanifestation um > 25 % und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen.

12.1.4 Neuroradiologische Remissionskriterien:

Komplette Remission CR: Es ist keine Tumormanifestation mehr nachweisbar.

Partielle Remission PR: Es ist weniger als 50 % jeder Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestationen.

Stabile Erkrankung SD: Es ist noch mindestens 50 % bei mind. einer Tumormanifestation* nachweisbar und es gibt keinen Anhalt für eine Tumorprogression oder neue Tumormanifestationen.

Progression/Rezidiv PD: Grössenzunahme* einer Tumormanifestation um > 25 % und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen.

Da die Remissionskriterien sinngemäss mit den Responsekriterien übereinstimmen, werden die gleichen Abkürzungen benutzt. Die Responsekriterien beschreiben den dynamischen Prozess unter der Therapie. Die Remissionskriterien beschreiben nach Abschluss der Therapie den Zustand, der mit einem bestimmten Therapiekonzept erreicht wurde.

*) Grössenbestimmung im MRT/CT

Gemessen werden die 3 grössten Durchmesser in den 3 Raumebenen. Als Schätzung des Volumens wird das Produkt dieser 3 Durchmesser gebildet und in Anlehnung an die Formel für das Rotationsellipsoid durch 2 dividiert. Das errechnete Volumen wird in cm^3 angegeben. Parallel dazu wird die Grössenbestimmung wie in der Vorstudie auch in cm^2 durchgeführt. Hierbei wird das Produkt in cm^2 aus der Schicht mit dem grössten Tumordurchmesser und aus dem in derselben Ebene senkrecht dazu verlaufenden Durchmesser gebildet.

12.1.5 Durchführung der MRT:

MRT des Kopfes:

Mindestanforderungen:

T2-SE-Doppelechosequenz axial. TSE-Sequenzen sind ebenfalls zulässig, wenn auch nicht erwünscht. Die Protonendichtesequenz kann durch FLAIR ersetzt werden.

Schichtdicke maximal 6 - 7 mm.

T1-SE-Sequenz ohne und mit Kontrastmittel axial (aus Gründen der Vergleichbarkeit).

Keine Gradientenechosequenz verwenden. Schichtdicke und Position möglichst wie in der T2-SE-Sequenz. Optional zusätzlich T1-SE-Sequenz nach KM-Gabe in einer oder zwei der anderen Raumachsen.

Es ist auf eine Vergleichbarkeit zu vorherigen Untersuchungen zu achten. Die Schichtebene und die Sequenzen sind nicht zu wechseln. Wenn eine axiale T2-Wichtung nicht vorhanden war, sollte diese zusätzlich durchgeführt werden. Der Massstab muss mit abgebildet sein.

Spinale MRT:

Mindestanforderung:

T1-gewichtete sagittale Schichten nach KM-Gabe (so dass die Untersuchung im Anschluss an die kraniale Diagnostik durchgeführt werden kann). Die Maximale Schichtdicke beträgt 4 mm und weniger. Bei unklaren Befunden (z.B. Gefässe nicht sicher von einer Meningeose abgrenzbar) müssen zusätzlich in der fraglichen Region axiale Schichten durchgeführt werden.

T2-gewichtete Schichten (Gradientenechosequenz bzw. TSE-Sequenz) sind nur bei Metastasen, die kein Kontrastmittel aufnehmen, in manchen Fällen sinnvoll, sollten also bei negativem Befund im kontrastmittelverstärkten T1-Bild möglichst durchgeführt werden.. Die native T1-Messung ist zwar im Zweifelsfall sinnvoll und sollte - wenn die Untersuchung nicht im Zusammenhang mit der zerebralen MRT durchgeführt wird - auch vorliegen. Wenn man beide Untersuchungen an einem Termin durchführt, kann man aber auf diese Messung verzichten, um eine umständliche mehrfache Umlagerung des Patienten zu vermeiden.

12.1.6 Kontrastmittelapplikation:

Dosierung nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Neuroradiologie. Applikation langsam i.v. oder als Infusion. Scanbeginn frühestens nach Beendigung der Applikation.

12.1.7 Originalbildgebung

Sämtliche Originalbilder der MRT bitte baldmöglichst mit dem Begleitschein an das neuroradiologische Referenzzentrum zur Beurteilung senden. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert. Das Referenzzentrum ist auch daran interessiert, ausserplanmässige Kontrollen zugesandt zu bekommen.

12.1.8 Referenzinstitutionen

Siehe oben.

12.1.9 Handhabung von Referenzmaterial

Alle im Referenzzentrum erhobenen Befunde und Diagnosen sind in einer Datenbank abgelegt und allen Studienteilnehmern nach Rücksprache mit der Studienleitung zugänglich.

Ergänzungen zur Diagnostik-Pathologie

12.2.1 Tumorgewebe

Studienpatienten sind bei entsprechendem Alter und vorgegebener Tumorlokalisation alle Patienten mit einem Medulloblastom.

Für die lichtmikroskopische und immunhistochemische Untersuchung muss genügend Tumormaterial zur Verfügung gestellt werden. Es sollte in Formalin (10 %) fixiert und in Paraffin gebettet werden. Wenn möglich sollte frisches Tumormaterial auf einem feuchten Tupfer ohne Verzögerung zum Pathologen gebracht werden. Wenn darüber hinaus frisches Tumormaterial übrig ist, sollte dies für wissenschaftliche Untersuchungen sofort bei -70° eingefroren werden (siehe Anhang: Anleitung zur Asservierung von Frischgewebe). Die an der Therapiestudie teilnehmenden Kliniken müssen dafür Sorge tragen, dass für die histologische Beurteilung und Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen im Rahmen der NOA-07-Studie ein repräsentativer Paraffinblock (leihweise) oder 12 Leerschnitte an das Referenzzentrum verschickt werden:

Die histopathologische Diagnose wird zunächst vom lokalen Neuropathologen gestellt. Bei der Beurteilung von Hirntumoren werden die Richtlinien der WHO-Klassifikation und Graduierung von Tumoren des Nervensystems zugrunde gelegt (Kleihues et al. 1993). Die Klassifikation erfolgt entsprechend dem überwiegend vorliegenden Zelltyp. Die Tumoren werden entsprechend dem Ausmass der Anaplasie vier Malignitätsgraden zugeordnet. Eine zentrale Beurteilung durch das Neuropathologische Referenzzentrum (s. Referenzzentren) ist in Therapiestudien notwendig, damit die histologische Klassifizierung der Hirntumoren und die Malignitätsgraduierung nach einheitlichen Kriterien durchgeführt werden kann. Ohne

eine einheitliche, zentrale histologische Klassifizierung sind Auswertungen der Behandlungsergebnisse wenig aussagekräftig und international nicht vergleichbar. Nur Patienten, von deren Tumor eine Referenzbeurteilung vorliegt, können als Protokollpatienten geführt werden.

