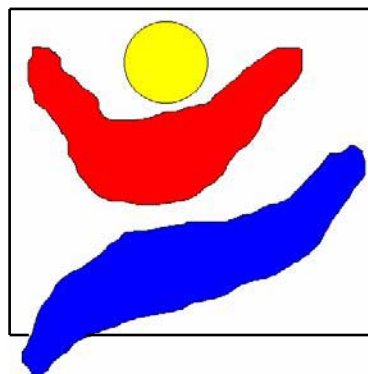


**Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH),
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE)
Sektion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE),
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO)
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der DEGRO**

KRANIOPHARYNGEOM 2007

**Prospektive, multizentrische Untersuchung
von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom**



Studienprotokoll

Fassung vom 01.10.2007

zertifiziert durch die Deutsche Krebsgesellschaft (Gütesiegel A)

In Zusammenarbeit mit:

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA)
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Deutsche Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)
Craniopharyngioma Subgroup, International Society of Paed. Oncology (SIOP)
Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR)

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Hermann Müller

Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie,
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH
Dr.-Eden-Strasse 10, 26133 Oldenburg
Tel.: 0441-403-2072, Fax: 0441-403-2789
E-Mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de

Studienkoordinator für den neurochirurgischen Bereich:

Prof. Dr. med. Niels Sörensen

Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie
Neurochirurgische Universitätsklinik
Josef-Schneider-Strasse 11, 97080 Würzburg

WICHTIGE HINWEISE

Die vorliegende prospektive und multizentrische Studie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom verfolgt einen multidisziplinären Ansatz unter Einbeziehung der an Diagnose, Therapie und Nachsorge beteiligten Fachdisziplinen Neuropädiatrie, Pädiatrische Onkologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie, Strahlentherapie und Pädiatrische Endokrinologie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erfolgt eine im Rahmen der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) standardisierte Datenerfassung mit Hilfe von Erhebungsbögen, die auch für Patienten aus Österreich, Schweiz, Benelux, Skandinavien, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien verwendet werden. Die internationale Standardisierung der Datenerfassung hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose von Kinder und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom verfolgt das Ziel, in internationaler Kooperation die Fallzahlen zu erhöhen und somit auch Erfolgsaussichten gemeinsamer Datenauswertungen im Rahmen der SIOP zu ermöglichen.

Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 ist offen für wissenschaftliche Begleituntersuchungen und wirbt um multizentrische und interdisziplinäre Teilnahme und Mitarbeit. Material und Daten werden mit Zustimmung der Studienkommission den an KRANIOPHARYNGEOM 2007 teilnehmenden Kollegen zur Verfügung gestellt.

Bei der Fertigstellung des Protokolls wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist deshalb besonders darauf hinzuweisen, dass der jeweils behandelnde Arzt allein für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung des Protokolls ergeben.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden mit ® kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Dieses Studienprotokoll ist Eigentum der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und urheberrechtlich geschützt. Es darf ohne Genehmigung der Studienleitung nicht für andere Zwecke als die der Studiendurchführung verwendet werden.

Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 wird freundlicherweise finanziell gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Bonn (www.kinderkrebsstiftung.de). KRANIOPHARYNGEOM 2007 wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert und erhielt das Gütesiegel A.

Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 16.05.2006 besteht ab 01.01.2007 die rechtliche Vorschrift, dass pädiatrische Patienten mit onkologischen Erkrankungen ausschließlich in pädiatrisch-onkologischen Zentren stationär behandelt und in die Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eingebracht werden. Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom wurden ausdrücklich in diese rechtliche Vorschrift eingeschlossen. Die ambulante Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom im Rahmen der Nachsorge wird durch diesen GBA-Beschluss ausdrücklich nicht tangiert. In Anbetracht der Notwendigkeit zur multidisziplinären Betreuung bei Diagnose und in der Nachsorge der Patienten, bittet die Studienkommission KRANIOPHARYNGEOM 2007 alle in der Nachsorge beteiligten KollegInnen und Fachdisziplinen um Studienteilnahme und Patientenmeldung.

Das Einverständnis zur Aufnahme in die Studie (S. 95, 102, 103), zur Weitergabe und Verarbeitung von Daten (S. 104) sollte von den Eltern und Patienten früh prä -bzw. postoperativ eingeholt werden. Das Einverständnis zur Randomisation (S. 97, 100) sollte in einem zweiten Schritt nach Vorliegen der referenzradiologischen Beurteilung des Resektionsgrades, bzw. der Erfüllung aller Einschlusskriterien (S. 37) eingeholt werden.

Referenzzentren - KRANIOPHARYNGEOM 2007

Neurochirurgie soerenen@nch.uni-wuerzburg.de			
Prof. Dr. N. Sörensen	Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider- Strasse 11, 97080 Würzburg	Tel.: 0931- 201-24803	Fax: 0931- 201-24540
Neuropathologie neuropath@uni-bonn.de			
Prof. Dr. T. Pietsch	Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53105 Bonn	Tel.: 0228- 2876602	Fax: 0228- 2874331
Neuroradiologie hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de			
Frau Prof. Dr. M. Warmuth-Metz	Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg, Josef-Schneider- Str. 11, 97080 Würzburg	Tel.: 0931- 201-34799	Fax: 0931- 201-34803
Strahlentherapie rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de			
Prof. Dr. R.-D. Kortmann	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig	Tel.: 0341- 9718400	Fax: 0341- 9718409
Lebensqualität padleben@uni-muenster.de			
Frau Dr. G. Calaminus	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Münster, Domagkstr.24, 48149 Münster,	Tel.: 0251- 83-52424	Fax: 0251- 83-57874
Biometrie emser@imbei.uni-mainz.de faldum@imbei.uni-mainz.de			
Frau Dipl. Math. oec A. Emser	Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Gutenberg Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße, 55131 Mainz	Tel.: 06131-17- 2433	Fax: 06131-17- 472268
Dr. Andreas Faldum	Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Gutenberg Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße, 55131 Mainz	Tel.: 06131-17- 3938	Fax: 06131-17- 472268

Studienkommission - KRANIOPHARYNGEOM 2007

Pädiatrische Onkologie

Dr. G. Calaminus	Münster	padleben@uni-muenster.de
Dr. F. Deinlein	Würzburg	deinlein@mail.uni-wuerzburg.de
PD Dr. M. Frühwald	Münster	fruhwald@uni-muenster.de
Dr. A. Gnekow	Augsburg	KZVA.HIT-LGG@t-online.de
Prof. Dr. N. Graf	Homburg / Saar	kingra@med-rz.uni-saarland.de
Prof. Dr. H. Müller	Oldenburg	mueller.hermann@klinikum-oldenburg.de

Pädiatrische Neurochirurgie

Prof. Dr. N. Sörensen	Würzburg	soerensen@nch.uni-wuerzburg.de
Dr. J. Krauß	Würzburg	krauss_j@nch.uni-wuerzburg.de

Strahlentherapie

Prof. Dr. M. Flentje	Würzburg	flentje@strahlentherapie.uni-wuerzburg.de
Prof. Dr. R.D. Kortmann	Leipzig	rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de
Dr. F. Pohl	Regensburg	fabian.pohl@klinik.uni-regensburg.de

Neuroradiologie

Prof. Dr. M. Warmuth-Metz	Würzburg	warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
---------------------------	----------	--

Pädiatrische Endokrinologie

Prof. Dr. med. M. Bettendorf	Heidelberg	Markus.Bettendorf@med.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. J. Brämwig	Münster	bramswi@uni-muenster.de
Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich	Berlin	annette.grueters@charite.de
Prof. Dr. B. Hauffa	Essen	berthold.hauffa@uni-essen.de
PD Dr. C. Roth	Seattle/USA	christian.roth@seattlechildrens.org
Prof. Dr. M. Wabitsch	Ulm	martin.wabitsch@medizin.uni-ulm.de

Biometrie

Dipl. math. oec. A. Emser	Mainz	emser@imbei.uni-mainz.de
Dr. A. Faldum	Mainz	faldum@imbei.uni-mainz.de

Rehabilitation

Dr. E. Waldeck	Murnau	waldeck@klinikhochried.de
----------------	--------	---------------------------

Neuropädiatrie

Dr. F. Ebinger	Heidelberg	friedrich.ebinger@med.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. F. Heinen	München	florian.heinen@med.uni-muenchen.de
PD Dr. V. Mall	Freiburg	volker.mall@uniklinik-freiburg.de

Neuropathologie

Prof. Dr. T. Pietsch	Bonn	pietsch-t@uni-bonn.de
----------------------	------	-----------------------

Psychologie

Dipl. Psych. A. Wiener	Münster	padleben@uni-muenster.de
------------------------	---------	--------------------------

Zusammenfassung – KRANIOPHARYNGEOM 2007

Kraniopharyngeome sind seltene dysontogenetische Mittellinientumoren. Im Rahmen einer retrospektiven Querschnittstudie (**HIT Endo**) wurden 306 Kranioopharyngeompatienten, die im Kindes- und Jugendalter erkrankten, hinsichtlich ihrer Prognose untersucht. Es fand sich eine hohe Gesamtüberlebensrate von 92%. Die Lebensqualität und funktionelle Kapazität der langzeitüberlebenden Patienten war eingeschränkt bei Vorliegen einer hypothalamischen Beteiligung des Kranioopharyngeoms. Die Hypothalamusbeteiligung war assoziiert mit Essstörungen, einer ausgeprägten Adipositas, einer hohen Rate an neurochirurgischen Eingriffen und Spätmorbiditäten. In der retrospektiven Analyse hatte die Durchführung einer strahlentherapeutischen Behandlung keinen Einfluss auf die Lebensqualität im Langzeitverlauf. Die neuroradiologische Beurteilung der Tumorlokalisation und die Feststellung einer Hypothalamusbeteiligung war durch die retrospektive Datenerhebung in HIT Endo erschwert.

Im Rahmen der multizentrischen Beobachtungsstudie **KRANIOPHARYNGEOM 2000** wurden daher seit 2001 bei 101 Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem Kranioopharyngeom Daten zur neuroradiologischen Diagnostik, zur Therapie und zur Prognose (Lebensqualität, funktionelle Kapazität) prospektiv erhoben. Die Datenerhebung erfolgte nach Prüfung durch Referenzzentren. Therapieempfehlungen oder randomisierte Fragestellungen waren im Rahmen der Beobachtungsstudie nicht vorgesehen. Aufgrund einer Zwischenauswertung der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2000 (Stand 03/06; Laufzeit bis 10/06) ergeben sich folgende Zwischenergebnisse:

- Die erwartete Fallzahl von 120 Patienten in 5 Jahren wird bei hohem Vollständigkeitsgrad der Daten (80%) voraussichtlich erreicht.
- Eine Hypothalamusbeteiligung des Kranioopharyngeoms stellt den wichtigsten Risikofaktor für eine eingeschränkte Langzeitprognose (Lebensqualität, funktionelle Kapazität) dar.
- Ein radikales operatives Vorgehen wird bei Hypothalamusbeteiligung in Anbetracht der daraus resultierenden Spätfolgen nicht empfohlen.
- Eine komplette Resektion des Kranioopharyngeoms gelingt in ca. 50% der Fälle (Rezidivfreie Überlebensrate, drei Jahre nach kompletter Resektion: EFS 0.60 ± 0.10).
- Die ereignisfreie Überlebensrate drei Jahre nach inkompletter Resektion (EFS: 0.22 ± 0.13) belegt die hohe Rate an Progressionen des Resttumors nach inkompletter Resektion.
- Biologische Risikofaktoren für die Progression des Tumorrestes sind bislang nicht bekannt bzw. untersucht.
- Prospektive Untersuchungen zum Zeitpunkt der Strahlentherapie nach inkompletter Resektion eines Kranioopharyngeoms existieren nicht. Retrospektive Untersuchungen und Berichte ergeben ein uneinheitliches Bild.

In Anbetracht der schlechten Langzeitprognose von Patienten mit (hypothalamischem) Resttumor wird die Frage des besten Zeitpunktes für eine Strahlentherapie dieser Patienten bislang kontrovers diskutiert. Die Verfechter einer Strahlentherapie im direkten Anschluss an die Primäroperation weisen darauf hin, dass dadurch eine drohende Progression sowie weitere operative Eingriffe und damit eine zunehmende Gefährdung der Langzeitprognose vermieden werden könnten. Demgegenüber hätte eine Strahlentherapie bei festgestellter Tumorprogression den Vorteil, nur selektiv bei Progression zu bestrahlen und damit Patienten ohne Progression des Restes eine Strahlentherapie zunächst zu ersparen. Mögliche Nachteile bestünden in der schlechteren Ausgangsposition für eine Strahlentherapie bei progredientem Rest. Aufgrund fehlender Daten in der Literatur ist diese wissenschaftliche und klinische Kontroverse nicht zu entscheiden.

Daher wird in der Studie **KRANIOPHARYNGEOM 2007** für Patienten eines Alters ≥ 5 Jahre nach inkompletter Resektion des Kranioopharyngeoms die Frage des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie im Rahmen einer randomisierten Untersuchung geprüft (direkte postoperative XRT versus XRT bei Progression). Endpunkt der Untersuchung ist die Lebensqualität (PEDQOL). Als Nebenzielgrößen werden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht. Für Patienten nach kompletter Resektion bzw. Patienten eines Alters unter 5 Jahren werden Daten im Rahmen einer Beobachtungsstudie erhoben.

Im Rahmen wissenschaftlicher Begleituntersuchungen werden molekulargenetische Risikofaktoren für das biologische Wachstumsverhalten des Kraniopharyngeoms bzw. die Progression von Resttumoren untersucht.

In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung gelang es, im Rahmen der Hirntumorggruppen der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) einen Konsens hinsichtlich der einheitlichen Erhebung von Daten zu erzielen. Der gemeinsame europäische Datensatz der SIOP zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom ist Bestandteil des Studienprotokolls. Aufgrund der internationalen Kooperation und Vereinheitlichung im Rahmen der Datenerhebung ist zu hoffen, dass wichtige Fragen zukünftig dadurch beantwortet werden können, dass ein größeres und homogenes Untersuchungskollektiv ausgewertet werden kann.

Die vorliegende Studie verfolgt die innovativen Forschungsansätze:

1. **KRANIOPHARYNGEOM 2007 ist die erste randomisierte Untersuchung einer Fragestellung für Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom.**
2. **KRANIOPHARYNGEOM 2007 untersucht als erste Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Hirntumor als Endpunkt die (Veränderung der) Lebensqualität nach Therapie.**
3. **Die Datenerhebung in KRANIOPHARYNGEOM 2007 basiert auf einem international-koo-
dinierten Datensatz. Diese gemeinsame Erhebung im Rahmen der internationalen
Kooperation (SIOP) hat eine Fallzahlsteigerung zukünftiger Auswertungen zum Ziel.**

Die Laufzeit der Studie gliedert sich in eine Phase bis zur Zwischenauswertung (ZA) und in die Phase der Rekrutierung nach ZA bis zur Endauswertung (EA). Die ZA erfolgt nach Rekrutierung von 20 randomisierten Patienten und deren Nachbeobachtung über drei Jahre. Basierend auf den Rekrutierungszahlen der Vorläuferstudie wird die **Zwischenauswertung voraussichtlich ca. 5,5 Jahre nach Studienbeginn** beginnen (Dauer der Datenanalyse der ZA ca. ½ Jahr).

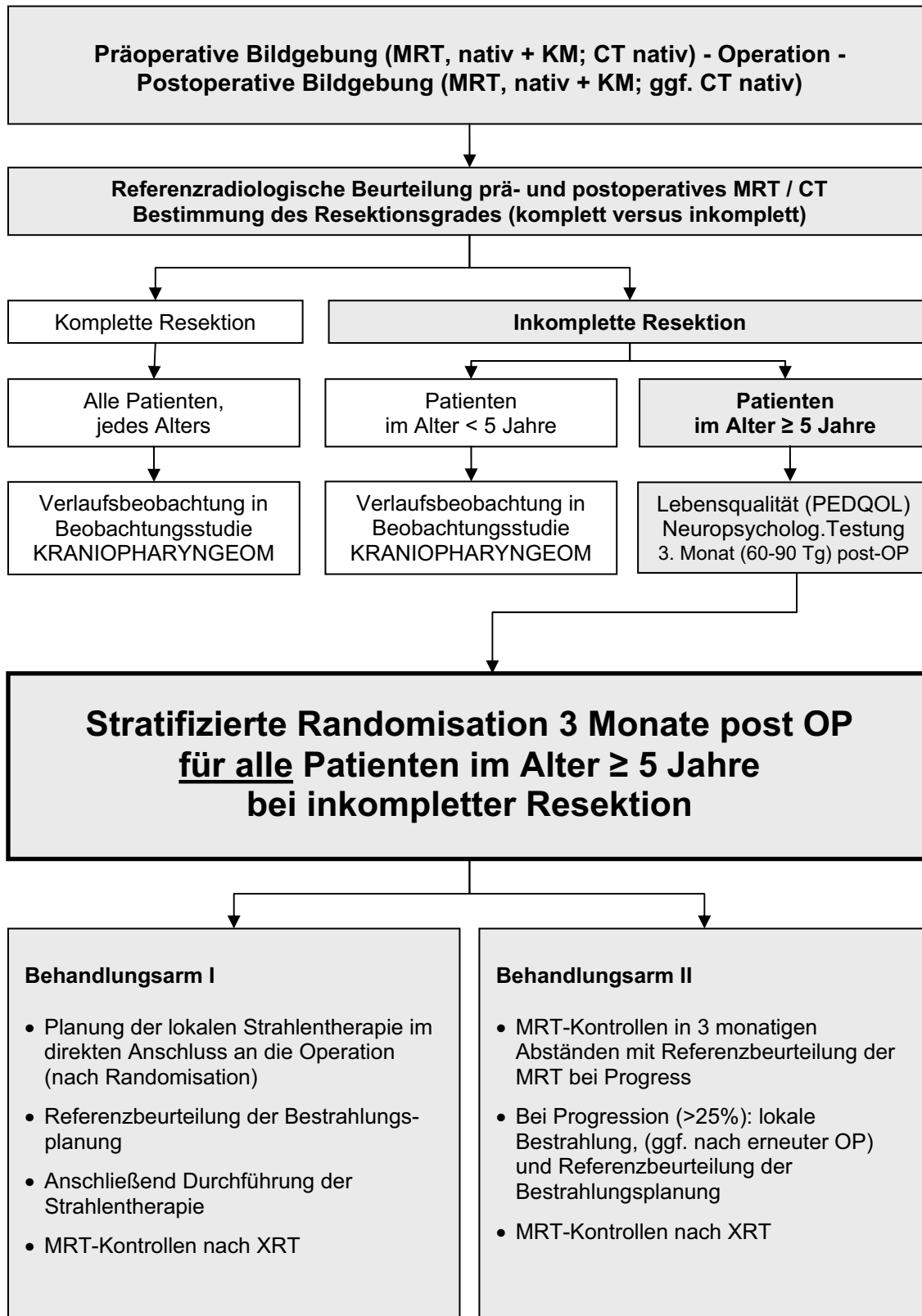
Nach ca. 6 Jahren Studienlaufzeit ergeben sich folgende mögliche Szenarien:

- Falls ein Therapieeffekt bereits in der ZA gezeigt werden kann, wird die Rekrutierung bei ZA (d.h. 5,5 Jahre nach Studienbeginn) beendet. Beginn der EA nach ca. 7 Jahren nach Studienbeginn, Dauer der EA: ca. ½ Jahr. **Studienende 7,5 Jahre nach Studienbeginn.**
- Falls die ZA keinen oder einen sehr kleinen Therapieeffekt ergibt, wird die Studie bei ZA gestoppt. (frühestes **Studienende/EA ca. 6 Jahre nach Studienbeginn**)
- Falls die ZA einen moderaten Therapieeffekt ergibt, wird die Rekrutierungszeit nach ZA um ca. 4 Jahre (maximal 6,5 Jahre) verlängert (Gesamtrekrutierung: von Jahr 0 bis Jahr 10 (maximal Jahr 12,5). Es würde sich dann noch eine Follow-up Zeit von 3 Jahren anschließen. **Studienende 13 Jahre (maximal 15,5 Jahre) nach Studienbeginn.**

Änderungen und Fortschritte im Bereich der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung, die in Anbetracht der langen Laufzeiten der Studie nicht auszuschließen sind, haben keinen Einfluss auf die Endauswertung, da sich Änderungen hinsichtlich der Behandlungsmodalitäten im Rahmen der Randomisation in beiden Therapiearmen gleich auswirken.



Flussschema zum Studiendesign KRANIOPHARYNGEOM 2007



INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	12
2.	Hintergrund	13
2.1	Embryologie	13
2.2	Pathologie	13
2.3	Epidemiologie.....	13
2.4	Anatomische Lokalisation	14
2.5	Klinische Symptomatik.....	14
2.6	Bildgebende Diagnostik	14
2.7	Natürlicher Verlauf	15
2.8	Behandlungsstrategien	15
2.8.1	Behandlungsstrategien bei Hydrocephalus	15
2.8.2	Zystenkatheter	15
2.8.3	Operativer Zugangsweg.....	16
2.8.4	Operative Techniken.....	16
2.8.5	Intendierte komplette operative Resektion	16
2.8.6	Geplante begrenzte Resektion (Biopsie, inkomplette Resektion)	16
2.8.7	Kontroverse: Komplette Operation versus inkompletter Resektion + Bestrahlung	17
2.8.8	Therapiestrategien nach inkompletter Resektion	17
2.8.9	Behandlungsstrategien bei Tumorrezidiv	18
2.9.	Strahlentherapie.....	19
2.9.1	Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT).....	21
2.9.2	Stereotaktische Gamma-Radiotherapie (y-knife).....	21
2.9.3	Intrakavitäre Beta-Bestrahlung zystischer Kraniopharyngeome.....	21
2.9.4	Protonenbestrahlung.....	21
2.10	Chemotherapie	22
2.10.1	Lokale Applikation sklerosierender Substanzen	22
2.11	Endokrinologie	23
2.11.1	Hormonelle Ausfälle.....	23
2.11.2	Wachstum	23
2.11.3	Pubertätsentwicklung.....	23
2.11.4	Sekundäre / tertiäre Hypothyreose	24
2.11.5	Diabetes insipidus neurohormonalis (DI).....	24
2.11.6	Hypocortisolismus	24
2.11.7	Adipositas und Essstörungen	24
2.11.8	Magenband – Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)	25
2.11.9	Medikamentöse Therapieansätze bei hypothalamischer Adipositas.....	25
2.11.10	Sympathikotonus – Katecholaminmetabolite im Urin	25
2.11.11	Amphetamine.....	26
2.11.12	Somatostatinanaloga (Octreotide®)	26
2.11.13	Melatonin.....	27
2.11.14	Modafinil bei sekundärer Narkolepsie.....	27
2.11.15	Sibutramin (Reductil®).....	27
2.11.16	Orlistat (Xenical®).....	27
2.11.17	Rimonabant (Acomplia®).....	28
2.11.18	DHEAS.....	28
2.11.19	Knochendichte - Osteoporose	29
2.12	Ophthalmologische Befunde.....	29
2.13	Neuropsychologische Defizienzen.....	30
2.14	Lebensqualität	31
2.15	Überlebensraten	32
2.16	Perioperative Letalität	32
2.17	Spätmortalität.....	32
2.18	Spätfolgen – Strahlentherapie	32

3.	Konzept der Folgestudie KRANIOPHARYNGEOM 2007	33
3.1	Hintergrund.....	33
3.2	Studienziele.....	36
3.3	Patientenaufnahme	37
3.4	Statistische Methoden und Design der randomisierten Studie	38
3.4.1	Design der randomisierten Studie.....	38
3.4.2	Zielgrößen	38
3.4.3	Fragestellungen.....	41
3.4.4	Statistische Auswertung.....	43
3.4.5	Zwischenanalysen und Endanalysen.....	44
3.4.6	Fallzahlplanung	45
3.4.7	Abbruch der randomisierten Studie aus Sicherheitsgründen	47
3.5	Design und statistische Methoden der nicht-randomisierten Beobachtungsstudie	47
3.5.1	Studienleitung und Studienüberwachung	49
3.5.2	Dokumentation	50
4.	Diagnostik bei Primärdiagnose	52
4.1	Obligate Diagnostik bei Primärdiagnose	52
4.2	Fakultative Diagnostik bei Primärdiagnose	52
4.3	Anamnese	52
4.4	Klinischer Befund / Anthropometrische Daten	52
4.5	Präoperative neuroradiologische Bildgebung	53
4.6	Präoperative ophthalmologische Diagnostik.....	54
4.7	Präoperative neuropsychologische Untersuchungen	54
4.8	Präoperative Labordiagnostik	54
4.8.1	Präoperative endokrinologische Diagnostik.....	55
5.	Postoperative Diagnostik	57
5.1	Übersicht zur obligaten Verlaufsdiagnostik.....	57
5.2	Labordiagnostik.....	57
5.3	Neuroradiologische Verlaufskontrollen	57
5.4	Ophthalmologische Verlaufskontrollen.....	58
5.5	Anthropometrische Verlaufskontrollen	58
5.6.	Funktionelle Kapazität.....	58
5.7	Neuropsychologisches Instrumentarium – Verlaufskontrollen.....	58
5.8	Prüfinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HIT-Leben)	61
5.9	Messung der Körperzusammensetzung (DEXA)	63
5.10.	Endokrinologische Verlaufsdiagnostik	64
6.	Pathologie	66
7.	Therapie	67
7.1	Neurochirurgische Therapie.....	68
7.2	Strahlentherapie des Kraniopharyngeoms.....	67
7.2.1	Strahlentherapeutischer Behandlungsplan bei Rezidiv	68
7.3	Therapie bei Rezidiv oder Progression eines Tumorrestes nach inkompletter Resektion	70
7.4	Definitionen der Resektion und des Tumorresponse nach Strahlentherapie	71
7.5	Medikamentöse Therapie.....	73
7.5.1	Diabetes insipidus centralis.....	73
7.5.2	Hypocortisolismus	75
7.5.3	Hypothyreose	75
7.5.4	Wachstumshormonmangel	75
7.5.5	Hypogonadotroper Hypogonadismus.....	76
8.	Langzeitbeobachtung	77
8.1	Nachsorgeprogramm KRANIOPHARYNGEOM 2007	78
8.2	Rehabilitation.....	79
8.3	Adressen von Patientenselbsthilfegruppen / Rehabilitationsstellen	80
9.	Befürwortung durch eine Ethikkommission und das Bundesamt für Strahlenschutz	81
9.1	Befürwortung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)	81
9.2	Votum der zuständigen Ethikkommission Würzburg vom 24.07.2006	82
9.3	Stellungnahme bzw. Genehmigung von Seiten des Bundesamtes für Strahlenschutz.....	83

Anhang	86
10. Literatur	86
11. Aufklärungsbögen für Erziehungsberechtigte und Patienten	95
Aufklärung zur Randomisation für Erziehungsberechtigte und Patienten > 14 Jahre	97
Aufklärungsbogen zur Randomisation für Patienten 7-13 Jahre	100
Aufklärungsbogen zur Pilotstudie Hypophysenadenome, Meningeome und Xanthogranulome.....	102
Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	103
Einverständniserklärung zur Erfassung von Hypophysenadenomen, Meningeomen, Xanthogranulomen und zystischen Tumoren	104
Aufklärungsbogen für Patienten / Eltern zur Endokrinologie	106
12. Wissenschaftliche Begleituntersuchung	108
12.1 Epigenetische Regulationsstörungen in der Entstehung von Kraniopharyngeomen	108
12.2 Tumorsuppressor- und Onkogene bei Kraniopharyngeom.....	109
12.3 Angiogenetisches Profil.....	110
12.4 Aktivierung des WNT-Signalweges in Kraniopharyngeomen und klinische Bedeutung.....	111
Tumorbank – Einsendebogen	112
Kurzanleitung zur Materialasservierung.....	113
Anleitung zur Asservierung von Tumormaterial	114
13. Checklisten	117
13.1 Checkliste: Präoperative Diagnostik	117
13.2 Checkliste: Postoperative Diagnostik.....	118
14. Testanleitungen	119
Releasinghormontests zur Prüfung der hypothalamisch-hypophysären Achsen	120
Clonidin-Test	121
Desmopressin / DDAVP – Test.....	122
Arginin-Infusions-Test	122
Oraler Glucosetoleranztest	124
15. Liste der Studienkommissionsmitglieder	125
16. Prüfvereinbarung	127
17. Normalwerte für den Body-Mass-Index (BMI)	128
18. Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH)	129
19. Glossar	135
Kurzgefasste Leitlinie Kraniopharyngeom (Zuckschwerdt Verlag, 2006)	138
Sonderdruck: Klin Päd 218:315-320 (Thieme Verlag, 2006).....	143
Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft	149
Stichwortverzeichnis	150
20. Datenerhebungsbögen (Formblätter 0 – 13)	
Meldebogen	153
Ersterhebung - Deckblatt (Formblatt 0).....	155
Daten bei Diagnose (Formblatt 1).....	156
Operatives Vorgehen (Formblatt 2)	157
Radiotherapie - Therapietechnik (Formblatt 3)	158
Begleitschein Referenzradiologie (Formblatt 4).....	159
Verlaufsdokumentation I (Formblatt 5)	160
Verlaufsdokumentation II (Formblatt 6).....	161
Radiologische Referenzbeurteilung (Formblatt 7)	162
Randomisierungsabfrage (Formblatt 8)	163
Randomisierungsbestätigung (Formblatt 9).....	164
Radiotherapie – Akute Toxizität (Formblatt 10)	165
Radiotherapie – Akute Morbidität (Formblatt 11).....	166
Radiotherapie – Spätfolgen (Formblatt 12).....	167
Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Formblatt 13).....	168

1. Einleitung

Kraniopharyngeome sind dysontogenetische Mittellinientumoren, d.h. im eigentlichen Sinne Fehlbildungen aus der Rathke'schen Tasche bzw. dem Canalis (ductus) craniopharyngeus mit raumforderndem Tumorcharakter. Sie sind überwiegend zystisch weniger oft überwiegend solide. Morphologisch besitzen sie keine Malignitätszeichen. Im Kindes- und Jugendalter überwiegt der adamantinöse, im Erwachsenenalter der papillöse histologische Typ. Mischtypen kommen vor. Kranioopharyngeome sind zur Hälfte supra- bzw. supra- und intrasellär lokalisiert. Auffällig werden die Patienten durch neurologische oder durch Hirndruckzeichen, häufiger aber durch endokrinologische (Wachstumshormonmangel, Diabetes insipidus centralis, Hypogonadismus, Adipositas) und / oder ophthalmologische Zeichen (bitemporale Hemianopsie). Die Verdachtsdiagnose wird durch bildgebende Kriterien des Kranioopharyngeoms erhärtet und histologisch gesichert.

Die Entscheidung über die Behandlungsstrategie (primäre Absicht der kompletten Resektion, inkompletten Resektion, Zystenentlastung, Bestrahlungstherapie), den operativen Zugangsweg und den intraoperativ realisierbaren Resektionsgrad obliegt einem erfahrenen multidisziplinären Team aus Neurochirurgen, Neuroradiologen und Strahlentherapeuten.

Das individualisierte Vorgehen ist vor allem deswegen gerechtfertigt, weil die Prognose der Patienten vor dem Hintergrund der Spätkomplikationen zu sehen ist. Endokrine Ausfälle, hormonelle Substitutionstherapie, hypothalamisch bedingte Essstörungen mit extremer Adipositas, Sehbeeinträchtigung und neurologische und neuropsychiatrische Ausfälle prägen die postoperative Morbidität und Lebensqualität der Kranioopharyngeompatienten (Gutjahr 1999).

Prospektive, randomisierte Untersuchungen zum Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien auf die Prognose von Patienten mit Kranioopharyngeom existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bislang nicht. Insofern ist die heftige Kontroverse zwischen den Verfechtern einer primär radikalen Operationsstrategie und den Befürwortern einer Biopsie mit nachfolgender Strahlentherapie bisher nicht entschieden.

Die vorliegende Untersuchung versteht sich als prospektive, multizentrische Studie, die die Prognose von Kranioopharyngeompatienten nach unterschiedlichen, derzeit praktizierten Therapiestrategien evaluiert. Die Datenerhebung erfolgt standardisiert und einheitlich für die Hirntumorggruppen der SIOP. Die internationale Standardisierung der Datenerfassung hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Kranioopharyngeom verfolgt das Ziel, in internationaler Kooperation die Fallzahlen und somit auch Erfolgsaussichten gemeinsamer Datenauswertungen im Rahmen der SIOP zu ermöglichen. Primäres Ziel der Studie ist es, einen Qualitätsstandard zu ermitteln und Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieformen hinsichtlich ihrer Effektivität und Auswirkung auf die Lebensqualität der so behandelten Patienten zu untersuchen. Für die Untergruppe der Patienten (≥ 5 Jahre), deren Tumor primär inkomplett reseziert wurde, wird postoperativ eine stratifizierte Randomisation in zwei Arme hinsichtlich des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie durchgeführt. Das Stratifizierungskriterium ist die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich der PEDQOL-Domäne „Physische Funktion“: ≤ 56 vs > 56 . Durch Randomisation soll anhand der Veränderung der Lebensqualität (PEDQOL) im Zeitraum zwischen Randomisation (drei Monate postoperativ) und 3 Jahren nach Randomisation untersucht werden, ob eine direkte postoperative Strahlentherapie der Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Progression des Tumorstages überlegen ist. Als Nebenzielgrößen werden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 sollen Therapieempfehlungen erarbeitet werden.

2. Hintergrund

2.1 Embryologie

Albrecht von Haller berichtete 1766 erstmals von einer intracraniellen Drüse in einer Knochenrinne im Bereich der anterioren Schädelbasis mit klar umschriebenem Vorder- und Hinterteil. Thomas von Sommering benannte diese Struktur 1778 erstmals als Hypophysis cerebri. Mihalkovic postulierte bereits 1875, dass ein ektodermales Divertikel des Stomadeum eine embryonale Vorläuferstruktur der Hypophyse darstellt. Diese Beobachtung wurde 1938 von Rathke bestätigt. Seither wird die zystische aus dem Divertikulum sich ableitende Struktur als Rathke'sche Tasche bezeichnet.

Kraniopharyngeome nehmen ihren Ausgang von ektodermalen Überresten der Rathke'schen Tasche. Die Rathke'sche Tasche bildet sich aus einer Einstülpung des primitiven Stomatodeum. Kranioopharyngeome sind lokalisiert entlang dieser anatomischen Lokalisation. Eine andere Hypothese besagt, dass Kranioopharyngeome aus residualen Epithelverbänden der Adenohypophyse und des anterioren Infundibulums entstehen (Carmel 1989; Miller 1994).

2.2 Pathologie

Histologisch unterschieden werden: Kranioopharyngeome vom adamantinösen Typ, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten und gekennzeichnet sind durch häufige Zystenbildung. Kranioopharyngeome vom papillären Typ, die meist im Erwachsenenalter angetroffen werden und selten mit Verkalkungen einhergehen, weisen häufiger solide als zystische Anteile auf. Mischtypen kommen vor. Der Zysteninhalt von Kranioopharyngeomen des adamantinösen Typs besteht aus einer cholesterinreichen, braun-gelben, öligen Flüssigkeit, mit z.T. festen Bestandteilen. Die Zystenflüssigkeit beim papillären Typ weist keine ölige Komponente auf (Weiner 1994; Miller 1994).

Kranioopharyngeome sind langsam wachsende Tumoren (Proliferationsindex <1%). Das angrenzende gesunde Hirngewebe reagiert häufig mit einer ausgeprägten Gliose, bestehend aus Rosenthal-Fasern, die makroskopisch als Pseudokapsel imponieren. Insbesondere das Kranioopharyngeom vom adamantinösen Typ zeigt trotz umgebender Gliose häufig Tumorausläufer im angrenzenden Hirngewebe, die sich einer op-mikroskopisch kompletten Resektion entziehen. Der histologische Nachweis einer kompletten Resektion korreliert nicht mit der Rezidivrate (Weiner 1994; Miller 1994).

Immunhistochemisch lassen sich vornehmlich hochmolekulare Keratine im adamantinösen und niedrigmolekulare Keratine im papillären Typ nachweisen. Die Bedeutung von exprimierten P-Glykoprotein, Somatostatin- und Östrogenrezeptoren ist unklar.

In Einzelfällen wurden verschiedene chromosomale Auffälligkeiten (Chromosom 2 und 12) im Kranioopharyngeomgewebe nachgewiesen. Eine genetische Disposition für das Kranioopharyngeom ist bislang nicht nachgewiesen.

Differentialdiagnostisch muss das selläre Xanthogranulom in Betracht gezogen werden. Das Xanthogranulom bietet eine Histologie aus Cholesterinkristallen, Makrophagen (Xanthomzellen), einer chronisch-zellulären entzündlichen Reaktion, nekrotischen Anteilen und Hämosiderinablagerungen. Dieses histologische Bild wurde als Resultat einer Degeneration innerhalb eines adamantinösen Kranioopharyngeoms interpretiert. Neuere pathologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Xanthogranulom eine eigene histologische Entität mit vornehmlichem intrasellärem Auftreten im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter darstellt. Die günstigere Prognose erklärt sich durch die vornehmlich intraselläre Tumorkonlokalisierung, das kleinere Tumolvolumen und eine bessere operative Resektabilität. Nicht-adamantinöse Epithelanteile und fokale tubuläre Strukturen finden sich histologisch fokal, wobei typische adamantinöse Epithelstrukturen in der Regel beim Xanthogranulom fehlen oder mit einem prozentualen Anteil unter 10% angetroffen werden.