Referenzzentrum Neuropathologie
Prof. Dr. med. T. Pietsch
Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Str. 3
53105 Bonn
Telefon: ++49 (0) 228 2871-6602
Telefax: ++49 (0) 228 2871-4331
E-mail: pietsch-t@uni-bonn.de

Am Referenzzentrum wird auch zentral Frischgewebe von Hirntumoren für molekulargenetische Untersuchungen zur weiteren Aufklärung der Biologie von Hirntumoren gesammelt. Durch Zusendung von unfixiertem Tumorgewebe und Blut sollen die durch das Kompetenznetz geförderten Studien unterstützt werden. Bei einer vom örtlichen Pathologen abweichenden histologischen Diagnose durch das Referenzzentrum erfolgt der Studienausschluss. Die Weiterbehandlung geschieht dann nach den Massgaben des lokalen Prüfartzes.

Der Pathologieschein (Anhang B) wird mit dem Tumormaterial versandt oder am selben Tag separat gefaxt.

12.2.2 Liquor

Gewonnener Liquor sollte nach jeder Entnahme aufgearbeitet in Form mehrerer Zytospinpräparate am Entnahmetag ans Referenzzentrum versandt werden. Mit den Liquorproben wird der Schein für die Liquordiagnostik (Anhang B) versandt oder am selben Tag separat gefaxt.

12.2.2.1 Response-Kriterien bei positiver Liquorzytologie

Kompletter Response CR: Zweimalig negative Liquorzytologie im Verlauf der Therapie.

Kein Response NR: Verminderte, gleichbleibende oder zunehmende Zahl an Tumorzellen im Liquor

Progression PD: erneutes Auftreten von Tumorzellen im Liquor nach vorheriger Remission oder stabilem Verlauf.

12.2.3 Referenzinstitutionen

Siehe oben.

12.2.4 Handhabung von Referenzmaterial

Alle im Referenzzentrum erhobenen Befunde und Diagnosen sind in einer Datenbank abgelegt und allen Studienteilnehmern nach Rücksprache mit der Studienleitung zugänglich.

Ergänzung zur Diagnostik - Neuropsychologie / Lebensqualität

Neuropsychologische Datenauswertung der erfassten Patientendaten für die Therapiestudie NOA-07 bei Patienten (> 21 J.; >18. Lj siehe Kapitel 9) mit Medulloblastom.

Studienleitung: Dipl.-Psych. Ralf Lürding
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg
Neuropsychologie
Tel.: ++49 (0) 941 941 3043
Fax.: ++49 (0) 941 941 3015
E-mail: ralf.luerding@bkr-regensburg.de

12.3.1 Zielsetzung der ergänzenden Begleitstudie

In der Studie sollen die neurokognitiven Beeinträchtigungen und Spätfolgen der Radiochemotherapie durch psychologische Verlaufsuntersuchungen kontinuierlich erfasst werden.

Die Lebensqualität der Patienten soll mit dem Lebensqualitätfragebogen der EORTC (QLC-C30) und dem EORTC „*brain tumor addendum*“ (BCM-20) erfasst werden.

Psychologische Testbatterie zur Evaluation des Krankheitsverlauf von Patienten mit Medulloblastom vor und nach Radiochemotherapie.

12.3.2 Allgemeine Leistungsfähigkeit

Zur Unterscheidung von Verbal- und Handlungsleistungen, die eine Erfassung einer Leistungsasymmetrie der linkshemisphärischen von rechtshemisphärischen Leistungen ermöglicht, bieten sich ausgewählte Untertests des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene HAWIE-R (Tewes 1994) an, die im klinischen Bereich am häufigsten von allen Testverfahren verwendet werden.

Handlungsleistungen:

Mosaiktest (ca. 2 min)

Zahlen-Symbol-Test (ca. 5min)

Bilder Ergänzen (ca. 5 min)

Verballeistungen:

Allgemeines Wissen (ca. 5 min)

Allgemeines Verständnis (ca. 5 min)

Gemeinsamkeiten Finden (ca. 5 min)

Zahlen Nachsprechen (ca. 5 min)

Die einzelnen Untertests dienen zusätzlich als ein Messwert für einen bestimmten Anforderungsbereich, wie z.B. Mosaiktest für visuell-perzeptives Konstruieren, Zahlen-Symbol-Test für Aufmerksamkeit und als eine Kontrollmessung eines anderen Testverfahrens dieses Anforderungsbereiches.

12.3.3 Aufmerksamkeit und Konzentration

Der Trail Making Test B (Lezak, 1995) ist ein ökonomisch zu applizierendes und sensitives Verfahren und ermöglicht, auch minimale Leistungsveränderungen innerhalb weniger Minuten zu erfassen (ca. 2 min). Als Methode zur Erfassung der Daueraufmerksamkeitsleistung wird ein von motorischen Fähigkeiten unabhängiges Verfahren, der Untertest Visuelles Scannen der Testbatterie für Aufmerksamkeit TAP (Zimmermann & Fimm, 1993), eingesetzt (ca. 5 min).

Als Kontrollmessungen dienen die Untertests Zahlen-Symbol-Test und Zahlen Nachsprechen aus dem HAWIE-R.

12.3.4 Visuell-perzeptive Leistungen

Zur Kontrolle der einfachen visuellen Suchleistung empfiehlt sich der Trail Making Test A (Lezak, 1995) (ca. 2 min). Das visuell-perzeptive Konstruieren wird mit dem Untertest des HAWIE-R Mosaiktest und mit der Kopie der Rey Complex Figure RCF (Lezak, 1995) (ca. 2min), die gleichzeitig als Enkodierung für den späteren Abruf als Mass nonverbaler Mnestik dient, erfasst.

12.3.5 Mnestik

12.3.5.1 Verbalgedächtnis

Eine Unterscheidung zwischen freier Reproduktion und Wiedererkennung ist bei geringem Aufwand mit den Untertests Logical Memory I und II der Wechsler Memory Scale (Wechsler, 1987) (jeweils ca. 2 min) möglich. Zur Darstellung einer Lernkurve ist ein Lern- und Gedächtnistest mit wiederholter Darbietung nötig wie der California Verbal Learning Test CVLT erforderlich (Delis et al., 1987) (ca. 15 min).