2.3 Epidemiologie

Das Kranioopharyngeom ist der häufigste nicht-gliale intracranielle Tumor im Kindesalter mit einer Inzidenz von $0,5 - 2 / 10^6 / J$, wobei 30 bis 50% der Fälle im Kindes- und Jugendalter manifest werden. Es repräsentiert 1,2 bis 4 % aller intracranieller Tumoren im Kindesalter. Die Inzidenz zeigt altersbezogen eine zweigipflige Verteilung mit Peaks im Kindes- (5. bis 10. Lebensjahr) und Erwachsenenalter (50. bis 75. Lebensjahr) (Sanford 1991). Am Deutschen Kinderkrebsregister werden – entsprechend internationalen Richtlinien (Kramarova 1996) – Kranioopharyngeome systematisch erfasst. Hierbei ist allerdings, wie bei den nicht-chemotherapierten Hirntumoren allgemein, und damit speziell auch beim Kranioopharyngeom, der Vollständigkeitsgrad der Erfassung noch nicht zufrieden stellend hoch, um valide Inzidenzen berechnen zu können. Im Rahmen der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 soll es gelingen, die Vollständigkeit bei der Erfassung der Kranioopharyngeome deutlich zu erhöhen. Im Zeitraum von 1980 bis 2001 wurden 385 Patienten

erfasst, die an einem Kraniopharyngeom im Alter unter 18 Jahren erkrankten. Davon waren 345 Patienten bei Diagnose jünger als 15 Jahre. Bezogen auf die Gruppe der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 15 Jahre alten Patienten (Geschlechterverhältnis 1 : 1) lag das Alter bei Diagnosestellung im Median bei 8 3/12 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechneten sich auf 93% nach 3 Jahren Nachbeobachtung, 91% nach 5 Jahren und 87% nach 10 Jahren Nachbeobachtung. Patienten, die in den 80er Jahren erkrankten, hatten eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0.05$) als Patienten, die in den 90er Jahren diagnostiziert wurden (5 Jahre-Überlebens-Wahrscheinlichkeit: 88% versus 96%) (Müller 2001).

2.4 Anatomische Lokalisation

Die häufigste Lokalisation ist suprasellär mit intrasellärem Anteil. In ca. 20% der Fälle lokalisiert sich das Kraniopharyngeom ausschließlich suprasellär, in ca. 5% der Fälle ausschließlich intrasellär (Harwood Nash 1994). Eine Tumorausdehnung in die vordere Schädelgrube wird in 30% angetroffen, während 23% der Fälle in der mittleren Schädelgrube sich ausdehnen. Seltene ektope Lokalisationen sind Os sphenoidale, Pharynx und Kleinhirnbrückenwinkel. Kraniopharyngeome vom papillären histologischen Typ bieten häufig ein Wachstum im 3. Ventrikel (Weiner 1994). In 20% der Fälle mit retroclivaler Ausdehnung wird diese durch solide Tumoranteile mitverursacht.

2.5 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild bei Erstdiagnose wird häufig von unspezifischen Zeichen und Symptomen gesteigerten intrakraniellen Drucks (Kopfschmerzen, morgendliches Nüchternbrechen) dominiert. Weitere klinische Leitsymptome des Kraniopharyngeoms sind Sehstörungen (62-84% der Fälle, häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern), endokrine Ausfälle (52-87% der Fälle, häufiger bei Kindern, häufiger assoziiert mit dem papillären histologischen Typ). Endokrine Ausfälle betreffen die hypothalamisch-hypophysären Achsen für Wachstumshormon (75%), Gonadotropine (40%), ACTH (25%) und TSH (25%). Ein Diabetes insipidus centralis besteht präoperativ bei 17% der betroffenen Kinder und 30% der Erwachsenen (Sklar 1994).

Im Rahmen der retrospektiven Studie HIT-Endo wurden die Krankenakten von 311 Kraniopharyngeompatienten hinsichtlich Symptomatik bei Erstdiagnose und Anamnesedauer ausgewertet. Erstsymptome und die jeweilige Anamnesedauer (Monate) bis zur Diagnose waren Kopfschmerzen (52%; mediane Anamnesedauer 24 Mo [Range: 0.5-96]), Sehstörungen (18%; 6 Mo [1-48]), Wachstumsstörungen (15%; 33 Mo [12-96]), Vigilanzbeeinträchtigungen (8%; 2 Mo [0.1-6]), Polyurie / Polydypsie im Rahmen eines Diabetes insipidus neurohormonalis (5%; 26 Mo [12-48]) und Gewichtszunahme (5%; 24 Mo [24-48]). Die Gesamtanamnesedauer der 311 Patienten lag im Median bei 12 Monaten (Range: 0.5 – 96 Monate). Die lange Anamnesedauer hinsichtlich bestehender Wachstumsstörungen konnte in einer Auswertung der Daten aus Vorsorgeuntersuchungen von 90 Kraniopharyngeompatienten bestätigt werden. Bereits ab der U6 (10.-12. Lebensmonat) war eine bleibende Einschränkung der Wachstumsrate der Patienten nachweisbar (Müller 2004). Eine Korrelation zwischen der Anamnesedauer und der funktionellen Kapazität (Fertigkeiten-Skala Münster-Heidelberg [FMH]) bei letzter Wiedervorstellung als Parameter zur Lebensqualität erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Kombination der Leitsymptome: Kopfschmerzen, Sehstörung, Wachstumsstörung und Polydypsie/Polyurie sollte den Verdacht auf ein Kraniopharyngeom nahe legen.

2.6 Bildgebende Diagnostik

Sowohl in der Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomographie (MRT) sind Kraniopharyngeome als meist zystische Tumoren der intra- und/oder perisellären Region darzustellen. Die CT kann Verkalkungen, die in nahezu 100 % der Tumoren vorliegen, besser detektieren. In der MRT haben Kraniopharyngeome abhängig vom Eiweißgehalt der Zysten eine höchst variable Signalintensität. Die Zysten sind am häufigsten in der T1-Wichtung hypointens und in der T2-Wichtung hyperintens. Solide Tumoranteile und Zystenmembranen sind im T1-Bild isointens mit häufig leicht heterogener Struktur. Wenn der Eiweißgehalt der Zysten hoch ist oder Blutabbauprodukte vorliegen, ist der Zysteninhalt im T1-Bild hyperintens. Nach Gadolinium-Gabe kommt es zu einem ringförmigen Enhancement der Zystenkapsel und einem meist inhomogenen, kräftigen Enhancement der solide Tumoranteil (Harwood Nash 1994). Die häufigste Lokalisation ist suprasellär mit intrasellärem Anteil.

In circa 20% der Fälle lokalisiert sich das Kraniopharyngeom ausschließlich suprasellär, in circa 5% der Fälle ausschließlich intrasellär. Das Kraniopharyngeom vom papillären Typ zeichnet sich durch meist fehlende Verkalkungen und eine im Vergleich zum adamantinösen Typ homogenere Struktur in der Bildgebung aus (Crotty 1995; Miller 1994).

Die Kombination von soliden, zystischen und verkalkten Tumoranteilen weist dabei auf die Artdiagnose des Tumors hin, wobei andere, seltene raumfordernde Prozesse der Sellaregion, wie z.B. Zysten der Rathke'schen Tasche, nekrotisierende Hypophysenadenome, Aneurysmata, Gliome, Kolloidzysten oder Granulosazelltumoren in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden müssen. In der Abgrenzung von zystisch degenerierten Hypophysenadenomen ist die Beurteilung einer Erkennbarkeit der Hypophyse wichtig. Ist die Hypophyse abgrenzbar, so spricht dies immer gegen ein Adenom (Warmuth-Metz 2004).

Differentialdiagnose in der Bildgebung des Kraniopharyngeoms

Hypophysenadenome Gliome des Hypothalamus und der Sehbahn Zysten der Rathke Tasche Epidermoidtumoren Germinome	Langerhanszellhistiozytose Thrombosierte Aneurysmata Arachnoidalzysten Entzündliche Veränderungen Kolloidzysten des 3. Ventrikels
--	---

2.7 Natürlicher Verlauf

Kraniopharyngeome bestehen histologisch aus differenziertem Gewebe niedrig-gradiger Malignität. Im Kindesalter werden die Hirntumoren aller WHO-Grade zu den Malignomen gerechnet, da auch histologisch „benigne“ erscheinende Tumoren klinisch einen bösartigen Verlauf nehmen können. Für das Kraniopharyngeom trifft das in besonderer Weise zu, da der klinische Verlauf der Erkrankung durch die Lokalisation des Tumors in Nähe zu hypothalamisch-hypophysären Strukturen sowie zum Nervus Optikus und dem Chiasma optikum und die Fähigkeit des Kraniopharyngeoms, umgebendes normales Gewebe zu infiltrieren, gekennzeichnet ist. Ohne Therapie ist somit die Prognose als infaust einzuschätzen.

2.8. Behandlungsstrategien

2.8.1 Behandlungsstrategien bei Hydrocephalus

Aufgrund einer tumorbedingten Liquorzirkulationsstörung liegt häufig präoperativ ein Hydrocephalus internus unterschiedlichen Ausmaßes vor. Durch präoperative Dexamethasontherapie lässt sich häufig die Hirndrucksymptomatik lindern. Die perioperative Dexamethasontherapie ist indiziert zur Hirnödemprophylaxe und zur hormonellen Substitution bei drohendem postoperativen Hypocortisolismus. Die präoperative Implantation eines permanenten Liquorshunts wird kontrovers diskutiert. Von einer schlechteren Prognose der so behandelten Patienten wird berichtet (Goel 1995). Bei tumorbedingter Liquorzirkulationsstörung ist die Tumorresektion die Therapie der ersten Wahl zur Wiederherstellung der freien Liquorpassage.

2.8.2 Zysten Katheter

Die Implantation eines Zysten Katheters / Reservoirs hat ihre Bedeutung als passagere Maßnahme zur Zystenvolumenreduktion, die bei Kindern einen Aufschub von strahlentherapeutischen oder operativen Maßnahmen ermöglicht. Insbesondere bei Patienten mit großen raumfordernden Zysten und präoperativ deutlich eingeschränktem Visus wird ein zweizeitiges Vorgehen mit Zystendrainage und Druckentlastung zur Visusverbesserung und anschließender Resektion diskutiert (Pierre-Kahn 1994). Allerdings betonen die Autoren auch, dass das zweizeitige Vorgehen und insbesondere die operative Zystendrainage ein ebenfalls nicht unbeträchtliches Risiko hinsichtlich einer Visusverschlechterung darstellen.

2.8.3 Operativer Zugangsweg

Der operative Zugangsweg wird im Wesentlichen von der Lokalisation und Ausdehnung des Kraniopharyngeoms bestimmt. Ein Standardweg für den operativen Zugang ist die rechts frontotemporale Kraniotomie, die einen guten anatomischen Überblick über die sellären und perisellären Strukturen ermöglicht. Kraniopharyngeome infradiaphragmatischer, intrasellärer Lokalisation können erfolgreich über einen transssphenoidalen Zugangsweg reseziert werden. Kleine und vornehmlich zystische Tumoren lassen sich über diesen Zugangsweg am besten resezieren (Einhaus 1999). Fahlbusch et al. berichten von einer geringeren Inzidenz endokriner Defizite nach Kraniopharyngeom-Resektion über einen transssphenoidalen Zugangsweg (Fahlbusch 1999). Eine postoperative Rhinoliqorrhoe tritt in 13% der Fälle nach transssphenoidalem Zugangsweg auf (Laws 1994) und sistiert häufig unter Druckentlastung über eine lumbale Liquordrainage. Unabhängig vom operativen Zugangsweg tritt eine Rhinoliqorrhoe in 4% auf, wenn das Tuberkulum sellae reseziert wurde (Hoffman 1992).

2.8.4 Operative Techniken

Das operative Vorgehen wird von schrittweiser Dekompression im Wechsel mit Dissektion entlang einer meist pseudokapsulären-arachnoidalen Grenzzone geprägt. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Kontakt zu Gefäßen (Aa. carotis, cerebri media, cerebri anterior), dem Chiasma, den N. optici und dem Hypothalamus. Moderne operative Hilfsmittel wie Laser oder Ultraschall-Aspirator stoßen bei der Kraniopharyngeom-Resektion häufig an ihre Grenzen, so dass der Operateur unter möglichst optimaler Sicht darauf angewiesen ist, mit mikrochirurgischem Instrumentarium Schritt für Schritt Tumormaterial zu entfernen.

Die operative Strategie ist hinsichtlich des intendierten Resektionsgrades in der Literatur umstritten. Die geplante komplette Resektion wird wegen operativ verursachter, vorwiegend hypothalamisch bedingter Folgeerkrankungen und der hohen Rezidivrate trotz kompletter Resektionen (10-20%) in vielen Arbeiten kritisch bewertet (Rajan 1993).

Eine inkomplette Resektion mit anschließender Strahlentherapie hat im Falle eines Rezidivs für eine Reoperation aufgrund von Vernarbungsprozessen eine schlechtere Ausgangssituation als eine Rezidivoperation nach alleiniger Voroperation. Prospektive Untersuchungen zur Prognose der Patienten in Abhängigkeit von der gewählten Therapiestrategie liegen bislang nicht vor, erscheinen aber in Anbetracht der genannten Kontroverse dringend notwendig. Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 gibt insofern keine operative Behandlungsstrategie vor, sondern evaluiert die Prognose der Patienten in Abhängigkeit von den jeweils individuell getroffenen Therapieentscheidungen. Aufgrund der Ergebnisse der Studie Kraniopharyngeom 2000 und HIT Endo wird allerdings von einem radikalen operativen Vorgehen bei Vorliegen einer hypothalamischen Beteiligung des Kraniopharyngeoms abgeraten.

2.8.5 Intendierte komplette Resektion

Die Operation steht im Mittelpunkt des Therapiemanagements. Die abwartende Haltung nach kompletter Resektion wird weltweit als Standard akzeptiert (Thompson 2005). Radikalchirurgische Eingriffe werden häufig jedoch von unvertretbaren Therapiefolgen begleitet, so dass nicht selten ein weniger aggressives chirurgisches Vorgehen gewählt wird, bei dem postoperativ Resttumor belassen wird, von dem nicht selten ein frühes Rezidiv ausgeht. Vor diesem Hintergrund wird häufig eine postoperative Bestrahlung durchgeführt.

Der Versuch einer OP-mikroskopisch kompletten Resektion unter Wahrung der funktionellen Integrität des angrenzenden Hirngewebes stellt die Therapie der ersten Wahl bei günstiger Lokalisation dar. Bei ungünstiger Lokalisation wird diese Therapieoption kontrovers diskutiert und ist gegen eine geplante begrenzte Resektion (Biopsie, inkomplette Resektion) mit anschließender Strahlentherapie abzuwägen. Die letzte Entscheidung über die mögliche komplette Resektion wird intraoperativ vom Operateur getroffen.

2.8.6 Geplante begrenzte Resektion (Biopsie, inkomplette Resektion)

Eine Literaturübersicht zeigt, dass die inkomplette Tumorsektion mit nachfolgender Strahlentherapie in 80% der Fälle eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Die 10 Jahre Überlebensrate beträgt 77%. Drei Autoren berichten von einer 66% Überlebensrate nach 20 Jahren Nachbeobachtung (Becker 1999). In der größten Serie berichten Rajan und Mitarbeiter (1993) von 173 Kraniopharyngeompatienten (davon 77 Kinder unter 16 Jahren) mit einem rezidivfreien Überleben von 83% nach 10 Jahren und 79% nach 20 Jahren. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Angaben der Literatur zu lokaler

Tumorkontrolle, rezidivfreiem Überleben und Überlebensrate von komplett operierten Patienten mit Kraniopharyngeom (Becker 1999; Rajan 1993; Fahlbusch 1999). Prospektive multizentrische Untersuchungen zu Spätfolgen und Lebensqualität nach begrenzter Resektion und anschließender Strahlenbehandlung im Vergleich mit geplanter kompletter Resektion existieren bislang nicht.

2.8.7 Kontroverse: Komplette versus inkomplette Resektion + Bestrahlung

Die o.g. Diskussion um die Behandlungsstrategie des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jungendalter wird heftig geführt und bleibt aufgrund der publizierten Daten kontrovers. Nach inkompletter Resektion erleiden 71% der Patienten eine Progression des Tumorrestes. Die Rezidivrate nach op-mikroskopisch kompletter Resektion wird mit 0-20% angegeben. Die Progressionsrate nach inkompletter Resektion und nachfolgender Bestrahlung liegt bei 21% (Einhaus 1999; Becker 1999).

Diese Ergebnisse suggerieren, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiestrategien hinsichtlich der Tumorkontrolle besteht. In die Kontroverse müssen aber die Spätfolgen und Lebensqualität der behandelten Patienten einbezogen werden. Prospektive multizentrische Untersuchungen hierzu liegen bislang nicht vor.

Ein Nachuntersuchung von 139 Kindern mit Kraniopharyngeom, die op-mikroskopisch komplett operiert wurden, ergab, dass die Lebensqualität der Patienten signifikant von der Erfahrung des operierenden Neurochirurgen abhing. Wenn ein Neurochirurg operierte, der zwei oder mehr Kraniopharyngeome pro Jahre resezierte, hatten die Patienten eine postoperative Lebensqualität, die in 87% der Fälle als gut eingestuft wurde. Hatte der Operateur weniger als zwei Kraniopharyngeome pro Jahr reseziert, wurde die Lebensqualität der von ihm operierten Kraniopharyngeompatienten nur in 52% der Fälle als gut klassifiziert. Die Lebensqualität von inkomplett operierten und bestrahlten Patienten wurde in 83% der Fälle als gut eingestuft (Sandford 1994).

Eine Hormonsubstitution wurde in 95% der Fälle nach kompletter Resektion notwendig (Becker 1999). 94% der inkomplett resezierten und bestrahlten Patienten bedurften einer postoperativen hormonellen Substitution (Becker 1999). Ein Unterschied bestand dahingehend, dass komplett operierte Patienten frühzeitig nach Operation substitutionsbedürftig wurden, während inkomplett operierte und bestrahlte Patienten hormonelle Defizienzen erst im weiteren Verlauf entwickelten (Einhaus 1999). Unterschiede werden hinsichtlich Gefäßkomplikationen berichtet, die nach komplettem Vorgehen in 8% versus 1–2% bei begrenzter Resektion und nachfolgender Strahlentherapie angegeben werden. Sehverschlechterungen sind bei kompletten Operationen in bis zu 20% der Fälle zu erwarten versus 10% bei inkompletter Resektion mit nachfolgender Strahlenbehandlung. Infektionskomplikationen und postoperative Verschlechterungen wie Krampfanfälle sind bei kompletter Operation im Vergleich zur begrenzten Operation gehäuft. Kognitive Verschlechterungen der Funktionen sind bei kompletten Operationen unter Einbeziehung des Hypothalamus beschrieben und bei den Patientengruppen mit begrenzter Operation und nachfolgender Strahlentherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 – 15 % im älteren Schriftentum angegeben. Radionekrosen sind vereinzelt beschrieben, allerdings mit einer geringen Inzidenz.