12.3.5.2 Nonverbales Gedächtnis

Der verzögerte Abruf der Rey Complex Figure (Lezak, 1995) ist eine sehr zeitökonomische Methode der Messung nonverbaler Gedächtnisleistung (ca. 2 min). Zur Unterscheidung von freier Reproduktion und Wiedererkennung stehen wenig Verfahren zur Verfügung. Ein bewährtes Verfahren, das dieses Kriterium erfüllt und zudem auch die Darstellung einer Lernkurve ermöglicht, ist der Rey Visual Design Learning Test RVDLT (ca. 15 min) (Spreeen & Strauss, 1991).

12.3.6 Problemlösen

Der Untertest Gemeinsamkeiten Finden aus dem HAWIE-R erfasst die Abstraktionsfähigkeit. Weitere für Alltagsaktivitäten relevante Leistungen dieses Anforderungsbereiches sind die alphabetische (Controlled Oral Word Association Test COWA, Benton & Hamsher, 1989) und die semantische Wortflüssigkeit (Lezak, 1995) (ca. 5 min).

Untersuchungszeitpunkte siehe *Flow chart*. Erfasst werden jeweils die Testpsychologie, der Lebensqualitätsfragebogen der EORTC (QLC-C30) und das EORTC „brain tumor addendum“ (BCM-20).

Die Durchführung dieser Testbatterie beansprucht ca. zwei bis zweieinhalb Stunden. Mit den gewonnenen Daten ist eine sichere Erfassung auch diskreter Veränderungen mnestischer und kognitiver Leistungen und eine zuverlässige Interpretation auf die Bewältigung sämtlicher alltags- und berufsrelevanter Anforderungen möglich. Die Auswahl von in Läsions- und Bildgebungsstudien evaluierten Verfahren erlaubt auch eine Interpretation möglicher Leistungsveränderungen auf lokalisatorische Fragestellungen.

12.3.7 Literatur

Benton A.L., Hamsher K. de S.: Multilingual Aphasia Examination. AJA Associates, Iowa City 1989

Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E., Ober B.A.: Manual of the California Verbal Learning Test. Psychological Corporation, San Antonio 1987

Lezak, M.D.: Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, New York 1995

Spreeen O., Strauss E.: A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, New York 1991

Tewes, U. : Handbuch und Testanweisung für den Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991. Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle 1994

Wechsler, D.: Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised. Psychological Corporation, San Antonio 1987

Zimmermann P., Fimm, B.: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.02c. Psychologische Testsysteme, Herzogenrath 1993

13 Dauer der Studienteilnahme

Ende der planmässigen Behandlung

Die bei guter Verträglichkeit geplante Behandlung besteht aus der chirurgischen Therapie (OP und post-OP-Intervall, ca. 2-4 Wochen), der Strahlentherapie und Begleitchemotherapie (ca 8 Wochen und anschliessend 6 Wochen Pause) sowie der Erhaltungskemotherapie (ca 48 Wochen).

Hieraus resultiert bei komplikationslosem Verlauf eine Therapiedauer von etwa einem Jahr. Die planmässige Behandlung endet also ca. 1 Jahr nach Studieneinschluss und Therapiebeginn. Die Studiendauer pro Patient unter Einschluss der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren beträgt demnach in etwa 6 Jahre.

Ausscheiden eines Patienten aus der Studie (keine Nachbeobachtung)

- Wunsch des Patienten (Rücknahme der Einverständniserklärung zur Auswertung der Daten); jeder Patient kann jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden. Dem Patienten sollen dadurch keine Nachteile im Verhältnis zum ärztlichen Team oder anderen Personen entstehen. Es ist durch die behandelnden Ärzte zu klären, ob der Patient einer weiteren Nachbeobachtung innerhalb der Studie trotz Beendigung der Behandlung innerhalb der Studie zustimmt.
- Entscheidung des Prüfarztes (z.B. bei unzureichender Compliance)

Abbruch der Studienmedikation (Nachbeobachtung)

- Tumorprogress unter Therapie (s. Kapitel 11)
- Nicht tolerable Nebenwirkungen (s. Kapitel 11)
- Häufung unerwünschter Ereignisse oder Arzneimittelwirkungen sowie das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (s. Kapitel 11)
- Schwangerschaft

Auswertung anhand der Per-Protokoll-Population

Jeder Patient, der mindestens 1 Zyklus der Erhaltungskemotherapie begann, wird bis zum Zeitpunkt seines Ausscheidens gewertet, es sei denn, sein Ausscheiden ist auf eigenen Wunsch erfolgt. Ausgeschiedene Patienten werden nicht ersetzt. Alle Patienten müssen bis zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren bezüglich Progression und Mortalität weiterbeobachtet werden. Im Falle des Ausscheidens auf eigenen Wunsch muss die Bereitschaft zur Nachbeobachtung mit dem Patienten individuell geklärt werden.

14 Ermittlung der Wirksamkeit

Zeitpunkte und Zeitabstände der Beurteilung

s. Kapitel Klinische Untersuchungen

Methoden

s. Kapitel Klinische Untersuchungen

Remissionskriterien

Der Effekt der Therapie wird klinisch, bildgebend und liquordiagnostisch beurteilt. Bezüglich der bildgebenden Beurteilung in Anlehnung an die Kriterien von MacDonald et al. (1990) siehe Kapitel Behandlungsplan. Die klinische Komplettremission ist als Erhebung komplett unauffälliger Untersuchungsbefunde zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ohne zeitgleiches Vorliegen einer symptomatischen Therapie (z.B. Steroidmedikation) definiert.

15 Ermittlung der Sicherheit

Erfassung und Dokumentation der AE's, SAE's und ADR's

(1) Alle unerwünschten Ereignisse werden kontinuierlich während der Verlaufsbeobachtung und bei jeder Kontrollvisite registriert und entsprechend der CTC Skala Version 2.0 bewertet.