2.8.8 Therapiestrategien nach inkompletter Resektion

In einer Untersuchung (Hoffman 1992) wurde nach op-mikroskopischer Inspektion in 90% der Fälle eine komplette Resektion verzeichnet. Die Rezidivrate von 28.9% in diesem Kollektiv deutet daraufhin, dass der reale Resektionsgrad aufgrund intaroperativer Inspektion nicht immer zuverlässig zu beurteilen ist.

Die Therapiestrategien nach inkompletter Resektion werden kontrovers diskutiert. In der retrospektiven multizentrischen Querschnittsstudie **HIT-ENDO** wurden 306 Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom hinsichtlich Therapie und Langzeitprognose untersucht. Die Gesamtüberlebensraten lagen bei 94±4% für bestrahlte Patienten und bei 93±5% für nicht bestrahlte Patienten. Die prospektive multizentrische Beobachtungsstudie **KRANIOPHARYNGEOM 2000** untersucht die Rezidivraten nach kompletter Resektion und die Progressionsraten nach inkompletter Resektion des Kraniopharyngeoms sowie den Einfluss der Strahlentherapie (XRT) auf Häufigkeit und zeitliches Auftreten von Rezidiven und Tumorprogressionen.

Seit 2001 wurden 101 Kraniopharyngeom-Patienten rekrutiert und prospektiv untersucht (Stand 03/06). Das mediane Alter bei Diagnose lag bei 9.4 Jahren (1-17 Jahre). Mit einem hohen Grad an Vollständigkeit (80-90%) wurden Daten zum neurochirurgischen und strahlentherapeutischen Vorgehen prospektiv erfasst. 24 von 101 Kraniopharyngeom-Patienten wurden nach kompletter oder inkompletter Resektion strahlentherapiert in einem medianen Alter von 11.5 Jahren (4-18 Jahre), im Mittel 10 Monate nach Kraniopharyngeom-Diagnose. Bei allen Patienten erfolgte eine 3d-CT-geplante

XRT. Die mittlere Gesamtdosis lag bei 52.5 Gray (50.4–60 Gy). Eine Zwischenauswertung zur ereignisfreien Überlebenszeit (EFS nach 3 Jahren) ergab hohe Raten an frühen Ereignissen im Sinne von Tumorprogressionen nach inkompletter Resektion (EFS: 0.22 ± 0.09) bzw. Rezidiven nach kompletter Resektion (EFS: 0.60 ± 0.10). Bei 6 von 23 auswertbaren bestrahlten Patienten (25%) fanden sich im Beobachtungszeitraum Tumorprogressionen nach Bestrahlung (EFS: 0.57 ± 0.15).

Wir schlussfolgern, dass Rezidive nach kompletter Resektion bzw. Tumorprogression nach inkompletter Resektion eines Kraniopharyngeoms auch nach Strahlentherapie häufige Ereignisse während der ersten 3 Jahre nach Diagnose darstellen. Regelmäßige Kontrollen der Bildgebung und des klinischen Status insbesondere in den ersten Jahren nach Diagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter sind zu empfehlen. In Anbetracht der hohen Rate an Tumorprogressionen nach inkompletter Resektion, gewinnt die Fragestellung nach dem besten Zeitpunkt einer Strahlentherapie nach inkompletter Resektion eine besondere Bedeutung. Ausgehend von diesem Ergebnis unserer prospektiven Evaluation (KRANIOPHARYNGEOM 2000) wird in vorliegender Untersuchung die randomisierte Fragestellung zum Zeitpunkt der Strahlentherapie nach inkompletter Resektion des Kraniopharyngeoms geprüft.

Prospektive Untersuchungen, inwieweit der Zeitpunkt des Strahlentherapiebeginns bei bestehendem Tumorrest Einfluss auf die Langzeitprognose der Patienten hat, existieren bislang nicht. Moon et al. (2005) untersuchten retrospektiv an einem unizentrischen Kollektiv aus 50 Patienten die Frage, inwieweit die früh-postoperative Strahlentherapie bei Tumorrest die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit und Lebensqualität der inkomplett resezierten Patienten beeinflusst. Die untersuchten Parameter zur Lebensqualität beschränkten sich in dieser Studie allerdings auf ophthalmologische Befunde sowie Daten zur medikamentösen Einstellung des Salz-Wasser-Haushalts unter DDAVP-Medikation. Die Gesamtüberlebensrate und progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit war nicht vom Zeitpunkt der postoperativen Strahlentherapie abhängig. Auch der ophthalmologische Befund und die Einstellung des Diabetes insipidus waren unabhängig vom Zeitpunkt der Strahlentherapie.

2.8.9 Behandlungsstrategien bei Tumorrezidiv

In einer Serie von 25 Patienten mit Kraniopharyngeomrezidiv, behandelt am Royal Marsden Hospital, lag die Gesamtüberlebensrate bei 77%, die progressionsfreie Überlebensrate bei 72%. Der Resektionsgrad bei Rezidivoperation hatte keinen Einfluss auf die Prognose. Die Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie des Rezidivs waren vergleichbar mit den Resultaten nach Operation und Strahlentherapie bei Primärdiagnose (Jose 1992).

Patienten des Chicago Childrens Memorial Hospitals mit Kraniopharyngeomrezidiv boten eine zweite rezidivfreie Überlebensrate von 67% (2 Jahre) bzw. 0% (5 Jahre) nach alleiniger operativer Therapie des Rezidivs. Nach Strahlentherapie des Kraniopharyngeomrezidivs lagen die rezidivfreien Überlebensraten bei 100% (5 Jahre) bzw. 83% (10 Jahre). Die operative Therapie des Rezidivs hatte eine höhere Komplikationsrate (Kalapurakal 2000).

29 Rezidivpatienten des Columbia Presbyterian Hospitals boten nach alleiniger operativer Therapie des Rezidivs rezidivfreie Überlebensraten von 29% (5 Jahre) bzw. 18% (10 Jahre). 10 Patienten, die operiert und anschließend strahlentherapiert wurden, boten rezidivfreie Überlebensraten von 71% (5 Jahre) bzw. 71% (10 Jahre). Die Morbidität und Mortalität war in der Gruppe der ausschließlich operierten Rezidivpatienten erhöht. Drei Patienten verstarben innerhalb der ersten 4 Wochen postoperativ (Sung 1981).

In einer Patientenserie der University of Pennsylvania lag die Tumorkontrollrate nach Operation und Bestrahlung des Kraniopharyngeomrezidivs bei 80% (Weiss 1989).

Eine deutlich eingeschränkte Prognose für Rezidivpatienten fand sich in der Serie des Thomas Jefferson Hospitals: 20 Jahre-Gesamtüberleben: bei Rezidiv 25%; ohne Rezidiv: 78% (Regine 1992). In Anbetracht der o.g. Datenlage und der deutlich besseren progressionsfreien Überlebensrate nach Strahlentherapie des Rezidivs, wird das kombinierte Vorgehen aus operativem und strahlentherapeutischem Vorgehen im Rezidivfall empfohlen.

2.9 Strahlentherapie

Fragestellung und Rationale aus strahlentherapeutischer Sicht

Der Stellenwert der postoperativen Bestrahlung bei Resttumor ist unklar und wird in der klinischen Praxis uneinheitlich gesehen. Teilweise wird eine sofortige postoperative Radiotherapie favorisiert, um etwaigen lebensbeeinträchtigenden klinischen Zuständen, bedingt durch Tumorprogression vorzubeugen (Thompson 2005). Demgegenüber wird auch ein Vorgehen mit abwartender Haltung favorisiert, um die Notwendigkeit einer Strahlentherapie mit dem Ziel hinauszuzögern, radiotherapiebedingte Therapiefolgen zu senken. Unstrittig ist, dass die sofortige postoperative Strahlentherapie die Zeit bis zur Progression signifikant verlängert (Strip 2004). Das Gesamtüberleben wird offenbar hierdurch nicht beeinflusst, so dass die Strahlenbehandlung bei Progression hoch effektiv zu sein scheint (Stripp 2004). Drei neuere Serien verglichen retrospektiv die frühe postoperative Bestrahlung mit dem Einsatz bei Rückfall (Stripp 2004; Tomita 2005 und Moon 2005). (s. Tabelle unten)

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte kein Unterschied festgestellt werden. In der Serie von Moon konnte zwischen sofortiger Bestrahlung und Strahlenbehandlung bei Rückfall kein Unterschied im progressionsfreien Überleben gesehen werden. Die Tumorprogression nach Bestrahlung bei Rezidiv war jedoch mit einem deutlich höheren, negativen Einfluss auf die Lebensqualität verbunden, weswegen die Autoren die sofortige Strahlenbehandlung favorisierten (Moon 2005). Die untersuchten Parameter zur Lebensqualität beschränkten sich in dieser Studie allerdings auf ophthalmologische Befunde sowie Daten zur medikamentösen Einstellung des Salz-Wasser-Haushalts unter DDAVP-Medikation. Die Gesamtüberlebensrate und progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit war nicht vom Zeitpunkt der postoperativen Strahlentherapie abhängig. Auch der ophthalmologische Befund und die Einstellung des Diabetes insipidus waren unabhängig vom Zeitpunkt der Strahlentherapie.

In der Serie von Tomita lagen die rückfallfreien Überlebensraten bei 83 bzw. 70% nach 5 und 10 Jahren. Die korrespondierenden Zahlen für Patienten nach inkompletter Resektion gefolgt von Radiotherapie lagen bei 71 bzw. 36%. Nach inkompletter Resektion ohne Strahlentherapie lag die rückfallfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lediglich bei 9% (statistisch hochsignifikant der sofortigen Bestrahlung unterlegen). Die anschließende Radiotherapie bei Tumorprogression erreichte schließlich identische Gesamtüberlebens- und progressionsfreie Überlebensraten mit 90 bzw. 70%, so dass die Strahlenbehandlung in dieser Serie bei Progression schließlich hoch effektiv war.

Tabelle: Frühe vs. späte Bestrahlung / Überleben bei Kraniopharyngeom

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	früh	bei Rückfall
Sung et al.	1982	10	-	70,9% 10 y OS
Regine et al.	1992	19	78% 20 y OS	25% 20 y OS
Stripp et al.	2004	40	83% 10 y OS	86% 10 y OS
Tomita et al.	2005	30	71% 5 y PFS	90% 5 y PFS
Moon et al.	2005	50	91,3% 10 y PFS	91,2% 10 y PFS

Symptomkontrolle

Der Effekt der Strahlentherapie auf die Symptomkontrolle ist wegen unzureichender Datenlage unklar. Die Strahlentherapie ist offenbar lediglich dazu in der Lage, eine Stabilisierung zu erreichen, durchgreifende Verbesserungen sind nicht zu erwarten (Moon 2005).

Therapiefolgen

Therapiefolgen im Kontext von Strahlentherapie und Operation werden kontrovers diskutiert. Vor allem ist der Einfluss der Behandlungssequenz (sofortige Radiotherapie versus Radiotherapie bei Progression des Tumorstes) auf die Lebensqualität nach den bisher publizierten retrospektiven Daten unklar. In der retrospektiven Analyse von Merchant (2002) lagen bei Primärtherapie Verluste des FSIQ von 9,8 Punkten nach alleiniger kompletter Operation vor im Vergleich zu einem Verlust von 1,25 Punkten nach eingeschränkter Operation gefolgt von Strahlentherapie. Wurde bei Rückfall ein erneuter operativer Eingriff durchgeführt, lag der Verlust bei 13,1 Punkten, so dass radikale bzw. wiederholte Operationen möglicherweise eher negative Einflüsse auf die neurokognitive Funktion erzeugen als eingeschränkte operative Eingriffe gefolgt von einer Strahlenbehandlung. Die Strahlentherapie ist sehr häufig mit einer Einschränkung der endokrinologischen Funktion verbunden. Jedoch liegen nur wenige, retrospektiv gewonnene Daten vor. In der Serie vom Royal Marsden Hospital (Rajan 1993) wurden nach Radiotherapie alle Achsen betroffen. Zum Zeitpunkt der Diagnose lagen die Defizite bei Diagnose zwischen 7,3 und 18 %, und nach Strahlentherapie zwischen 25,3 und 66%. In dieser Serie wurde auf komplette Resektionen verzichtet. Demgegenüber sind komplette Resektionen mit einem Panhypopituitarismus in bis zu 80 bis 100% der Fälle verbunden. Merchant et al. untersuchte den Wachstumshormonspiegel nach Radiotherapie unter Berücksichtigung der Zeitschiene und des Bestrahlungsvolumens mit Evaluation der integralen Dosisverteilung im Hypothalamus. Ein Wachstumshormonmangel stellte sich bei 11 von 25 Kindern nach 6 Monaten und bei 20 der 25 Kinder nach 12 Monaten ein. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens war von der integralen Dosisverteilung abhängig (Merchant 2002).

Vor diesem Hintergrund werden in der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 Dosis-Volumen-Histogramme mit dem Ziel generiert, integrale Dosisverteilung prospektiv zu dokumentieren und mit etwaigen Spätfolgenprofilen zu korrelieren.

Rationale für Zielvolumenkonzept und Dosisverschreibung

Kraniopharyngeome zeichnen sich durch eine klare Abgrenzbarkeit in der Bildgebung aus. Im Gegensatz zu primären Hirntumoren neigen sie deutlich weniger zu infiltrativem Wachstum, so dass die Sicherheitssäume für mögliche klinische Infiltrationen auf 5 mm begrenzt werden können. Die pathobiologischen Eigenschaften eröffnen die Möglichkeit, hochpräzise 3-dimensionale Konformationstechniken anzuwenden. Hinsichtlich der notwendigen Dosis existieren nur wenige Literaturangaben. Regine et al. zeigten eine 50%ige Rückfallrate bei Dosierungen unter 54 Gy im Vergleich zu 15% nach Dosierung über 54 Gy in konventioneller Fraktionierung (Regine et al. 1992). Da die Toleranzdosis des benachbarten optischen Traktes TD 5/5 bei ca. 56 Gy liegt, wird durch das Dosiskonzept kein unvertretbares Risiko für Therapiefolgen im Sinne von Visusverlust und Gesichtsfeldbeeinträchtigungen erzeugt. Eine Gesamtdosis von 54 Gy in einer konventionellen Fraktionierung haben sich daher inzwischen weltweit etablieren können.

Die perkutane fraktionierte Radiotherapie ist das etablierteste radiotherapeutische Verfahren in der Behandlung von Kraniopharyngeomen. Zu alternativen Methoden gehören im Einzelfall die stereotaktische Einzeittherapie („Gamma knife“) und auch intracavitäre nuklearmedizinische Behandlungsmethoden (Instillation von Radioisotopen), die hier der Vollständigkeit halber aufgeführt werden. Die für die Beantwortung der Studienfragestellung relevante Technologie ist die perkutane fraktionierte konformale Radiotherapie auch unter Einschluss der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT).

Sollte im Rahmen der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 eine alternative radioonkologische Methode in Betracht gezogen werden, wird vor Durchführung um Rücksprache mit dem Referenzzentrum Strahlentherapie gebeten.

2.9.1 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der 3D CRT, bei der die conformale Bestrahlung durch mehrere Strahlenbündel unterschiedlicher Intensität erfolgt. Bei der IMRT erfolgt eine sozusagen „inverse Bestrahlungsplanung“. Ausgehend von der erwünschten Tumordosis und der tolerablen Dosis für gesundes Nachbargewebe, wird der Behandlungsplan berechnet.

2.9.2 Stereotaktische Gamma-Radiotherapie (y-knife)

Die stereotaktische Gamma-Radiotherapie ermöglicht es, eine hohe Strahlungs-dosis im Rahmen einer einzeitigen Fraktionierung zu applizieren. Die Erfahrungen mit stereotaktischer Gamma-Radiotherapie (y-knife) als Primär- oder Rezidivtherapie bei Kraniopharyngeom sind begrenzt. Die minimalen applizierten Dosen liegen zwischen 9 und 20 Gy. Signifikante Sehverschlechterungen werden in 10 bis 66% der Fälle nach y-knife Behandlung berichtet. Radiogene Schädigungen des Sehnervs im Rahmen der y-Knife Behandlung werden begünstigt durch vorherige konventionelle Radiatio. Es wird empfohlen, eine y-Knife Behandlung auf Patienten mit kleinen (<2 cm) Kraniopharyngeomen, die einen Abstand von 5 mm oder mehr vom Chiasma opticum aufweisen, zu beschränken (Lundford 1994). Eine y-Knife Behandlung wird nicht empfohlen für Patienten mit überwiegend zystischen Kraniopharyngeom (Kobayoshi 1994). Tumorkontrollraten von 70-100% wurden 1-5 Jahre nach Gamma-knife-Behandlung berichtet. Aus Sicht der Studienleitung hat aber die stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung (Linearbeschleunigung / Gamma-Knife) aus strahlenbiologischen Gründen bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen keinen Stellenwert. Wie weit jedoch im Einzelfall bei sehr kleinem Tumorrest oder R₁-Situation in einem klar umgrenzten Bereich eine stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung als primäre Behandlung oder als Aufsättigung sinnvoll sein kann, ist derzeit nicht zu klären.

2.9.3 Intrakavitäre Beta-Bestrahlung zystischer Kraniopharyngeome

Als alternative experimentelle Therapieoption ist bei vorwiegend monozystischen Rezidiven eines Kraniopharyngeoms die stereotaktische Instillation von Radioisotopen (³²Phosphor in USA, ⁹⁰Yttrium in Europa und Japan, ¹⁹⁸Gold und ¹⁸⁶Rhenium in einigen anderen Ländern) zu diskutieren (Lundford 1994). Als pathophysiologische Wirkungsweise wird die radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels postuliert. Die Rückbildung der Zyste kann in 80–88 % erreicht werden und eine 5 Jahre Überlebensrate wird mit 80% angegeben (Voges 1997). Bei 25 Patienten hatte die intrakavitäre ³²P-Therapie Tumor-/ Zystenkontrollraten von 76% nach 5 Jahren bzw. 70% nach 10 Jahren. Der Visus verbesserte oder stabilisierte sich bei 48% der Patienten. Die intakte endokrine Funktion war bei 48% der Patienten auch nach intrakavitärer ³²P-Therapie unbeeinträchtigt (Hetelekidis 1993). Akute Komplikationen bzw. eine Zysten-Leakage traten in dieser Serie nicht auf. Diese Behandlungsmethode ist jedoch auf zystische Kraniopharyngeome beschränkt und sollte nur bei Rezidiven nach Operation und nach perkutaner Strahlenbehandlung in Betracht gezogen werden.