(2) Der Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Applikation des Prüfmedikamentes sollte entsprechend den Klassifikationsmerkmalen der CTC beurteilt werden:

Code	Bezeichnung	Definition
5	gesichert (<i>definite</i>)	Das UE hat einen klaren/deutlichen Zusammenhang (<i>clearly related</i>) mit der Prüfsubstanz.
4	wahrscheinlich (<i>probable</i>)	Das UE hat einen wahrscheinlichen/ glaubhaften Zusammenhang (<i>likely related</i>) mit der Prüfmedikation.
3	möglich (<i>possible</i>)	Das UE könnte einen Zusammenhang (<i>may be related</i>) mit der Prüfsubstanz haben.
2	unwahrscheinlich (<i>unlikely</i>)	Der Zusammenhang zwischen UE und Prüfsubstanz ist zweifelhaft (<i>doubtfully related</i>)
1	kein (not related)	Das UE hat klar/deutlich keinen Zusammenhang (<i>not related</i>) mit der Prüfsubstanz.

Jedes unerwünschte Ereignis sollte genau überwacht werden, bis die Beschwerden abgeklungen sind.

Unerwünschte Ereignisse (AE / Adverse Events)

Unerwünschte Ereignisse sind alle während einer klinischen Prüfung bei einer Versuchsperson beobachteten klinischen, labordiagnostischen, instrumentell-diagnostischen etc. Veränderungen, unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung der Prüfsubstanz. Der Prüfarzt muss daher alle unerwünschten Ereignisse in einen Prüfbogen eintragen, auch wenn sie nicht arzneimittelbezogen sind, einschliesslich der bekannten Nebenwirkungen handelsüblicher Produkte.

Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden im CRF dokumentiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE / Severe Adverse Events)

Das Ereignis wird als schwerwiegend eingestuft, wenn die Versuchsperson verstirbt, in eine lebensbedrohliche Situation gerät, stationär behandelt werden oder längere Zeit im Krankenhaus verbleiben muss, durch anhaltende oder starke Körperbehinderung oder Individualität geschädigt wird, Nachkommen mit angeborener Anomalie oder Missbildungen bekommt oder ein bedeutendes medizinisches Ereignis (wie im Prüfplan definiert) eintritt, wie z.B. Überdosierung, Schwangerschaft oder Krebs.

Beim Ereignis "Tod" sollte immer die Todesursache ermittelt (möglichst Sektion) und dokumentiert werden. Falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Recherche unbekannt bleibt, kann der Ausdruck "unerklärbarer Tod" ("*unexplained death*") verwendet werden, um die Reaktion zu beschreiben.

15.1.1 Meldung von SAE's

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) müssen durch den jeweils verantwortlichen Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden dem Studienleiter und

dem Referat Arzneimittelsicherheit der Herstellerfirma des mit dem SAE in Zusammenhang stehenden Arzneimittels gemeldet werden.

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. U. Bogdahn

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum

Universitätsstrasse 84

93053 Regensburg

Tel.: 0941 / 9 41 3258 / 3291

Fax: 0941 / 9 41 3292 (z.Hd. Prof. Dr. U. Bogdahn, Dr. P. Hau, Dr. D. Beier)

e-mail: neuroonkologie@medbo.de

Wichtig: Bitte melden Sie jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis - unabhängig davon, ob Sie einen Zusammenhang mit der Medikation vermuten oder nicht!

Folgende Minimalkriterien müssen bei schwerwiegenden Nebenwirkungen in jedem Fall dokumentiert werden: Patient:

Mindestens zwei Angaben zur Identifikation (Patientennummer, Geburtsdatum, Initialen, Geschlecht), z. B. "Patientennummer 56, *27.05.40, A.B., weiblich"

Arzneimittel: Präparat oder Wirkstoff; z. B. "Präparat X"

Reaktion

Symptom; z. B. "Pankreatitis"

Datenquelle

Studiennummer, Studienzentrum, Arzt; z. B. CF456, Zentrum Y, Arzt W (Telefonnummer)

Die zuständige Ethikkommission muss über alle Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, informiert werden. Sie bewertet, ob eine erneute Prüfung der ethischen Aspekte notwendig erscheint. Die Meldung an die Ethikkommission erfolgt durch den Leiter der klinischen Prüfung.

Sofern erforderlich, werden Arzneimittelbehörden informiert.

Der Name der Berichtenden und anderer Beteiligter wird nur mit schriftlichem

Einverständnis des Berichtenden bekannt gegeben. Die Anonymität der Patientenidentität wird gewährleistet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung - Adverse Drug Reaction (ADR)

Wenn bei einem unerwünschten Ereignis der Verdacht besteht, dass die Studienmedikation die Ursache hierfür ist, muss dieses Ereignis als ADR betrachtet werden. Ein ADR ist schädlich und unbeabsichtigt. Sie tritt auf bei normaler Dosierung, die als sicher angenommen wird.

Eine Überschreitung der lt. Protokoll vorgeschriebenen Dosierung sowie Überdosierung, Missbrauch, Abhängigkeit und Wechselwirkung mit anderen medizinischen Produkten müssen als unerwünschte Arzneimittelwirkung betrachtet werden.

Nicht-schwerwiegende ADR's werden im CRF dokumentiert.

Toxizitätsbewertung

Die Toxizität der Chemotherapie und der Strahlentherapie wird basierend auf dem CTC-Score (siehe Anhang) von allen Patienten in den entsprechenden Verlaufsbögen (siehe Anhang) dokumentiert. Die auftretenden Toxizitäten werden nach den in dem Abschnitt Biometrie definierten Kriterien beurteilt. Die Toxizitätskriterien werden hinsichtlich der Durchführbarkeit des Therapieprotokolles bewertet (siehe Abschnitt Biometrie)

Lebensqualität

Die Untersuchung der Lebensqualität ist integraler Bestandteil dieser Studie und erfolgt mit einem standardisierten Fragebogen der EORTC (QLQ-C30) mit Hirntumor-Addendum BCM-

20. Dabei müssen 30 Fragen, die sich auf das Befinden des Patienten und die Alltagsbewältigung beziehen, beantwortet werden. Das Ergebnis wird mit einem Zahlenwert ausgedrückt, der die einfache Vergleichbarkeit und Beurteilung des Verlaufes gestattet (siehe Anhang).

Sicherheitsmonitoring

Siehe Kapitel 18.