2.9.4 Protonenbestrahlung

Die Protonenstrahlung hat die Eigenschaft, sich beim Durchtritt durch das Gewebe durch die Kollision mit Elektronen zu verlangsamen. Dadurch wird die Strahlungs-dosis zunehmend höher bis zu einem so genannten Bragg-Peak, einem Dosisgipfel in bis zu 38 cm Tiefe. Dahinter gibt es praktisch keine Strahlung mehr. Zur Behandlung wird das Tumorgewebe mit einer Folge von Bragg-Peaks überstrichen. Hierbei ergibt sich eine bessere Dosisverteilung über das Zielvolumen als bei Verwendung von Röntgenstrahlen. Im Vergleich zur 3D CRT und zur IMRT bieten Protonen aufgrund ihres Energieabsorptionsprofils eine hohe Konformalität. Protonenstrahlung ermöglicht daher eine schonendere Bestrahlung für das umliegende gesunde Gewebe. Daher erscheint die Protonentherapie bei niedrig-gradig malignen Hirntumoren und insbesondere beim Kraniopharyngeom mit seiner anatomischen Nähe zu Nervus optikus, Chiasma optikum, Hypophyse und Hypothalamus eine therapeutische Option darzustellen. Vorläufige Erfahrungen mit Protonentherapie von Kraniopharyngeompatienten erscheinen viel versprechend (Baumert 2004).

2.10 Chemotherapie

Da es sich beim Kraniopharyngeom nicht um einen Tumor mit den histologischen Kriterien hoher Malignität sondern um eine Fehlbildung mit raumforderndem Charakter handelt, kommt der systemischen Chemotherapie in der Behandlung keine Bedeutung zu (Hargrave 2006).

2.10.1 Lokale Applikation sklerosierender Substanzen

Ausgehend von Berichten über einen guten therapeutischen Response von zystischen Lymphangiomen auf eine intraläsionale Bleomycinstillation (Yura 1977, Okada 1992), wurde dieser lokal-chemotherapeutische Ansatz auch bei Kraniopharyngeompatienten evaluiert. Die Instillation von sklerosierenden Substanzen in Kraniopharyngeomzysten (Bleomycin) über einen stereotaktisch oder offen implantierten Zysten Katheter hat ihre Bedeutung als therapeutische Maßnahme bei vorwiegend zystischem Rezidiv und schwieriger anatomischer Situation hinsichtlich einer erneuten Resektion (Cavalheiro 1996). Vor Instillation wird der radiologische Ausschluss eines Kontrastmittel-Lecks gefordert. Darüber hinaus sollte die Zystenmembran eine ausreichende Dicke aufweisen. Cavalheiro et al. instillierten 10 mg Bleomycin täglich über 8 Tage, nachdem zuvor jeweils Zystenflüssigkeit aspiriert wurde. Im Einzelfall führte dies zur kompletten Remission des zystischen Kraniopharyngeoms.

Eine Beeinflussung des Wachstums solider Tumoranteile durch Instillation sklerosierender Substanzen in zystische Tumorkompartimente ist nicht zu erwarten. Takahashi et al. behandelten 7 Kraniopharyngeompatienten (Alter: 2-13 Jahre) zwei Wochen nach Biopsie und Implantation eines Omayareservoirs mittels Instillation von Bleomycin (1-5 mg/jeden 2.Tag; Range der Kumulativdosis: 13-95 mg). Nur zystische Kraniopharyngeome zeigten einen Therapieresponse (n=4), während Patienten, denen via Omayareservoir Bleomycin in den vorwiegend oder ausschließlich soliden Tumor instilliert wurde (n=3) an einer Tumorprogression verstarben (Takahashi 1985). Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und speziell zur Dosierung in Abhängigkeit von Zystenvolumen existieren bislang nicht.

Autoren	Dosis / Tag (mg)	Max. Dosis (mg)	Intervalle
Takahashi, 1985	1-5	95	Jeden 2. Tag
Broggi, 1994	3-5	42	Jeden 2. Tag
Cavalheiro, 1996	10	80	täglich
Zanon, 1998	2-10	60	Jeden 2. Tag
Hader, 2000	2-5	115	Jeden 2. Tag
Savas, 2000	7	56	täglich
Mottolese, 2001	3	150	Jeden 2. Tag
Alen, 2002	5	75	Jeden 2. Tag
Park, 2002	2-5	180	2-7 Tage
Jiang, 2002	5	120	Täglich
Hernandez, 2002	5	84	2 X / Woche
Caceres, 2005	5	60	Wöchentlich, jeden 2. Tag

Tabelle: Literaturübersicht zu Therapiemodalitäten der intrazystischen Applikation von Bleomycin bei zystischen Kraniopharyngeomen (Caceres 2005)

Autoren	Patienten	Nachbeobachtung (Jahre)	Progressionsfreies Überleben (%)
Takahashi, 1985	7	5	57
Broggi, 1994	19	7	43
Frank, 1995	6	1	0
Cavalheiro, 1996	1	1	100
Sagoh, 1997	1	19	0
Zanon, 1998	21	1-6	61
Hader, 2000	7	2.5	57
Mottolese, 2001	18	1-6	94
Alen, 2002	1	1.5	100
Park, 2002	10	2.8	60
Hernandez, 2002	4	3.2	50
Jiang, 2002	9	0.5-2	80-100
Caceres, 2005	2	8	100

Tabelle: Literatur zum progressionsfreien Überleben nach intrazystischer Applikation von Bleomycin bei zystischen Kraniopharyngeomen (Caceres 2005).

Von einer guten Verträglichkeit und Effektivität der Instillation von Alpha-Interferon in Kraniopharyngeomzysten wurde kürzlich berichtet (Cavalheiro 2005).

2.11. Endokrinologie

2.11.1 Hormonelle Ausfälle

Unabhängig vom Grad der Resektion ist postoperativ in der überwiegenden Zahl der Fälle (85-95%) mit multiplen hypothalamisch-hypophysären Ausfällen bis hin zum Panhypopituitarismus zu rechnen (DeVile 1996, Halac 2006). Eine Restitutio ad integrum präoperativ bestehender hormoneller Ausfälle wird nach Kraniopharyngeomresektion nur in Ausnahmefällen beobachtet (Honegger 1999).

2.11.2 Wachstum

Ein Wachstumshormonmangel liegt in ca. 75% bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vor. Untersuchungen zum Wachstumsverlauf anhand der Daten aus Vorsorgeuntersuchungen ergaben signifikant erniedrigte Wachstumsraten beginnend bereits im Kleinkindalter (Müller 2004). Die Effektivität und Sicherheit einer Substitution von rekombinantem Wachstumshormon bei Kraniopharyngeompatienten mit hypothalamisch-hypophysärem Wachstumshormonmangel wurde in mehreren Studien nachgewiesen (Price 1998; Hogeveen 1997). Trotz nachgewiesenem HGH-Mangel bieten einige Patienten auch ohne Substitution eine normale bis erhöhte Wachstumsrate, die häufig von einer deutlichen Gewichtszunahme begleitet wird und zur Adipositas führt. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bislang unklar. Diskutiert werden Störungen der Prolaktin-, Insulin- oder Insulin-like Growth Factor I –Sekretion (Bucher 1983; Finkelstein 1972; Geffner 1996). Prospektive Untersuchungen, inwieweit eine frühzeitige Substitution von HGH die Inzidenz und den Grad der postoperativen Adipositas beeinflusst, liegen bislang nicht vor.

2.11.3 Pubertätsentwicklung

Der Gonadotropinmangel repräsentiert das häufigste Symptom bei Erkrankung im Erwachsenenalter (Pajas 1995). Bis zu 100% der betroffenen Jugendlichen bieten Störungen der Pubertätsentwicklung zum Zeitpunkt der Diagnose (de Vries 2003). Die Diagnose eines Gonadotropinmangels im präpubertären Kindesalter ist erschwert durch die niedrige Sensitivität der GnRH-Assays bei physiologisch niedrigen, basalen LH- und FSH-Werten im präpubertären Alter. Untersuchungen mittels Stimulationstestung führten zur Schätzung, dass im präpubertären Alter ca. 85% der Kraniopharyngeompatienten einen Gonadotropinmangel bieten (de Vries 2003). Während die meisten Jugendlichen durch eine ausbleibende Pubertätsentwicklung auffallen, bieten einige Patienten einen vorzeitigen Pubertätsbeginn (Jungen: Pubarche im Alter < 9 Jahre; Mädchen: Pubarche im Alter < 8 Jahre). Banna et al. (1973) berichteten von drei Jungen, bei denen zum Zeitpunkt der Kraniopharyngeomdiagnose im Alter von 3, 4 und 7 Jahren eine Pubertas praecox vorlag.

2.11.4 Sekundäre / tertiäre Hypothyreose

Eine Hypothyreose wird bei 2,7 – 24% der Patienten bei Diagnose und bei 29 – 85% nach Operation bzw. Operation und anschließender Bestrahlung festgestellt (Halac 2005). Klinische Zeichen der Hypothyreose sind Kälteintoleranz, Obstipation, trockene Haut, herabgesetzte körperliche Aktivität und Bradykardie. Die sekundäre (hypophysäre) und tertiäre (hypothalamische) Hypothyreose ist gekennzeichnet durch erniedrigte TSH-Werte bei niedrigen Konzentrationen von T4 bzw. freiem T4 im Serum. Patienten mit tertiärer Hypothyreose bieten einen verminderten TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation (Gruneiro-Papendieck 1998).

Eine antikonvulsive Therapie interferiert in Abhängigkeit von den verwendeten Substanzen (Carbamazepin) mit der Labordiagnostik im Rahmen des Monitorings der Hypothyreose. Unter Carbamazepinmedikation messen einige Assays erniedrigte Werte für freies und totales T4, so dass die Verwendung von Dialyse- bzw. Ultrafiltrations-Assay zur T4-Messung empfohlen wird.

2.11.5 Diabetes insipidus neurohormonalis (DI)

Ein DI liegt bei 9-38% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vor (Sklar 1994; Pajas 1995). Die adäquate medikamentöse Therapie des DI mittels Desmopressinacetat-DDAVP (Minirin[®]) ist eine wichtige Grundlage zur Minimierung der perioperativen Morbidität und Mortalität (Lehrnbecher 1998). Postoperativ wird die DI-Rate mit 76-94% angegeben (Leyen 1982; Halac 2005).

2.11.6 Hypocortisolismus

Ein ACTH-Mangel mit sekundärem Hypocortisolismus wird bei 25-71% der Patienten bereits bei Diagnose festgestellt. Postoperativ war ein ACTH-Mangel bei 72% der mittels Provokationstesten untersuchten Patienten nachweisbar.

2.11.7 Adipositas und Essstörungen

Hyperphagie und Fettleibigkeit sind mit einer durchschnittlichen Rate von 50% bei Kraniopharyngiompatienten zu beobachten (Curtis 1994). Die Untersuchungsergebnisse variieren von 6 % (Galatzer 1981) bis zu einer Rate von 91 % (Imura 1987). Im Kindes- und Jugendalter wird die Inzidenz einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom-OP zwischen 22 und 62% (Brauner 1987; Sorva 1988) angegeben.

Die Läsion hypothalamischen Gewebes, insbesondere eine Läsion im Bereich des ventromedialen Hypothalamus durch den Tumor und dessen Ausstrahlung in benachbarte Gehirnstrukturen wurde als wesentliche Ursache für Hyperphagie und Fettsucht erörtert.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Bedeutung des ventromedialen und lateralen Hypothalamus für die Steuerung des Essverhaltens bestätigt werden (Anand 1962; Albert 1991; Eclander 1971). Die Ursache einer „hypothalamischen Fettsucht“ wurde auf eine Enthemmung des „Hungerzentrums“ im lateralen Hypothalamus zurückgeführt in Folge einer Zerstörung des „Sättigungszentrums“ im ventromedialen Hypothalamus (Stellar 1954; Blundell 1982; Blundell 1990).

Dieses rein neuroanatomische Erklärungsmodell wurde jedoch zunehmend durch neurochemische Erklärungsansätze ergänzt, die die Bedeutung von Neurotransmittern, Neuromodulatoren und peripheren Hormonen für die Kontrolle des Essverhaltens herausstellen (Stricker 1978). So nimmt Gold (1973) an, dass auch eine Zerstörung der zum ventromedialen Hypothalamus aufsteigenden noradrenergen rostralen Bahnen hyperphagisches Verhalten verursachen kann. Ahlskog (1975) vermutet, dass das Ausmaß der Hyperphagie dann besonders gravierend ist, wenn sowohl der ventromediale Hypothalamuskern als auch die entsprechenden noradrenergen Bahnen zerstört sind.

Dem noradrenergen System wird insbesondere eine bedeutende Rolle bei der Initiierung des Essverhaltens beigemessen, während das serotonerge System im Hinblick auf Sättigung und Limitierung des Essverhaltens via Stimulation im ventromedialen Hypothalamus von Bedeutung zu sein scheint (Leibowitz 1987; Leibowitz 1988). Insbesondere der ventromediale paraventriculäre und suprachiasmatische Kern des medialen Hypothalamus zeigen eine besondere Sensitivität gegenüber einer serotonergen Stimulation (Leibowitz 1990). In einer Untersuchung von Jordaan, Roberts & Emsley (1995) zeigte sich eine Behandlung unkontrollierter Nahrungsaufnahme und Fettleibigkeit mit serotonergen Agonisten (Fluoxetine und Fenfluramin) als nicht wirksam. Die Autoren führten dies auf die Zerstörung serotoninempfindlicher hypothalamischer Rezeptoren zurück.

Roth und Mitarbeiter (1998) untersuchten postoperativ Serumleptinspiegel von Kraniopharyngeompatienten (n=14) und fanden in Relation zum Body-Mass-Index signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen bei Patienten mit suprasellären Tumorentteilen, während Patienten mit ausschließlich sellärer Tumorkalisation niedrige Leptinspiegel aufwiesen. Eine Störung des Rückkopplungsprozesses zwischen dem in Fettzellen gebildeten Leptin und hypothalamischen

Rezeptoren für Leptin wird als ein möglicher Faktor in der Pathogenese der Adipositas von Kraniopharyngeompatienten postuliert. Als Folge eines defizitären Leptin-Regelmechanismus wird die fehlende Appetithemmung diskutiert. Brabant und Mitarbeiter konnten an einem kleinen Kollektiv zeigen, dass im postoperativen Verlauf die Serumleptinkonzentrationen von Patienten mit Kraniopharyngeom bei exzessiver Gewichtszunahme überproportional anstiegen (Brabant 1996). Prospektive Studien über die prädiktive Wertigkeit von Leptinspiegeln für eine prä- oder postoperative Adipositas von Kraniopharyngeompatienten liegen bislang nicht vor.

Auswertungen von Ernährungstagebüchern ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kalorienaufnahme zwischen Kraniopharyngeompatienten und Normalkontrollen (Harz 2003). In accelerometrischen Untersuchung boten Kraniopharyngeompatienten Einschränkungen der physischen Aktivität, die besonders ausgeprägt waren bei hypothalamischer Beteiligung des Tumors.

DeVillie (1996) stufte bei 63 Patienten das Ausmaß der hypothalamischen Zerstörung mit Hilfe bildgebender Verfahren (MRT) von 0 (keine) bis 2 (schwer) ein. Es zeigte sich, dass eine Abweichung im Body-Mass-Index umso größer war, je größer das eingestufte Ausmaß der hypothalamischen Schädigung war. Nur bei 7 Patienten war keine Abweichung im Body-Mass-Index gegeben. Von 17 Kindern mit schweren hypothalamischen Beeinträchtigungen hatten 10 extreme Gewichtsveränderungen, bei denen die bildgebenden Untersuchungen eine extensive hypothalamische Infiltration des Tumors belegen konnten.

Die Adipositas von Kraniopharyngeompatienten ist häufig von Essstörungen begleitet und therapeutisch nur schwer beeinflussbar. Prospektive Studien zur Inzidenz, Ausprägung und Therapie dieser Essstörungen existieren nicht.

2.11.8 Magenband - Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Begleituntersuchung zur multizentrischen Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (KRANIOPHARYNGEOM 2000) wurden bislang vier extrem adipöse Patientinnen mit einem Magenband zur Gewichtsreduktion behandelt und hinsichtlich Body-Mass-Index (BMI) und Essverhalten nach bariatrischem Eingriff (LAGB) verfolgt. Die Diagnose Kraniopharyngeom wurde bei den Patientinnen im Alter von 2, 11, 12, und 18 Jahren gestellt. Der BMI-SDS bei Kraniopharyngeomdiagnose betrug -0.8, +2.3, +4.7 und +0.1SD nach Rolland Cachera. Im weiteren Verlauf entwickelten die Patientinnen eine ausgeprägte Adipositas (BMI-SDS: +13.9, +9.3, +11.4, +7.3) so, dass 11, 6, 9 und 3 Jahre nach Diagnose ein Magenbanding durchgeführt wurde. Laparoskopische Eingriffe und postoperative Verläufe gestalteten sich komplikationslos. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von 3.5, 0.3, 1.0, 0.5 Jahren zeigte sich jeweils eine Reduktion des BMI um 7.0, 0.4, 3.7, 1.8 SD. Die Reduktion des BMI-SDS erfolgte langsam und stetig. Das Essverhalten der Patientinnen änderte sich nach Magenbanding grundlegend. Die zuvor bestehenden Heißhungerattacken waren deutlich gemindert. Eine Verschlechterung der Befindlichkeit wurde nicht angegeben. Wir schlussfolgern, dass bariatrische Eingriffe wie das Magenbanding eine mögliche Therapieoption zur Gewichtsreduktion von Patienten mit Kraniopharyngeom und hypothalamischer Essstörung darstellen könnten (Müller 2006). Weitere Nachbeobachtung zur Beurteilung des Langzeiterfolges sowie Untersuchungen zur Bedeutung gastrointestinaler Hormone für die Gewichtsregulation bei Kraniopharyngeom sind vorgesehen.

2.11.9 Medikamentöse Therapieansätze bei hypothalamischer Adipositas

Im Tiermodell der Ratte führt die Schädigung des ventromedialen Hypothalamus zu Hyperphagie, Adipositas, Hyperinsulinismus und Insulinresistenz (Sorva 1988; Jeanrenaud 1985; Powley 1981). Als pathogenetische Ursachen werden eine direkte Schädigung neuraler Mechanismen der Appetitregulation bzw. eine Enthemmung des vagalen Tonus mit nachfolgender Insulinhypersekretion der pankreatischen Betazellen diskutiert (Jeanrenaud 1985; Ionescu 1983; Bray 1979).