16 Statistische Methoden

Zielgrößen

16.1.1 Primäre Zielgrösse der statistischen Analyse:

Inzidenz von toxisch bedingten Therapieabbrüchen und Bestimmung der Toxizität der Erhaltungstherapie

Die primäre Zielgrösse zur biometrischen Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie sind die Inzidenz von toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen sowie die Bestimmung der Toxizität der Erhaltungstherapie. Dabei wird der gesamte vorgesehene Therapiezeitraum (1 Jahr) betrachtet. Nach jedem Kurs Chemotherapie wird die Toxizität dokumentiert. Die vollständigen Dokumentationsbögen werden nach Abschluss des jeweiligen Chemotherapieblockes der Studienzentrale innerhalb von 4 Wochen zugesandt. Als toxizitätsbedingter Abbruch gelten folgende Ereignisse:

Auftreten einer Nebenwirkung von mindestens dem Grad IV nach dem CTC-Score in der Modifikation der ARO / AIO und ADT vor oder gleichzeitig mit dem Therapieabbruch
Abbruch der Therapie mit der Begründung einer Toxizität \leq Grad IV nach dem CTC-Score in der Modifikation der ARO / AIO und ADT

Todesfall unabhängig von der Todesursache

16.1.2 Sekundäre Zielgrösse

Als sekundäre Zielgrößen werden analysiert:

Siehe Kapitel 6.

Fallzahlkalkulation

Der primäre Parameter zur biometrischen Beurteilung der Therapie ist die Inzidenz von toxisch bedingten Therapieabbrüchen während des Therapiezeitraumes von 1 Jahr. Bei der Fallzahlschätzung wird davon ausgegangen, dass erstens der Therapieansatz bei einer Toxizitätsrate $> 60\%$ (mehr als 60% der Patienten erleiden einen toxizitätsbedingten Therapieabbruch) nicht mehr tolerabel ist und zweitens nachgewiesen werden soll, dass die PFS-Rate nach 5 Jahren mindestens 60% beträgt.

Grundlage für die Fallzahlbestimmung und das Rekrutierungsschema ist die ethische Forderung, keinen Patienten unnötigerweise mit einer zu toxischen Therapie zu belasten.

Ziel ist es also, mit einer Minimalzahl von Patienten nachzuweisen, dass die Rate von toxisch bedingten Therapieabbrüchen (p_1) nicht oberhalb dessen ist, was klinisch akzeptabel ist. Im zweiten Schritt soll dann gezeigt werden, dass mit der Therapie eine gewisse Mindestwirkung erreicht werden kann. Die Mindestwirkung repräsentiert die klinisch interessierende PFS-Rate (p_2), die mit der neuen Behandlung gesichert werden soll; es ist die Hürde, welche die Behandlung überspringen muss, um für weitergehende klinische Studien interessant zu bleiben.

Für die vorliegende Studie wird ein p_1 von 60% angenommen. Für p_2 wird das 5-Jahres-PFS bestimmt und festgelegt, dass auch hier mindestens 60% erreicht werden soll, d.h. die Therapie kommt für weitere Studien nur in Betracht, wenn gesichert ist, dass nach 5 Jahren noch mindestens 60% der Patienten progressionsfrei sind.

Bei der Fallzahlschätzung wird davon ausgegangen, dass in der Auswertung p_1 ein einseitiges 95% -Konfidenzintervall geschätzt wird. Die Therapie wird für weitere Studien empfohlen, falls die obere Grenze des 95% -Konfidenzintervalls unter 60% liegt. Bei einer Fallzahl von $n=30$ würde dies sichergestellt sein, wenn die beobachtete Rate höchstens 45% beträgt (Berechnung mit dem Programm NQuery 4.0). Das bedeutet die Rekrutierung der Studie wird vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl von 30 Patienten abgebrochen, sobald bei mindestens 14 Patienten, die Therapie toxizitätsbedingt abgebrochen wurde.

Dies setzt voraus, dass toxizitätsbedingte Studienabbrüche sofort nach Auftritt zentral gemeldet und evaluiert werden müssen.

Falls die Studie nicht abgebrochen wird und die Fallzahl von $n=30$ erreicht würde, hätte ein exakter Binomialtest mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 5% eine Power von 93%

um einen Unterschied zwischen einer beobachteten PFS-Rate nach 5-Jahren von 85% zu einer vorgegebenen mindestens vorhandenen PFS-Rate von 60% zu entdecken.

Auswertungskollektive

Registrierte Population:

Zur registrierten Population gehören alle in die Studie aufgenommenen (= registrierten) Patienten.

Per-Protokoll-Population: Die Per-Protokoll Population wird aus alle Patienten, die mindestens einen Zyklus Erhaltungstherapie begonnen haben, gebildet.

Alle Patienten, die nach Beginn der Studie ihre Einwilligung zurückgezogen haben.

Die *Per-Protokoll-Population* ist primäre Bezugspopulation aller statistischen Auswertungen.

Weitere Analysen

Die für die Studie rekrutierte Population wird detailliert beschrieben. Diese Beschreibung wird enthalten:

Einzel Darstellungen aller erhobenen Daten pro Patient

Einzel Darstellungen der Ausschlussgründe für alle Patienten, die während der Beobachtung ausgeschieden sind (*Losses to follow-up*).

Einzel Darstellungen aller beobachteten Protokollverstöße

Alle sekundären Zielgrößen und erhobenen Merkmale werden in zusammenfassenden Tabellen dargestellt. Für qualitative Merkmale werden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Quantitative Merkmale werden unter Verwendung der entsprechenden statistischen Masszahlen dargestellt (Minimum, Maximum, Quantile, Median, Mittelwert, Standardabweichung).

Alle statistischen Tests im Zusammenhang mit den sekundären Zielparametern haben einen beschreibenden Charakter und dienen nicht der Signifikanzüberprüfung. Es wird jeweils der p-Wert des entsprechenden Tests angegeben.

Zwischenauswertungen sind nicht vorgesehen.

Auswertungsplan

Konfirmatorische statistische Auswertung, explorative Auswertung, Sicherheitsanalyse

Präsentation der Ergebnisse

s. Abschlussbericht und Publikation Kapitel 20

17 Datenmanagement

Patientenidentifikationsliste

Für den Rekrutierungsvorgang wird ein Logbuch eingerichtet. In der Liste sind alle Patienten, die die Auswahlkriterien im wesentlichen erfüllen, konsekutiv erfasst und Gründe für eine evtl. Nichtaufnahme dokumentiert.

Datenerhebung

Siehe Kapitel 12, Klinische Untersuchungen/Diagnostik

Dokumentationsbögen

s. Anhang

Datenfluss

Kommt ein Patient für einen Studieneinschluss in Frage und wünscht diesen, so muss der Studieneinschluss der Studienzentrale in Regensburg innerhalb von 24h durch Zusendung aller mit der Bezeichnung Registrierung versehenen Bögen (Anhang A) durch das entsprechende Prüfzentrum mitgeteilt werden. Nach Abgleich der Ein- und Ausschlusskriterien mit den Angaben auf den zugesandten Bögen gibt die Studienzentrale in Regensburg innerhalb von 24h eine Patientenummer an das einschliessende Prüfzentrum aus und meldet den Patienten an die Studienzentrale in Leipzig, welche dann ihrerseits innerhalb von 24h Kontakt mit dem einschliessenden Zentrum aufnimmt. Nach Behandlungsbeginn müssen alle in einem Prüfzentrum erhobenen Daten unmittelbar nach Abschluss des jeweiligen Behandlungsabschnitts an die Studienzentrale in Regensburg weitergeleitet werden, d.h. bei der Entlassung des Patienten sollten die neu ausgefüllten bzw. ergänzten Bögen innerhalb von 24h gefaxt werden. Die Studienzentrale leitet dann alle Unterlagen innerhalb von 4 Wochen nach Eingang zur biometrischen Beurteilung weiter.

Alle Untersuchungsergebnisse, welche von einem Referenzzentrum evaluiert werden sollen, müssen diesem vom Prüfzentrum innerhalb von 24h nach Erhalt zugesandt werden. Das Referenzzentrum sendet das Ergebnis der Evaluation seinerseits innerhalb 1 Woche sowohl an das einsendende Prüfzentrum als auch an die Studienzentrale in Regensburg (Bögen s. Anhang).

Alle SAEs müssen der Studienzentrale in Regensburg innerhalb von 24h zugesandt werden, dort entscheidet dann der Leiter der klinischen Prüfung (Prof. Dr. Bogdahn) über eine Weiterleitung an die Ethikkommissionen.

Datenverarbeitung

Die Daten werden in eine im Studienzentrum errichtete Datenbank eingegeben. Um Fehler zu vermeiden erfolgt die Dateneingabe zweifach. Die eingegebenen Daten werden im Studienzentrum gespeichert (lokal), einmal wöchentlich wird ein *Backup* erstellt. Zur Auswertung der generierten Daten werden zunächst Excel-Files erstellt, die Daten konsekutiv elektronisch an den Biometriker übermittelt, welcher dann die Auswertung mittels einem gängigen Statistikprogramm durchführt. Die Studienunterlagen werden 15 Jahre in den Prüfzentren bzw. der zuständigen Studienzentrale aufbewahrt.

18 Qualitätssicherung

Anforderungen an die Prüfzentren

Die Studie steht grundsätzlich allen interessierten Zentren offen, die gewillt sind, die im Protokoll dokumentierten Therapieverfahren und -kontrollen durchzuführen und die notwendige Dokumentation zu leisten.

Verantwortlichkeit für Studienmonitoring

Verantwortlich für das Monitoring der Gesamtstudie ist das Studienzentrum in Regensburg: Es wird empfohlen, für jedes Zentrum einen Ansprechpartner aus den an der Therapie beteiligten Disziplinen (Neurochirurgie, Strahlentherapie, Neurologie, Innere Medizin) für die Studienzentrale zu benennen.

Monitoringplan

In dieser Studie wird ein Monitoring gemäss eines Monitoringplanes nach den Regeln der GCP durchgeführt. Der Monitoringplan wird nach Erstellung der CRFs und auf der Basis der Erfahrungen aus der Datenprüfung erstellt und während der Studie fortgeschrieben. Für das Monitoring soll eine entsprechend ausgewiesene Institution verpflichtet werden (z.B. CRO, Sponsor, KKS-UKT gGmbH). Das vor Ort Monitoring in den Zentren umfasst mindestens: Prüfung des Trial Master File.

Prüfung der Existenz der Einwilligungserklärungen aller rekrutierten Patienten und der Verwendung der von der zuständigen Ethikkommission genehmigten Patienteninformation. Die eingetragenen Daten werden stichprobenartig mit den Eintragungen in den Quellendaten überprüft. Das Datum der Einwilligung muss vor jeder studienrelevanten Aktivität liegen. Alle Einwilligungserklärungen müssen eigenhändig von den Patienten und den aufklärenden Ärzten unterschrieben und datiert sein.

Prüfung der Einträge in den Erhebungsbögen (CRFs). In jedem Zentrum werden die CRFs aller Patienten mit den Quellendaten auf Übereinstimmung geprüft.

Besprechung und Abarbeitung von offenen Anfragen der Studienzentrale.

Ein Monitoringbesuch erfolgt bei jedem Zentrum zur Initiierung, nach Beendigung der Erhaltungstherapie durch den 1. Patienten und nach Abschluss der Studie.

Ansonsten erfolgen die Besuche je nach Zahl der ausstehende CRFs bzw. Anfragen.

Externes Data Monitoring

Ein unabhängiges externes Data Monitoring-Komitee (DMC), bestehend aus 4 anerkannten Sachverständigen, wird die Fortschritte der Studie vor dem Hintergrund ethischer und wissenschaftlicher Aspekte überprüfen.

Die Rolle des DMC besteht in:

Review der Patientenrekrutierungsrate

Untersuchung der Zwischenanalysen

Jede Zwischenanalyse wird in Form eines Berichtes dem DMC vorgelegt.

Diese Interimsanalyse bleibt vertraulich.

Auf der Basis der Analyse wird das DMC empfehlen, ob die Studie fortgesetzt werden kann oder ob sie in irgendeiner Form geändert oder vorzeitig beendet werden muss.

Überprüfung der Toxizitäten

Alle 6 Monate wird der Biostatistiker der Studie einen Bericht den Mitgliedern des DMC über akute Toxizitäten vorlegen. Das DMC wird diese Zwischentoxizitätsdaten untersuchen und jede relevante Information an den Studienkoordinator weiterleiten.

Dieser Ablauf ist auch ausgerichtet, etwaigen Problemen, die mit einer erhöhten Toxizität verbunden sind, vorzubeugen.

Gleichzeitige Beobachtung anderer Studien

Das DMC wird zeitgleich Berichte über andere Studienprotokolle, die von anderen Arbeitsgruppen oder Organisationen durchgeführt werden, untersuchen. Diese Informationen werden hinsichtlich Bedeutung für die hier vorliegende Studie beurteilt. Sollten die Studienkoordinatoren Änderungen des Protokolles vorhaben, muss das mit dem DMC abgesprochen werden.