2.11.10 Sympathikotonus - Katecholaminmetabolite im Urin

Patienten mit Kraniopharyngeom entwickeln häufig eine Adipositas, Tagesmüdigkeit und eingeschränkte physische Aktivität. Roth et al., 2006, untersuchten, ob eine hypothalamische Läsion durch das Kraniopharyngeom bzw. die operative und strahlentherapeutische Behandlung zur Reduktion des zentralen Sympathikotonus und der Bewegungsaktivität führt. Die Katecholaminmetabolite Vanillinmandelsäure (VMA) und Homovanillinsäure (HVA) wurden im Morgenurin von 93 Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom (KRANIOPHARYNGEOM 2000) bestimmt und mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Die Bewegungsaktivität wurde mittels Fragebogen bewertet. Adipöse Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom (BMI>2SDS), boten im Morgenurin niedrigere HVA- und VMA-Spiegel sowie niedrigere Aktivitätsscores als Patienten mit

einem normalen BMI ($BMI < 2SDS$). Im Urin der Patienten mit hypothalamischer Tumorbeteiligung ($BMI\text{-}SDS: 4.3 \pm 0.4$) war die Ausscheidung von VMA ($VMA_{cp}/VMA_{control} 0.81 \pm 0.06$) und HVA ($HVA_{cp}/HVA_{control} 0.77 \pm 0.06$) im Vergleich zu Patienten ohne Hypothalamusbeteiligung des Kraniopharyngeoms (CP) ($BMI\text{-}SDS: 1.4 \pm 0.3$; $VMA_{cp}/VMA_{control} 0.88 \pm 0.05$; $HVA_{cp}/HVA_{control} 1.06 \pm 0.07$) deutlich vermindert ($p < 0.01$; $p < 0.01$). Patienten mit hypothalamischer Tumorklassifikation hatten signifikant ($p < 0.01$) niedrigere Aktivitätsscores als Patienten ohne hypothalamische Beteiligung ihres Kraniopharyngeoms.

Die Ergebnisse unterstützen die Spekulation, dass eine gestörte zentrale sympathiko-adrenerge Regulation bei Kraniopharyngeom-Patienten mit hypothalamischer Tumorklassifikation zu einer Reduktion der körperlichen Aktivität und zur Adipositas führen kann. Auf der Suche nach Therapieoptionen bei hypothalamisch bedingter Adipositas sollte ein gestörter Sympathikotonus als pathogenetischer Faktor und möglicher Ansatzpunkt für eine Therapie in Betracht gezogen werden.

2.11.11 Amphetamine

Mason et al. (2002) behandelten 5 Patienten (Alter: 6-9.; 8 Jahre) mit hypothalamischer Beteiligung eines Kraniopharyngeoms zur Beeinflussung einer ausgeprägten postoperativen Gewichtszunahme über 24 Monate mit Dextroamphetamin. Initial wurden 5 mg Dextroamphetamin morgens verabreicht. Im weiteren Verlauf erfolgten wöchentliche Dosissteigerungen um 2,5 mg bis zum Erreichen der erwünschten therapeutischen Effekte (Appetitminderung und Aktivitätssteigerung) bzw. Auftreten möglicher Nebenwirkungen. Unter Amphetamintherapie stabilisierte sich der BMI und die Eltern gaben eine deutliche Verbesserung der körperlichen Aktivität und der Aufmerksamkeit an.

2.11.12 Somatostatinanaloga (Octreotide®)

In einer offenen, nicht placebo-kontrollierten Studie an 9 Patienten mit ausgeprägter hypothalamischer Adipositas wurde der Einfluss einer 6-monatigen Therapie mit einem Somatostatinanalogon (Octreotide®) auf die Insulinsekretion und Gewichtsentwicklung untersucht (Lustig 1999). Patienten mit hypothalamischer Adipositas wiesen eine exzessive Insulinhypersekretion auf, die sich unter regelmäßiger, täglicher, subkutaner Gabe von Octreotide® (Startdosis: 5 µg/kg/d in 3 ED, Enddosis: 15 µg/kg/d in 3 ED) signifikant reduzierte. Der Gewichtsverlauf stagnierte in den ersten beiden Monaten unter Therapie; im 3.-6. Monat fand sich ein signifikanter ($p = 0.0004$) Gewichtsverlust ($\Delta BMI: -2.0 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ [Range: $-4.7 - +0.8 \text{ kg/m}^2$]). Fünf von 8 Patienten boten einen Gewichtsverlust, 3 Patienten eine Stabilisierung des Körpergewichts. Ein Patient mit Kraniopharyngeom entwickelte nach einem Monat Octreotide®-Therapie Ödeme, so dass die Therapie vorzeitig beendet werden musste. Lustig et al. (2003) behandelten daraufhin 18 Patienten mit Kraniopharyngeom doppelblind, placebo-kontrolliert mit Octreotide® in einem Therapieschema mit Dosisescalation des Octreotides®. In den ersten beiden Monaten unter Therapie kam es in der Octreotide®-Gruppe zu einem Gewichtsverlust, dessen Interpretation durch die initialen gastrointestinalen Nebenwirkungen des Octreotide® (Übelkeit, Durchfälle) erschwert wird. Nach Sistieren der initialen gastrointestinalen Nebenwirkungen war in den Monaten 3 und 4 eine Gewichtszunahme in der Octreotide®-Gruppe festzustellen. Erst in Monat 5 und 6 kam es unter Octreotide® zu einer Reduktion von Gewicht und BMI, während sich in der Placebogruppe eine Gewichtszunahme zeigte.

	Mo 0-2	Mo 2-4	Mo 4-6
Octreotide® dosis:	5 µg/kg/d	10 µg/kg/d	15 µg/kg/d
Weight change (kg)			
Octreotide® (n=9)	0.08±0.54	1.96±1.36	-0.43±0.87
Placebo (n=9)	3.60±1.05	2.44±0.44	3.08±0.73
Differenz (octr-placebo)	-3.52±1.18	-0.48±1.36	-3.50±1.13
BMI change (kg/m ²)			
Octreotide® (n=9)	-0.08±0.27	0.59±0.47	-0.64±0.42
Placebo (n=9)	1.19±0.31	0.28±0.19	0.70±0.28
Differenz (octr-placebo)	-1.27 ± 0.41	0.31±0.49	-1.34±0.49

Tabelle: Durchführung und Ergebnisse der randomisierten Octreotide®-Studie (Lustig 2003)

Darüber hinaus muss kritisch angemerkt werden, dass bei Verwendung des BMI als Maß für die Adipositas von Patienten mit Diabetes insipidus Flüssigkeitsverschiebungen im Rahmen der DDAVP-Therapie berücksichtigt werden müssen.

2.11.13 Melatonin

Eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit mit Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus wurde bei adipösen Kraniopharyngeompatienten nachgewiesen (Müller 2004). Müller et al. untersuchten 115 Kinder und Jugendliche hinsichtlich des Grades der Tagesmüdigkeit mittels einer deutschsprachigen Version der Epworth Sleeping Scale (ESS). 35 Patienten (30%) boten Punktwerte > 10 auf der ESS als Zeichen einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit. 14 von 35 Patienten mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit waren adipös. 26% der adipösen Patienten boten ESS scores > 10 Punkte. Tagesmüdigkeit und Adipositas der Patienten korrelierten mit niedrigeren nächtlichen Melatoninspiegeln. Als pathogenetischer Mechanismus wird eine Störung der hypothalamischen Regulation der Melatoninrhythmik bei suprasellärem Kraniopharyngeom diskutiert. Erste Erfahrungen mit einer Melatoninsubstitution (6mg/Tag) ergaben eine Steigerung des durchschnittlichen Aktivitätsniveaus und Normalisierung des Tag-Nacht-Rhythmus (Müller 2006).

2.11.14 Modafinil bei sekundärer Narkolepsie

Polysomnographische Untersuchungen (PSG) und Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) wurden bei 10 adipösen Patienten mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit durchgeführt. Zwei Patienten mit Kraniopharyngeom boten eine Obstruktion der oberen Atemwege in der PSG. Vier Patienten zeigten im MSLT wiederholt Episoden von SOREM (sleep onset rapid eye movements). SOREM repräsentieren den pathognomonischen PSG-Befund für die Diagnose einer sekundären Narkolepsie. Weitere drei Patienten zeigten eine typische Hypersomnie. Außer einem Patienten litten alle Patienten an einer ausgeprägten Adipositas. Bei einer kleinen Gruppe von adipösen Kraniopharyngeompatienten mit polysomnographischem Nachweis einer sekundären Narkolepsie wurden unter Therapie mit zentralen Stimulantien (Modafinil 100 – 400 mg/d, Methylphenidat 10 – 30 mg/d) deutliche accelerometrische Befundverbesserungen beobachtet (Müller 2006).

Wir schlussfolgern, dass eine sekundäre Narkolepsie als pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer ausgeprägten Adipositas nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter mit in Betracht gezogen werden sollte. Neuere Berichte über hypothalamische Dysregulation des Orexin-metabolismus bei Patienten mit idiopathischer Narkolepsie unterstützen diese Hypothese.

2.11.15. Sibutramin (Reductil®)

Sibutramin zählt zu den Appetitzüglern und gehört zu den Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern. Laut Herstellerangaben verringert Sibutramin die Energieaufnahme, indem es ein Sättigungsgefühl hervorruft und dadurch eine verringerte Nahrungsaufnahme bewirkt. Gleichzeitig steigere Sibutramin den Energieverbrauch durch Thermogenese. Nebenwirkungen sind u.a. Blutdruckerhöhung, erhöhte Herzfrequenz, Übelkeit, Mundtrockenheit und Obstipation. Das verschreibungspflichtige Medikament ist für die Behandlung von Patienten mit ernährungsbedingtem Übergewicht bei einem BMI über 30 kg/m² oder einem BMI über 27 kg/m² und zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren gedacht. Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sibutramin bei Therapie der Adipositas von Patienten mit Kraniopharyngeom liegen nicht vor.

2.11.16. Orlistat (Xenical®)

Orlistat zählt zu den Lipasehemmern und verhindert, dass ein Teil der fettverdauenden Lipasen im Dünndarm wirken. Laut Herstellerangaben sollen dadurch rund 30% des Nahrungsfettes nicht verdaut, sondern mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Nahrungsfett dient vorrangig zur Energiegewinnung des Körpers. Nebenwirkung des Medikaments sind u.a. Durchfälle durch den hohen Fettanteil im Stuhl, wenn nicht gleichzeitig eine fettarme Kostform aufgenommen wird. Außerdem verringert sich die Ausnutzung erwünschter Nahrungsinhaltsstoffe, wie die der essentiellen fettlöslichen Vitamine A, D, E und K. Das verschreibungspflichtige Medikament ist für die Behandlung von Personen mit einem BMI über 30 kg/m² oder einem BMI über 28 kg/m² und mindestens einer mit der Adipositas assoziierten Begleiterkrankung zugelassen. Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Orlistat bei Therapie der Adipositas von Patienten mit Kraniopharyngeom liegen nicht vor.

2.11.17 Rimonabant / selektiver CB1-Rezeptor-Antagonist (Acomplia®)

Das Endocannabinoid-System (EC-System) besteht aus Cannabinoid-Rezeptoren, von denen zwei Subtypen beschrieben sind. Der CB1-Rezeptor kommt mit hoher Dichte im ZNS (Kleinhirn, Basalganglien, Hippocampus) und geringerer Dichte in peripheren Geweben vor. Der CB2-Rezeptor ist vornehmlich auf Zellen des Immunsystems präsent. Eine erhöhte Aktivität des EC-Systems ist mit Übergewicht und exzessiver Nahrungsaufnahme assoziiert. Rimonabant blockt selektiv den CB1-Rezeptor und ist zur Behandlung der Adipositas (zusätzlich zu Diät und Bewegung) bei einem BMI über 30 kg/m² oder einem BMI über 27 kg/m² und mindestens einer mit der Adipositas assoziierten Begleiterkrankung zugelassen. Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimonabant bei Therapie der Adipositas von Patienten mit Kraniopharyngeom liegen nicht vor. Laut Hersteller wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Rimonabant nicht empfohlen.

2.11.18 Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfatester Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sind quantitativ das Hauptprodukt der Steroidsynthese in der menschlichen Nebennierenrinde. Im Gegensatz zu Kortisol, das eine zirkadiane Rhythmik zeigt, aber ansonsten lebenslang gleichbleibend sezerniert wird, finden sich für DHEA, das zirkadian ähnlich dem Kortisol verläuft, und DHEAS in Abhängigkeit vom Lebensalter stark unterschiedliche Serumspiegel (Orentreich 1984). Im 6. – 8. Lebensjahr steigen die DHEAS-Serumspiegel im Rahmen der sog. *Adrenarche* sprunghaft an, erreichen einen Gipfel um das 20. Lebensjahr und beginnen ab dem 35. Lebensjahr kontinuierlich zu fallen, um zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ein stabil niedriges Niveau zu erreichen („*Adrenopause*“).

Sowohl die Regulation von DHEA wie auch seine genaue biologische Bedeutung ist im Gegensatz zu der von Kortisol noch weitgehend unerforscht. Der Wirkmechanismus von DHEA ist dabei grundsätzlich durch zwei Besonderheiten charakterisiert:

- Zum einen scheint DHEA in den Zellen des jeweiligen peripheren Zielorgans in hochaktive Metaboliten umgewandelt zu werden, die unmittelbar in der Zielzelle wirken, ein Vorgang, für den der Begriff „*Intrakrinologie*“ geprägt wurde (Ebeling 1994).
- Weiterhin gibt es sowohl in vitro als auch in vivo Hinweise dafür, dass DHEA über seine Metaboliten sowohl androgen – wie östrogenähnliche Wirkung entfalten kann, jeweils in Abhängigkeit vom hormonellen Umgebungsmilieu (Labrie 1991).

Die an das Lebensalter geknüpften Unterschiede in den DHEA- und DHEAS-Serumkonzentrationen legen eine Beteiligung dieser Hormone an Wachstums- und Proliferationskontrolle nahe. So geben epidemiologische Studien Hinweise auf einen positiven Einfluss von DHEAS auf die Knochendichte. Über eine Beeinflussung der Insulinsekretion wie der Lipoproteinlipase spielt DHEA möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung bzw. Verhinderung von atherosklerotischen Prozessen; große epidemiologische Studien fanden einen niedrigen DHEAS-Spiegel positiv korreliert mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität (Barnett-Connor 1986). Auch eine immunmodulatorische Wirkung von DHEA wird diskutiert, in vitro wurde eine DHEA-induzierte Stimulation der IL-2-Produktion von aktivierten T-Lymphozyten nachgewiesen. DHEA ist auch in Hirngewebe nachgewiesen worden und zeigt in vitro sowohl GABAerge wie anti-GABAerge Wirkung, so dass es als Neurosteroid gilt. In klinischen Studien bei DHEA-defizitären Versuchspersonen zeigte die Substitution mit DHEA einen Einfluss auf subjektives Wohlbefinden, wie z. B. das Schlafverhalten, der behandelten Teilnehmer. Die endgültige klinische Bedeutung von DHEA wie auch die molekularen Grundlagen seiner Regulation und Wirkung sind Gegenstand aktiver Forschung (Allolio 1996).

Trotz vielversprechender Therapieansätze muss betont werden, dass derzeit keine anerkannte, kontrolliert geprüfte, medikamentöse Therapie für eine Adipositas von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom existiert.

2.11.19 Knochendichte – Osteoporose

Kraniopharyngeompatienten sind aufgrund hormoneller Ausfälle und notwendiger endokriner Substitutionstherapie Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose ausgesetzt. Wir untersuchten 61 Patienten im Median 5.4 Jahre (Range: 0.5-19 Jahre) nach Diagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter auf Risikofaktoren für eine reduzierte KD und Zusammenhänge zwischen KD, Adipositas und Lebensqualität (LQ).

Radius-Gesamt- und Spongiosa-KD (z-score) der Patienten (29w/32m, medianes Alter: 15J, 5-32J) und 14 adipöser Kontrollpersonen (7w/7m) wurde mittels pQ-CT gemessen. Der Knochenstoffwechsel sowie endokrinologische Parameter wurden zeitgleich untersucht. Die LQ wurde mittels Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH) bestimmt.

Die KD (z-scores) der Patienten war erniedrigt (Radius gesamt: median -1.5; range: -3.1-1.4; Radius spongiosa: -0.4; -2.4-2.3) im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Radius gesamt:-0.6;-1.5-2.1; Radius spongiosa: 0.0; -1.2-2.6) ($p<0.05$). Patienten ($n=23$) mit ausgeprägter Adipositas ($BMI>4SD$) hatten eine höhere KD ($p<0.05$) als normalgewichtige ($BMI<2SD$) Patienten ($n=38$) und männliche Patienten ($n=32$) eine niedrigere KD als weibliche Patienten ($n=29$) ($p<0.01$). Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters und Pubertätsstadiums z.Z. der Diagnose und Untersuchung, Dauer und Dosis der hormonellen Substitutionstherapie, endokrinologischer Parameter sowie Parameter des Knochenstoffwechsels waren nicht nachweisbar. Die Lebensqualität der Patienten korrelierte mit dem Grad der Adipositas (BMISDS, $r:-0.44$; $p<0.001$) nicht aber mit der KD. Normalgewichtige, männliche Kraniopharyngeompatienten haben ein erhöhtes Risiko für eine erniedrigte KD und sollten daher mittels pQ-CT im Verlauf kontrolliert werden (Müller 2003).

2.12 Ophthalmologische Befunde

In einer französischen Untersuchungsserie (I.S.P.C.91) boten 42% der Patienten eine Visuseinschränkung bei Diagnose eines Kraniopharyngeoms, in 17% mäßigen, in 25% schweren Ausmaßes. Okulomotoriuspareesen wurden in 8-13% der Fälle bei Diagnose beobachtet. Abducens- und Trochlearispareesen sind die Ausnahme (Choux 1991). Bei der Augenhintergrundspiegelung findet sich z.Z. der Diagnose eines Kraniopharyngeoms eine Papillenatrophie in 35 bis 45 % der Fälle, häufiger noch als ein Papillenödem, das in 20 bis 35% der Fälle besteht (Choux 1991). Ein Metaanalyse aus 23 publizierten Serien ergab eine Gesichtsfeldeinschränkung in Form der bitemporalen Hemianopsie in 36% der Fälle z.Z. der Kraniopharyngeomdiagnose. Normalbefunde wurden in 30% der Fälle erhoben.