Überwachung des Studienablaufes/Einhaltung des Protokolls

Der Ablauf der Studie und die Einhaltung der Protokollanforderungen werden durch das Studienzentrum in Regensburg verifiziert. Die Verantwortung für die Therapieentscheidungen liegt bei den Zentren.

Verifizierung der Einwilligungsbögen

Die Einwilligungsbögen werden in den jeweiligen Zentren abgelegt.

Validierung der Labormethoden

Die in dieser Studie erhobenen Laborparameter erfordern keine über die in der allgemeinen Patientenversorgung erforderlichen klinisch-chemischen Standards hinausgehenden Qualitätsmerkmale der Teilnahmezentren.

Referenzzentren

Siehe oben.

Zugang zu den Patientendaten

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und sind nur den behandelnden Ärzten namentlich bekannt. Ausserdem dürfen von den Aufsichtsbehörden autorisierte Personen im Beisein des Prüfarztes Einsicht in die Krankenakten nehmen. Zur wissenschaftlichen Bewertung der Ergebnisse werden die Daten in anonymer Form mit Mitteln der EDV gespeichert und ausgewertet.

19 Ethische Grundlagen

Deklaration von Helsinki

Siehe Anhang.

Arzneimittelgesetz

s.Anlage

Ethikkommission

Über das Prüfvorhaben, insbesondere den Prüfplan, die Patienteneinverständniserklärung und -aufklärung, werden die für den Leiter der Studie sowie die anderen teilnehmenden Zentren zuständigen Ethikkommissionen beraten. Nach Vorlage eines positiven Votum kann mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

Patienteninformation und Einwilligung

Jeder Patient wird über die Modalitäten der Verlaufsbeobachtung entsprechend der beiliegenden Patienteninformation unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgt sowohl schriftlich als auch mündlich durch den behandelnden Arzt. Dem Patienten muss ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und hierzu Fragen zu formulieren. Er ist ferner darauf hinzuweisen, dass er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zu beenden und ihm dadurch keine Nachteile entstehen. Die Aufklärung umfasst folgende Punkte:

die Art der Erkrankung

die Prognose allgemein

die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten

Art und Ziele der Verlaufsbeobachtung

Vorkenntnisse über die eingesetzten Medikamente nach dem Stand der Wissenschaft

die zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie

durchzuführende Kontrolluntersuchungen

Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung

die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz

die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder

ordnungsgemäss autorisierte Personen

Speicherung der Daten in anonymer Form

Verpflichtungen des Patienten (keine anderen Therapien etc.).

Die hier angegebenen Punkte sollen dem Patienten in einer für ihn verständlichen Sprache erläutert werden. Der aufklärende Arzt und der Patient datieren und unterzeichnen hierzu eine Einverständniserklärung (s. Anlage). Eine Kopie der Aufklärung und Einverständnis verbleibt beim Patienten, die originalen Einverständniserklärungen sind Bestandteil der Patientenakte und werden mit dieser archiviert.

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden gewahrt. Sollte die Datenüberprüfung eine direkte Einsichtnahme in die Patientenakte erforderlich machen, ist dies ebenfalls vom Patienten schriftlich zu genehmigen.

20 Gesetzliche und administrative Regelungen

Good clinical practice

Die Studie wird in Übereinstimmung mit den Kriterien der GCP durchgeführt.
s.Anlage

Gesetzliche Grundlagen

Die klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG, in der jeweils gültigen Fassung), der „Deklaration von Helsinki“ sowie den Grundsätzen für Standards der guten klinischen Praxis (ICH-GCP) durchgeführt.

Patientenversicherung

Entsprechend der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen wird für alle an der Studie teilnehmenden Patienten eine **Versicherung**, wie im Ethikantrag näher definiert, abgeschlossen.

Finanzierung

Steht noch nicht endgültig fest, wird nachgereicht.

Abschlussbericht und Publikation

Das Studienzentrum erstellt einen Abschlussbericht, der dem NOA-Vorstand und allen teilnehmenden Zentren zur Verfügung gestellt wird. Über das Procedere bezüglich der eventuellen Publikation der Studienergebnisse kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Angabe gemacht werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Zentren, die mindestens 5% der Patienten einschleusen, an einer solchen Publikation beteiligt werden.

Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen

Die Studienzentrale behält sich bei entsprechend neuer Erkenntnis, im Rahmen der Studie oder im Rahmen wissenschaftlicher Projekte ausserhalb der Studie, Protokolländerungen zum Wohle des Patienten bzw. zur Verbesserung der wissenschaftlichen Aussagekraft nach angemessener Risiko-Nutzen-Abwägung vor. Entsprechende Änderungen werden jeweils vor deren in Kraft treten der Ethikkommission vorgelegt.

21 Literatur

Albright, A.L., J.H. Wisoff, P.M. Zeltzer, J.M. Boyett, L.B. Rorke, P. Stanley: Effects of medullo-blastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neuro-surgery* 38: 265-271, 1996

Bailey, C.C., A. Gnekow, S. Wellek, M. Jones, C. Round, J. Brown, A. Phillips, M.K. Neidhardt: Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medullo-blastoma. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Pediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med. Ped. Oncol.* 25: 166-178, 1995

Bloom, H.J.G., E.M. Bessell: Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18: 763-772, 1990

Brandes AA, Ermani M, Amista P, Basso U, Vastola F, Gardiman M, Iuzzolino P, Turazzi S, Rotilio A, Volpin L, Mazza C, Sainati L, Ammannati F, Berti F.: The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;57(3):755-61, 2003

Carrie, C., C. Lasset, C. Alapetite, C. Haie-Meder, S. Hoffstetter, M.C. Demaille, C. Kerr, J.P. Wagner, J.L. Lagrange, J.P. Maire, et al.: Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 74 (8): 2352-60, 1994

Chan, A.W, J.J. Tarbell, P.M. Black, D.N. Louis, M.P. Frosch, M. Ancukiewicz, P. Chapman, J.S. Loeffler: Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 47(3): 623-632, 2000

Coulbois S., T. Civit, Y. Grignon, L. Taillandier, F. Girard, C. Marchal, C. Pinelli, J. Auque: Adult medulloblastoma. Review of 22 patients. *Neurochirurgie* 47 (1):6-12, 2001

Dunkel IJ, Finlay JL: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 41:197-204, 2002.

Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, Coze C, Kalifa C: Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neurooncol* 27:87-98, 1996.

Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, Gilbertson RJ: What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. *Eur J Paediatr Neurol* 7:53-66, 2003.