Eine retrospektive Analyse von 371 kindlichen Kraniopharyngeompatienten ergab im Vergleich zum präoperativen Visus eine postoperative Befundverbesserung in 61% der Fälle, während in 13% eine Visusverschlechterung auftrat (Choux 1991). Die postoperativen ophthalmologischen Befunde und Verläufe müssen in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen, Anamnesedauer und vorbestehenden Defizienzen gewertet werden und sind daher in der Literatur oft schwer interpretierbar. Hoffmann et al. untersuchten prä- und postoperativ den Visus und fanden eine postoperative Visusverbesserung in 66% nach OP-mikroskopisch kompletter Resektion, in 46% nach inkompletter Resektion und in 1 von 6 Fällen nach Biopsie (Hoffmann 1977). Cabezudo et al. registrierten in 87% der Fälle mit einer präoperativen Anamnesedauer unter 12 Monaten eine postoperative Visusverbesserung, während dies bei nur 33% der Patienten mit längerer Anamnesedauer vorlag (Cabezudo 1984). Signifikante postoperative Unterschiede hinsichtlich des ophthalmologischen Status zwischen Kindern und Erwachsenen waren in einigen Studien nicht nachweisbar (Cabezudo 1984; Yasargil 1990). Andere Arbeiten wiesen eine Altersabhängigkeit im Sinne eines schlechteren ophthalmologischen Outcomes von Kindern unter 6 Jahren nach (Abrams 1997).

Die Interpretation vieler Studien leidet darunter, dass in den Studienkollektiven nicht zwischen Kindern und Erwachsenen unterschieden wird (Yasargil 1990; Van den Berge 1992) und dass präoperative Ausgangsbefunde häufig nicht vorliegen (Abrams 1997) bzw. keine Quantifizierung der Untersuchungsparameter erfolgt (Sorva 1988; Baskin 1986). Prospektive Untersuchungen zum ophthalmologischen Spätfolgen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Therapiemodalitäten wurden bislang nicht publiziert.

2.13 Neuropsychologische Defizienzen

Mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungsansätze konnte gezeigt werden, dass Aggressionsattacken und intermittierendes, explosives Verhalten durch elektrische Stimulation der Amygdala, der septalen Nuclei und des posterioren Hypothalamus ausgelöst werden können (King 1954). Tierexperimentelle Stimulationsversuche an Katzen zeigten zudem, dass elektrische Stimulation des posterioren lateralen Hypothalamus neben aggressiven Verhaltensattacken auch zu Hyperphagie führen kann. Insbesondere, wenn sich herausstellte, dass der ventromediale hypothalamische Kern betroffen war, resultierte in mehreren Fällen sowohl hyperphagisches als auch enthemmt-aggressives Verhalten (Flynn 1988; Reeves 1969; Haugh 1983).

Im Humanbereich wurden Läsionen im Bereich des Hypothalamus mit emotionaler Labilität, Wutattacken, abnormen sexuellen Verhaltensweisen und Defiziten in der Gedächtnisleistung und intellektuellen Leistungsfunktionen in Zusammenhang gebracht (Bauer 1954; Bray 1975). Flynn (1988) spricht von einem *neurobehavioralen Syndrom* mit den vier Hauptsymptomen: (1) episodische Wutanfälle, (2) emotionale Labilität, (3) Hyperphagie mit Fettsucht und (4) intellektuelle Beeinträchtigung. Nach Flynn ist dieses Syndrom insbesondere für eine Läsion des ventromedialen Hypothalamus kennzeichnend. Flynn weist darauf hin, dass die Behandlung des neurobehavioralen Syndroms überwiegend nicht erfolgreich ist. Hohe Dosen von Neuroleptika zeigten sich meist ebenso wirkungslos wie psychotherapeutische Verhaltensinterventionen.

Zudem wurden Probleme im Bereich der Langzeitaufmerksamkeit und Defizite im Kontroll- und Planungsverhalten beschrieben (Cohen 1991). Tumore im Bereich des dritten Ventrikels hatten bei Kindern Symptome der Amnesie, Konfusion und Bewusstseinsbeeinträchtigung zur Folge (Ellenberg 1987). Läsionen im ventromedialen präfrontalen Cortex wurden darüber hinaus mit Symptomen fehlender Impulskontrolle und Aufmerksamkeitsdefiziten in Zusammenhang gebracht (Eslinger 1985). Tonkonogy und Mitarbeiter (1992) schreiben dem posterioren Hypothalamus und dessen Verbindungen zu Teilen des limbischen Systems eine besondere Bedeutung zu, da insbesondere von dort die Hemmung von aggressiven Verhaltensprogrammen gesteuert werde. Falls aufgrund der bestehenden Tumorgröße oder verursacht durch Narben infolge eines chirurgischen Eingriffs die Verbindung zwischen posteriorem Hypothalamus und limbischem System gestört ist, resultieren nach Ansicht der Autoren aggressive Verhaltensattacken.

Die Angaben der Literatur zu neuropsychologischen Befunden von Patienten mit Kraniopharyngeom sind kontrovers aufgrund kleiner Untersuchungskollektive und unterschiedlicher Untersuchungsinstrumentarien (Riva 1998). Daten zu präoperativen neuropsychologischen Befunden sind selten und Studien zum postoperativen, neuropsychologischen Outcome häufig nur schwer interpretierbar mangels präoperativer Baseline-Untersuchung. Die Evaluation prä- und postoperativer neuropsychologischer Ausfälle ist wichtig, um die Bedeutung unterschiedlicher operativer Strategien (intendierte komplette versus intendierte inkomplette Resektion und nachfolgende Strahlentherapie) für die spätere Lebensqualität der Patienten einzuschätzen.

In der Literatur werden überwiegend normale Intelligenzquotienten nach Kraniopharyngeom-OP im Erwachsenenalter angegeben (Clopper 1977; Hoffman 1992). Allerdings gibt es Einzelberichte über postoperative Intelligenzminderung (Katz, 1975; Weiss 1989). Honegger und Mitarbeiter untersuchten prospektiv ein kleines Kollektiv (n=13) erwachsener Kraniopharyngeompatienten nach überwiegend transsphenoidaler Resektion und fanden keine Beeinträchtigungen hinsichtlich des neuropsychologischen Status (Honegger 1998). Mehrere Untersuchungen von Kindern mit Kraniopharyngeom haben Störungen in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle, Motivation und Sozialisation ergeben (Stelling 1986; Colangelo 1990; Fischer 1990; Cavazutti 1983; Fischer 1985; Galatzer 1981). Die Korrelation zwischen kognitiven Störungen und radikalem operativem Vorgehen wird kontrovers diskutiert (Fischer 1990; Anderson 1997). Die neuropsychologischen Folgen nach Strahlenbehandlung sind abhängig vom Alter des Kindes, vom bestrahlten Volumen, von der Einzeldosis, dem Fraktionierungsmuster und der applizierten Gesamtdosis, sowie den krankheitsbedingten und anderen therapieassoziierten Veränderungen. Die neuropsychologischen Ausfälle erscheinen gravierender bei Patienten nach Rezidiv bzw. Rezidivtherapie eines Kraniopharyngeoms (Scott 1994). Prospektive Untersuchungen zur neuropsychologischen Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom liegen bislang nicht vor.

2.14 Lebensqualität

Das Kraniopharyngeom und seine Behandlung kann für die betroffenen Kinder und Jugendlichen zu somatischen und psychosozialen Spätfolgen führen, die ihre Lebensqualität nachhaltig beeinflussen. Dazu gehören auch die soziale Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf, wie auch die Auswirkungen auf ihre langfristige Lebensplanung. Eine systematische Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Spätfolgen ist bisher noch nicht etabliert. In der Literatur finden sich lediglich unizentrische Querschnittsuntersuchungen an kleinen Kollektiven, die auf einer groben Einschätzung der somatischen und neuropsychiatrischen Spätfolgen beruhen und daraus Schlussfolgerungen auf die Lebensqualität ziehen (Villani 1997). Prospektive, multizentrische Untersuchungsergebnisse zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Selbstbefragung/Elternbefragung) liegen für Kraniopharyngeompatienten bisher nicht vor.

Eine Zwischenauswertung der in KRANIOPHARYNGEOM 2000 prospektiv und im Rahmen von HIT-Endo querschnittlich erhobenen Daten erbrachte folgende Zwischenergebnisse: In der Querschnittsuntersuchung (**HIT-ENDO**) wurden 185 Kinder und Jugendliche mindestens zwei Jahre nach Kraniopharyngeomdiagnose mittels Fragebögen (KINDL, PEDQOL, EORTC-QIQ-30) hinsichtlich der Lebensqualität (LQ) untersucht. Die Daten zur LQ wurden ausgewertet in Bezug zu operativem Resektionsgrad, Strahlentherapie und Body-Mass-Index (BMI-SDS). 77 komplette Datensets konnten ausgewertet und mit einer Normalpopulation verglichen werden. Kraniopharyngeom-Patienten zeigten eine eingeschränkte LQ hinsichtlich der PEDQOL-Domänen Kognition und soziale Bezüge im Freundeskreis. Adipöse Patienten (BMI>3SD) äußerten eine negativere Einschätzung ihrer LQ bezüglich des Körperbilds, der physischen Funktion und sozialer Bezüge im Freundeskreis im Vergleich zum Normalkollektiv. Im Verlauf wurde auch die emotionale Funktion negativer eingeschätzt.

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung (**KRANIOPHARYNGEOM 2000**) konnten 41 von 70 rekrutierten Patienten hinsichtlich der LQ longitudinal ausgewertet werden. Postoperativ werteten die meisten Patienten ihre LQ als uneingeschränkt. Im postoperativen Verlauf zeigte sich eine dauernde Beeinträchtigung der LQ bezüglich Körperbild, physischer Funktion und sozialen Bezüge im Freundeskreis. Die Eltern schätzen die LQ ihrer Kinder mit Kraniopharyngeom signifikant schlechter ein, wobei die Selbsteinschätzung der Patienten und ihrer Eltern im Langzeitverlauf konvergieren. Aus diesen Zwischenergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die LQ von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom von den Faktoren endokrine Ausfälle, Behandlungsstrategie und Adipositas beeinflusst wird. Im postoperativen Verlauf zeigen sich Änderungen der LQ. Relevante Probleme bestehen in den Bereichen Integration in soziale Bezugsgruppen, Akzeptanz des Körperbildes und emotionales Befinden. Patienten mit Kraniopharyngeom benötigen eine suffiziente Betreuung im Rahmen eines multidisziplinären Betreuungsnetzwerkes zur Gewährleistung einer erfolgreichen Rehabilitation.

In Zukunft ist die prospektive Erfassung von Lebensqualität und Lebenssituation bei Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren im Rahmen des Netzwerks der Hirntumorstudien der GPOH in einheitlicher und standardisierter Form geplant (HIT-Leben; Projektleiterin: Fr. Dr. med. G. Calaminus, Münster; Förderung beantragt). Das Projekt HIT-Leben verfolgt das Ziel, die Lebenssituation und LQ von Patienten mit Hirntumoren mittels Fragebögen zu erfassen. Um die Arbeit der laufenden Hirntumorstudien zu stützen, sollen begonnene Erhebungen zur Lebenssituation und LQ weitergeführt und vereinheitlicht werden. Neu aufgelegte Hirntumorstudien sollen entsprechend begleitet werden. Vereinheitlichung bedeutet, dass Patienten mit Hirntumor gemäß eines prospektiv-längsschnittlichen Designs unter Verwendung eines Standard-Erhebungsinstrumentariums hinsichtlich der gleichen Basisfragestellungen untersucht werden. Neben Basisfragestellungen sind spezifische Fragestellungen integrierbar, die sich z.B. auf einzelne Tumorentitäten beziehen oder solche, die den Einfluss von potentieller Moderator-/Mediatorvariablen wie z.B. Alter oder Geschlecht prüfen. Hierbei kann auf eine einheitliche, bereits erprobte Struktur (z.B. bzgl. Instrumentarium, Kommunikationswege, Infrastruktur, Datenmanagement etc.) zurückgegriffen werden. Durch die angestrebte Vereinheitlichung soll auch die studienübergreifende Vergleichbarkeit erleichtert werden. Die Datenerhebung im Rahmen von KRANIOPHARYNGEOM 2007 erfolgt mit dem Standardinstrumentarium HIT-Leben.

2.15 Überlebensraten

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom gemessen an perioperativer Mortalität, Rate von op-mikroskopisch kompletten Resektionen, Überlebensrate und ereignis-/rezidivfreier Überlebensrate hat sich mit den Fortschritten im Bereich der operativen Techniken im Laufe der letzten 20 Jahre verbessert. Die allgemeine Mortalitätsrate wird in der Literatur zwischen 8 und 24 % nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 10 Jahren angegeben (Fischer 1990; Hoffman 1985; Choux 1990; Fischer 1998). Die Überlebensrate liegt nach 5 Jahren zwischen 70 und 100%, nach 10 Jahren zwischen 64 und 96%. Die 5 Jahre-rezidivfreie Überlebensrate wird für eine Serie von 45 Patienten mit $72\pm 7\%$ angegeben, die 10-Jahre-rezidivfreie Überlebensrate lag bei $51\pm 9\%$ (Sorva 1986).

Eine große französische Studie an 370 Kindern mit Kraniopharyngeom ergab keine unterschiedlichen Überlebensraten in Abhängigkeit vom operativen Resektionsgrad. 252 Patienten hatten 10 Jahre nach op-mikroskopisch kompletter Resektion eine Überlebensrate von 92,5%, 118 Patienten nach inkompletter Resektion eine Überlebensrate von 85,6%. In der Gruppe der operierten und strahlentherapierten Patienten (n=88) lag die 10-Jahre Überlebensrate bei 90% (Choux 1991).

Im Vergleich zwischen kindlichen und erwachsenen Patienten mit Kraniopharyngeom fanden sich höhere Überlebensraten und niedrigere perioperative Mortalitätsraten für Kinder mit Kraniopharyngeom (Wen 1989).

2.16 Perioperative Letalität

Die Mortalität durch die Operation hat sich durch die operationstechnischen und anästhesiologischen Fortschritte vermindert. Im älteren Schriftentum wird die Mortalität zwischen 0 und 43 % mit einem Median von 12 % angegeben (Choux 1991; Becker 1999), im jüngeren Schriftentum wurde die Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren bei kompletter Resektion auf 1 – 3 % reduziert und ist somit vergleichbar mit der Mortalitätsrate bei inkompletter Resektion und nachfolgender Strahlentherapie (Fahlbusch 1999; Einhaus 1999; Becker 1999). Häufige perioperative Todesursachen waren: Blutungen, Entgleisungen des Salz-Wasser-Haushaltes, früh-postoperative endokrine Entgleisungen und Infektionen.

2.17 Spätmortalität

Häufigste Ursachen für späte Mortalität sind endokrine Defizienzen bzw. Entgleisungen. Insbesondere die hohe Rate an infektiösen Todesursachen ist vor dem Hintergrund begleitender endokriner Ausfälle zu sehen. Fusiforme Aneurysmen der A. Carotis wurden in 11-15% bei Patienten nach Resektion verschiedener suprasellärer Tumoren nachgewiesen. Operative Alterationen an der Gefäßwand werden ursächlich angenommen. (Sutton 1994; Bendszus 1998).

2.18 Spätfolgen – Strahlentherapie

Die Zweitmalignomrate nach Strahlentherapie eines Kraniopharyngeoms liegt zwischen 0 und 5%. Histologisch handelt es sich bei den Malignomen häufig um Glioblastome, Sarkome und Meningeome. Andere berichtete Spätfolgen nach Operation und nachfolgender Strahlentherapie eines Kraniopharyngeoms: Hirnstammnekrosen in 1,7%, Hirninfarkte in 1,7-5%, radiogen induzierte Vaskulitiden in 1,7% und Moya-Moya-Syndrom in 2% der Fälle (Hetelekidis 1993; Rajan 1993; Sanford 1994; Scott 1994).

Bei Kindern sind die Spätfolgen einer Strahlentherapie im allgemeinen stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen, obwohl dies von dem bestrahlten Hirnabschnitt, dem einbezogenen Hirnvolumen und dem Dosisfraktionierungsschema abhängt. Die Auswirkungen der Strahlentherapie müssen daher insbesondere bei Kindern exakt untersucht werden. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden Spätfolgen der Radiotherapie bei Kindern, die wegen eines Kraniopharyngeoms bestrahlt wurden, nicht prospektiv untersucht, insbesondere nicht über einen längeren Zeitraum hinweg. Integraler Bestandteil einer Studie zur Prognose von Kraniopharyngeompatienten muss daher die prospektive Erfassung von Daten sein, die die Auswirkung einer Behandlung mit chirurgischer Resektion allein oder in Kombination mit Strahlentherapie zueinander in Beziehung setzt.

Ein systematisches und standardisiertes Nachsorge- und Dokumentationsprogramm (RISK) von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter wurde von der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) erarbeitet und in das Nachsorgeprogramm von KRANIOPHARYNGEOM 2007 integriert.

3. Konzept der Folgestudie KRANIOPHARYNGEOM 2007

3.1. Hintergrund

Die prospektive multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom **KRANIOPHARYNGEOM 2000** wird protokollgemäß im Oktober 2006 geschlossen werden. Die bislang rekrutierten Patientenzahlen deuten daraufhin, dass die projektierte Fallzahl von 120 Patienten in fünf Jahren Laufzeit erreicht werden wird. Aufgrund des ausgesprochen hohen Vollständigkeitsgrades der Datenerfassung und des Datenrücklaufs wird eine Analyse der Studienfragen möglich werden.

HIT-Endo und KRANIOPHARYNGEOM 2000:

Basierend auf einer Zwischenauswertung (03/06) sowie den publizierten Ergebnissen wissenschaftlicher Begleitstudien im Rahmen von HIT-Endo und KRANIOPHARYNGEOM 2000 können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Bei hypothalamischer Beteiligung des Kraniopharyngeoms resultiert das radikale chirurgische Vorgehen in zusätzlichen hypothalamischen Läsionen, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung der postoperativen funktionellen Kapazität und Lebensqualität der Patienten führen (Müller, 2003).
- Die Lebensqualität der Patienten wird in ca. 50% der Fälle durch eine hypothalamisch bedingte Adipositas deutlich beeinträchtigt (Müller 2001).
- Patienten mit ausgeprägter Adipositas boten nach einer höheren Anzahl neurochirurgischer Eingriffe im Erkrankungsverlauf eine reduzierte funktionelle Kapazität im Langzeitverlauf (Müller 2003).
- Bei hypothalamischer Beteiligung des Kraniopharyngeoms erscheint in Anbetracht der Spätfolgen ein intendiertes radikales neurochirurgisches Vorgehen **nicht** empfehlenswert.
- Nach inkompletter primärer Resektion deutet die ereignisfreie Überlebensrate (EFS: 0.22 ± 0.09 ; drei Jahre post-OP) auf häufige und frühe Progressionen des Tumorrestes nach inkompletter Resektion (Müller, Sörensen 2006).
- Untersuchungen zu Risikofaktoren für eine frühe Progression des Tumorrestes bzw. zum biologischen Wachstumsverhalten bestehender Tumorreste nach primär inkompletter Resektion existieren nicht.
- Insofern besteht für die postoperative Behandlungsstrategie nach inkompletter Resektion die Kontroverse,

inwieweit sich durch eine direkt postoperativ anschließende Bestrahlung eine Progression, weitere Operationen und eine Reduktion der Lebensqualität dieser Hochrisikopatienten mit Hypothalamusbeteiligung vermeiden ließe,

versus

der Auffassung, im Rahmen weiterer klinischer und bildgebender Kontrollen erst bei Progression des Tumorrestes eine Strahlentherapie ggf. nach erneutem neurochirurgischen Eingriff durchzuführen.