Evans, A.E., R.D.T Jenkin, R. Sposto, J.A. Ortega, C.B. Wilson, W. Wara, I.J. Ertel, S. Kramer, C.H. Chang, S.L. Leikin, G.D. Hammond: The treatment of medulloblastoma : results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J. Neurosurg* 72: 572- 582, 1990

Farwell, J.R., J. T. Flannery: Adult occurrence of medulloblastoma. *Acta Neurochir. (Wien)* 86(1-2): 1-5, 1987

Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, Cohen BH, Stanley P, Zimmerman RA, Bostrom B, Geyer JR, Harris RE, Sanders J, Yates AJ, Boyett JM, Packer RJ: Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 14:2495-2503, 1996.

Frost, P.J., N.J. Laperriere, C.S. Wong, M.F. Milosevic, W.J. Simpson, M.Pintilie: Medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32 (4): 1255-7, 1995

Giordana, M.T., P. Cavalla, A. Chio, S. Marino, R. Soffietti, M.C. Vigliani, D. Schiffer. Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinico-pathologic study. *Tumori* 81(5):338-46, 1995

Giordana, M.T., P. Schiffer, M. Lanotte, P. Girardi, A. Chio. Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int. J. Cancer* 80:689-692, 1999

Graham ML, Herndon JE, 2nd, Casey JR, Chaffee S, Ciocci GH, Krischer JP, Kurtzberg J, Laughlin MJ, Longee DC, Olson JF, Paleologus N, Pennington CN, Friedman HS: High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 15:1814-1823, 1997.

Greenberg, H.S., M. C. Chamberlain, M.J. Glantz, S. Wang. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neuro-Oncol.* 3(1):29-34, 2001.

Guruangan S, Dunkel IJ, Goldman S, Garvin JH, Rosenblum M, Boyett JM, Gardner S, Merchant TE, Gollamudi S, Finlay JL: Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16:2486-2493, 1998.

Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, Hau P, Kortmann RD, Meyermann R, Schabet M, Bamberg M, Dichgans J, Bogdahn U, Weller M: Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 252 (3): 291-9, 2005.
Hughes, E.N., J. Shillito, S.E. Sallan, J.S. Loeffler, J.R. Cassady, J.J. Tarbell: Medulloblastoma at the joint center for radiation therapy. *Cancer* 61: 1992-1998, 1988

Jenkin RD: Medulloblastoma in childhood: radiation therapy. *Can Med Assoc J* 100:51-53, 1969.

Kalifa C, Valteau D, Pizer B, Vassal G, Grill J, Hartmann O: High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Childs Nerv Syst* 15:498-505, 1999.

Kortmann, R.D., J. Kühl, B. Timmermann, U. Mittler, C. Urban, V. Budach, E. Richter, N. Willich, M. Flentje, F. Berthold, I Slavic, J. Wolff, C. Meisner, O. Wiestler, N. Sörensen, M. Warmuth-Metz, M.Bamber: Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial HIT `91. *Int. J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 46(2):269-279, 2000

Kühl, J., H.L. Müller, F. Berthold, R.D. Kortmann, F. Deinlein, F. Maass, N. Graf, A. Gnekow, W. Scheurlen, U. Göbel, J.E.A. Wolf, M. Bamberg, P. Kaatsch, P. Kleihues, D. Rating, N. Sörensen, O.D. Wiestler: Pre-radiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT `88/`89. *Klin. Pädiatr.* 210: 227-233, 1998

Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG: Focus on central nervous system neoplasia. *Cancer Cell.* 1(2):125-8, 2002

Mazza C, Pasqualin A, Da Pian R, Donati E. Treatment of medulloblastoma in children: long-term results following surgery, radiotherapy and chemotherapy. *Acta Neurochir (Wien).* 1981;57(3-4):163-75.

Mahoney DH, Jr., Strother D, Camitta B, Bowen T, Ghim T, Pick T, Wall D, Yu L, Shuster JJ, Friedman H: High-dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: a pilot pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 14:382-388, 1996.

Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, Rosenblum M, Gardner S, Lyden D, Sands S, Puccetti D, Lindsley K, Merchant TE, O'Malley B, Bayer L, Petriccione MM, Allen J, Finlay JL: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16:210-221, 1998.

Neidhardt M, Bailey CC, Gnekow A, Kleihues P, Michaelis J, Wellek S: [Medulloblastoma therapy studies MBL 80 and MED 84 of the Society of Pediatric Oncology and the Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique (SIOP)]. *Klin Padiatr* 199:188-192, 1987.

Packer, R.J., L.N. Sutton, R. Elterman, B. Lange, J. Goldwein, H.S. Nicholson: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J. Neurosurg.* 81: 690-698, 1994

Packer, R.J., J. Goldwein, H.S. Nicholson, L.G. Vezina, J.C. Allen, M.D. Ris, K. Muraszko, L.B. Rorke, W.M. Wara, B.H. Cohen, J.M. Boyett: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A children's cancer group study. *J. Clin. Oncol.* 17(7): 2127-2136, 1999

Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ: Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 39:60-67, 2003.

Peterson K., R.W. Walker. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 45(3.1): 440-2, 1995.

Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415:436-442, 2002.

Prados, M.D., R.E. Warnick, W.M. Wara, D.A. Larson, K. Lamborn, C.B. Wilson: Medulloblastoma in adults. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 32(4): 1145-1152, 1995

Tait, D.M., H. Thornton-Jones, H.J.G. Bloom, J. Lemerle, P. Morris-Jones: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur. J. Cancer* 26: 464-469, 1990

Taylor, R.E., C.C. Bailey, K. Robinson, C.L.Weston, D. Ellison, J. Ironside, H. Lucraft, R. Gilbertson, D.M. Tait, D.A.Walker, B.L. Pizer, J. Imeson and L.S. Lashford: Results of a Randomized Study of Preradiation Chemotherapy Versus Radiotherapy Alone for Nonmetastatic Medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J. Clin. Oncol.* 21 (8): 1581-1591, 2003

Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, Albright L, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stehbens JA, Langston J, Stanley P, Duffner P, Rorke L, Cherlow J, Friedman HS, Finlay JL, Vietti TJ, Kun LE: Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol.*18(16):3004-11, 2000

Zeltzer, P.M., J.M. Boyett, J.L. Finlay, A.L. Albright, et al.: Metastasis stage, adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors for medulloblastomas in children: conclusions from the children's cancer group 921 randomized phase III study. J. Clin. Oncol. 17: 832-845, 1999

22 Anhang