Die Gruppe der Patienten mit Hypothalamusbeteiligung muss aufgrund der Resultate unserer Zwischenauswertungen als Hochrisikogruppe für Spätfolgen und eine reduzierte Langzeitprognose eingestuft werden. Es besteht Konsens, dass komplette Resektionen bei Hypothalamusbeteiligung aufgrund der Spätfolgen zu vermeiden sind. Zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten sind Untersuchungen notwendig mit dem Ziel, eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung zur adäquaten Therapie nach inkompletter Resektion zu geben.

Literatur:

Der Stellenwert der postoperativen Bestrahlung bei Resttumor ist unklar und wird in der klinischen Praxis uneinheitlich gesehen. Teilweise wird eine sofortige postoperative Radiotherapie favorisiert, um etwaigen lebensbeeinträchtigenden klinischen Zuständen, bedingt durch Tumorprogression vorzubeugen (Thompson 2005). Demgegenüber wird auch ein Vorgehen mit abwartender Haltung favorisiert, um die Notwendigkeit einer Strahlentherapie mit dem Ziel hinauszuzögern, radiotherapiebedingte Therapiefolgen zu senken. Unstrittig ist, dass die sofortige postoperative Strahlentherapie die Zeit bis zur Progression signifikant verlängert (Stripp 2004). Das Gesamtüberleben wird offenbar hierdurch nicht beeinflusst, so dass die Strahlenbehandlung bei Rezidiv hoch effektiv zu sein scheint (Stripp 2004).

Drei neuere Serien verglichen retrospektiv die frühe postoperative Bestrahlung mit dem Einsatz bei Rückfall (Stripp 2004; Tomita 2005 und Moon 2005). (s. auch Tabelle: Abschnitt 2.9, Seite 19)

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte kein Unterschied festgestellt werden.

In der Serie von Moon konnte zwischen sofortiger Bestrahlung und Strahlenbehandlung bei Rückfall kein Unterschied im progressionsfreien Überleben gesehen werden. Die Tumorprogression nach Bestrahlung bei Rezidiv war jedoch mit einem deutlich höheren, negativen Einfluss auf die Lebensqualität verbunden, weswegen die Autoren die sofortige Strahlenbehandlung favorisierten (Moon 2005). Die untersuchten Parameter zur Lebensqualität beschränkten sich in dieser Studie allerdings auf ophthalmologische Befunde sowie Daten zur medikamentösen Einstellung des Salz-Wasser-Haushalts unter DDAVP-Medikation.

In der Serie von Tomita lagen die rückfallfreien Überlebensraten bei 83 bzw. 70% nach 5 und 10 Jahren. Die korrespondierenden Zahlen für Patienten nach inkompletter Resektion gefolgt von Radiotherapie lagen bei 71 bzw. 36%. Nach inkompletter Resektion ohne Strahlentherapie lag die rückfallfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lediglich bei 9% (statistisch hochsignifikant der sofortigen Bestrahlung unterlegen). Die anschließende Radiotherapie bei Rückfall erreichte schließlich identische Gesamtüberlebens- und progressionsfreie Überlebensraten mit 90 bzw. 70%, so dass die Strahlenbehandlung in dieser Serie bei Rezidiv schließlich hoch effektiv war.

Die Angaben in der Literatur zur PFS nach inkompletter Resektion spiegeln die Kontroverse zwischen den Verfechtern einer sich direkt an die inkomplette Resektion anschließenden strahlentherapeutischen Behandlung und den Befürwortern einer zunächst abwartenden und kontrollierenden Strategie mit Einsatz der Strahlentherapie im Falle einer Progression des Tumorrestes wider. Mangels prospektiver, randomisierter Daten kann im Falle der inkompletten Resektion derzeit keine fundierte Empfehlung zum optimalen Zeitpunkt der postoperativen Strahlentherapie gegeben werden.

Im **Studienprotokoll KRANIOPHARYNGEOM 2000** wurde bezüglich der Therapiestrategie nach inkompletter Resektion keine Empfehlung gegeben. Kontroverse Konzepte werden als alternative Möglichkeiten aufgezeigt (Müller 2006): anschließende lokale Bestrahlung mit 54 Gy ZVD (ICRU₅₀)(ED 1,8 Gy, 5x / Wo.) versus abwartendes Verhalten mit engmaschigen MRT-Kontrollen und lokaler Bestrahlung bei Progression.

Randomisierte Fragestellung in KRANIOPHARYNGEOM 2007

Für die Untergruppe der Patienten (≥ 5 Jahre), deren Tumor primär inkomplett reseziert wurde, wird postoperativ eine stratifizierte Randomisation in zwei Arme hinsichtlich des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie durchgeführt. Die Randomisation erfolgt drei Monate nach Operation anhand des zu diesem Zeitpunkt erhobenen PEDQOL-Scores für die physische Funktion (Randomisationsgruppe mit niedrigem PEDQOL = PEDQOL Domäne Physische Funktion ≤ 56 Punkte; Randomisationsgruppe mit hohem PEDQOL = PEDQOL Domäne Physische Funktion ≥ 56 Punkte). Nach Randomisation wird anhand der Endpunkte Veränderung der Lebensqualität (PEDQOL) 3 Monate post OP zu 3 Jahren nach Randomisierung (Hauptzielgröße), progressions-freies Überleben (EFS) und Gesamtüberlebensrate (OS) (Nebenzielgrößen) untersucht, welcher Bestrahlungszeitpunkt (direkte postoperative Strahlentherapie versus MRT-Kontrollen + Bestrahlung bei Progression des Tumorrestes [$>25\%$]) überlegen ist.

Studienablauf

Die Laufzeit der Gesamtstudie gliedert sich in eine Phase bis zur Zwischenauswertung (ZA) und in die Phase der Rekrutierung nach ZA bis zur Endauswertung (EA). Die ZA erfolgt nach Rekrutierung von 20 randomisierten Patienten und deren Nachbeobachtung über drei Jahre (Endpunkt: PEDQOL physische Funktion drei Jahre nach Randomisation). Basierend auf den Rekrutierungszahlen der Vorläuferstudie (KRANIOPHARYNGEOM 2000) wird die **Zwischenauswertung voraussichtlich ca. 5,5 Jahre nach Studienbeginn** beginnen (Dauer der Datenanalyse der ZA ca. $\frac{1}{2}$ Jahr).

Nach ca. 6 Jahren Studienlaufzeit ergeben sich folgende mögliche Szenarien:

- Falls ein Therapieeffekt bereits in der ZA gezeigt werden kann, wird die Rekrutierung bei ZA (d.h. 5,5 Jahre nach Studienbeginn) beendet. Bis dahin wurden ca. 6 Jahre lang Patienten rekrutiert. Die Patienten, welche in den Jahren 2,5 bis 4 Jahre rekrutiert wurden, werden als sogenannte Interimpatienten behandelt, da man davon ausgeht, dass deren Randomisierung so weit zurückliegt, dass deren Therapie nicht mehr an die neuen Erkenntnisse der ZA angepasst werden können. D.h. deren Therapie folgte noch der Zuteilung durch die Randomisierung. Aus ethischen Gründen ist man verpflichtet auch deren Daten bei der EA zu berücksichtigen. Wenn die LQ 3 Jahre nach Randomisierung auch von diesen Patienten vorliegt, wird die Endanalyse durchgeführt. Beginn der EA nach ca. 7 Jahren nach Studienbeginn, Dauer der EA: ca. ½ Jahr. **Studienende 7,5 Jahre nach Studienbeginn.**
- Falls die ZA keinen oder einen sehr kleinen Therapieeffekt ergibt, wird die Studie bei ZA gestoppt. (frühestes **Studienende/EA ca. 6 Jahre nach Studienbeginn**)
- Falls die ZA einen moderaten Therapieeffekt ergibt, wird die Rekrutierungszeit nach ZA um ca. 4 Jahre (maximal 6,5 Jahre) verlängert (Gesamtrekrutierung: von Jahr 0 bis Jahr 10 (maximal Jahr 12,5). Es würde sich dann noch eine Follow-up Zeit von 3 Jahren anschließen. **Studienende 13 Jahre (maximal 15,5 Jahre) nach Studienbeginn.**

Änderungen und Fortschritte im Bereich der operativen und strahlentherapeutischen Behandlung, die in Anbetracht der langen Laufzeiten der Studie nicht auszuschließen sind, haben keinen Einfluss auf die Endauswertung, da sich Änderungen hinsichtlich der Behandlungsqualitäten im Rahmen der Randomisation in beiden Therapiearmen gleich auswirken.

Jahre	2,5	5,5	7	12,5	15,5
Start	Rekrutierungsende für Patienten in ZA	Beginn ZA	Frühester Zeitpunkt EA	Max. Gesamt-rekrutierungszeit	Spät. Zeitpunkt EA
Variable Zeit (abhängig von Rekrutierung)	Fixer Zeitraum (3 J Nachbeob.)	Variable Zeit (abh. von ZA und Rekrutierung)		Fixer Zeitraum (3 J Nachbeob.)	

Wissenschaftliche Begleituntersuchungen

Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 ist, wie schon die Voruntersuchung KRANIOPHARYNGEOM 2000, offen für wissenschaftliche Begleituntersuchungen und wirbt um multizentrische und interdisziplinäre Teilnahme und Mitarbeit. Material und Daten werden mit Zustimmung der Studienkommission den an KRANIOPHARYNGEOM 2007 teilnehmenden Kollegen zur Verfügung gestellt. In molekulargenetischen Begleituntersuchungen soll Tumormaterial auf Marker und Risikofaktoren für progredientes Wachstum untersucht werden (s. Wiss. Begleituntersuchungen im Anhang, Seite 108).

Beobachtungspatienten in KRANIOPHARYNGEOM 2007

Für alle anderen Patienten (Patienten nach kompletter Resektion und Patienten eines Alters <5 Jahren zum Zeitpunkt der Operation) versteht sich vorliegende Untersuchung als prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die die Prognose von Kraniopharyngeompatienten nach unterschiedlichen, derzeit praktizierten Therapiestrategien evaluiert. Die Datenerhebung erfolgt standardisiert und einheitlich für die Hirntumorggruppen der SIOP. Die internationale Standardisierung der Datenerfassung hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose von Kinder und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom verfolgt das Ziel, in internationaler Kooperation die Fallzahlen und somit auch Erfolgsaussichten gemeinsamer Datenauswertungen im Rahmen der SIOP zu ermöglichen. Ziel der Studie ist auch, einen Qualitätsstandard zu schaffen und Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieformen hinsichtlich ihrer Effektivität und Auswirkung auf die Lebensqualität der so behandelten Patienten zu untersuchen.

3.2. Studienziele

Primäre Studienziele:

- Randomisierte Untersuchung von Kindern (≥ 5 Jahre) und Jugendlichen nach inkompletter Resektion des Kraniopharyngeoms bei Primärdiagnose hinsichtlich der Endpunkte Veränderung der Lebensqualität (PEDQOL–Domäne: physische Aktivität) von 3. Monat postOP zu 3 Jahren nach Randomisierung (Hauptzielgröße), progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (Nebenzielgrößen) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der postoperativen Strahlentherapie (postoperative Strahlentherapie versus postoperativ abwartendes Verhalten + Strahlentherapie bei Progression des Resttumors).
- Erfassung der angewandten Therapiestrategien bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter im Rahmen einer für die Hirntumorguppen der SIOG einheitlichen Datenerfassung,
- Evaluation des Remissionsstatus nach unterschiedlichen Therapiestrategien / -modalitäten bei Kraniopharyngeom im Rahmen einer für die Hirntumorguppen der SIOG einheitlichen Datenerfassung,
- Evaluation des Gesundheitsstatus (ophthalmologische, neuropsychologische und endokrinologische Befunde) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen nach Behandlung eines Kraniopharyngeoms im Rahmen einer für die Hirntumorguppen der SIOG einheitlichen Datenerfassung.

Sekundäre Studienziele:

- Untersuchung zur Häufigkeit des Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter,
- Qualitätskontrolle der Diagnostik und Therapie von Kraniopharyngeomen im Kindes- und Jugendalter,
- Verbesserung der Langzeitbetreuung durch ein standardisiertes Nachsorgeprogramm,
- Evaluation der endokrinen Substitution bei postoperativem (Pan-) Hypopituitarismus,
- Prospektive Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas,
- Aufbau einer Materialbank (Gewebe, Liquor, Zystenflüssigkeit, Serum),
- Erfassung der Häufigkeiten von Hypophysenadenomen und Meningeomen im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der Studie HIT-Endo,
- Erfassung der Häufigkeiten von sellären und parasellären zystischen Fehlbildungen (Arachnoidzysten und Zysten der Rathke'schen Tasche) im Kindes- und Jugendalter,
- Erfassung der Häufigkeiten, Behandlung und Prognose von Xanthogranulomen im Kindes- und Jugendalter.

3.3. Patientenaufnahme

Einschlusskriterien:

Als **Studienpatienten** werden in die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 alle Patienten aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllen:

1. Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms,
2. Alter bei Diagnose ≤ 18 Jahre,
3. Einverständnis von Erziehungsberechtigten und soweit einsichtsfähig auch das Einverständnis des Patienten.

Einschlusskriterien für die Randomisation:

1. Histologische Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms
2. Alter bei Diagnose ≤ 18 Jahre
3. Alter bei primärer Operation ≥ 5 Jahre
4. Inkomplette primäre Resektion
5. Referenzradiologische Bestätigung der inkompletten Resektion
6. Einverständnis von Erziehungsberechtigten und soweit einsichtsfähig auch das Einverständnis des Patienten

Andere Patienten

Patienten mit Hypophysenadenom oder Meningeom werden über die Meldung an das Deutsche Kinderkrebsregister von der Studienzentrale in Oldenburg erfasst. Im Rahmen der bereits 2001 initiierten Pilotstudie werden die Daten zur Häufigkeit und Inzidenz weiter gesammelt. (s. Aufklärungsbogen im Anhang, Einverständniserklärung im Anhang)

Patienten mit rein zystischen sellären/parasellären Fehlbildungen (Zysten der Rathke'schen Tasche, supraselläre Zysten u.a.), sowie Patienten mit **Xanthogranulom** werden im Rahmen der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 gemeldet und in einem speziellen Register geführt.

Der Allgemeine Meldebogen (s. Anhang S. 153) ist in den Zentren vorrätig. Er ist für alle Tumoren gleich und wird nach Mainz an das Deutsche Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums Mainz geschickt. Von dort wird dann der Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbogen an die Zentren geschickt (s. Anhang Seite 155ff).

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister (IMBEI der Universität Mainz; Frau Prof. Dr. Blettner, Dr. P. Kaatsch) werden Daten zur Häufigkeit und Epidemiologie maligner und benigner Hirntumoren erhoben und ausgewertet.

Sonstige Patienten

Patienten, deren Bildgebung den Verdacht auf ein Kraniopharyngeom nahe legt, das aber histologisch ausgeschlossen werden kann, sollen entsprechend der referenzpathologischen Befundung in die jeweils zuständige Studie (HIT-MED'99, SIOP-LGG, HIT-HGG, SIOP CNS GCT'96, LCH) eingebracht werden.

3. 4. Statistische Methoden und Design der randomisierten Studie

Dipl. Math. oec. A. Emser, Dr. A. Faldum, IMBEI, Universität Mainz

3.4.1. Design der randomisierten Studie

Ziel der Studie ist der Vergleich der Lebensqualität (LQ) von Patienten, deren Resttumor nach inkompletter Resektion primär bestrahlt wurde, mit der Lebensqualität von Patienten, die nach inkompletter Resektion keine primäre Strahlentherapie erhalten haben. Die in die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 aufgenommenen Patienten werden randomisiert einem der beiden Therapiearme zugeteilt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die randomisierte Studie sind wie folgt definiert:

Einschlusskriterien:

1. Histologische Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms
2. Alter bei Diagnose ≤ 18 Jahre
3. Alter bei primärer Operation ≥ 5 Jahre
4. Inkomplette primäre Resektion
5. Referenzradiologische Bestätigung der inkompletten Resektion
6. Einverständnis von Erziehungsberechtigten und soweit einsichtsfähig auch das Einverständnis des Patienten.

Ausschlusskriterien:

Keine Lebensqualitätsmessung vor Randomisation (3. Monate nach OP, 60-90 Tage).

Diese Untersuchung ist multizentrisch, unverblindet, randomisiert und prospektiv. Das Design der Studie ist zweistufig adaptiv. Die Zwischenanalyse findet statt, wenn bei 20 Studienpatienten die 3-jährige Lebensqualität evaluiert wurde. Beruhend auf den Ergebnissen der Zwischenanalyse wird dann die Fallzahl für die zweite Stufe der Studie festgelegt. Die Dauer der insgesamten Rekrutierungszeit ist somit abhängig von den Ergebnissen der Zwischenanalyse nach 20 randomisierten Patienten. An die Rekrutierungszeit schließt sich eine 3-jährige Nachbeobachtungsphase an. Die Randomisierung wird stratifiziert nach der Lebensqualität im 3. Monat (60-90 Tage) nach OP (Lebensqualität nach Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich der PEDQOL-Domäne „Physische Funktion“ ($LQ_{Rand, P, D1}$): ≤ 56 vs. > 56). Die erforderlichen Randomisierungslisten werden vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik des Universitätsklinikums Mainz zur Verfügung gestellt.

Innerhalb der Studie werden die Grundsätze „guter klinischer Praxis (GCP)“ der ICH sowie die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki eingehalten.

3.4.2. Zielgrößen

Entsprechend den unterschiedlichen Fragestellungen sind die Endpunkte wie folgt definiert:

Die Lebensqualität der Patienten wird mit Hilfe des Fragebogens PEDQOL zu folgenden Zeitpunkten gemessen:

- 3. Monat (60-90 Tage) nach OP
- in den ersten 5 Jahren nach Randomisation in jährlichen Abständen inkl. 3 Jahre nach Randomisierung

Zu diesen Zeitpunkten werden die Patienten (teilweise mit Unterstützung der Eltern) und die Eltern des erkrankten Kindes gebeten den genannten Fragebogen auszufüllen. Der Fragebogen PEDQOL besteht aus 7 Domänen:

D1: physische Funktion, D2: Selbsteinschätzung, D3: Emotionales Verhalten, D4: Körperbild, D5: Kognitive Funktion, D6: Soziale Funktion Freunde, D7: Soziale Funktion Familie

Hauptzielgröße

1. Hauptzielgröße ist die Veränderung der Lebensqualität der Patienten von 3 Monate post OP bis 3 Jahre nach Randomisierung nach Selbsteinschätzung der Patienten in der Domäne „physische Funktion“: $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1} = \text{„LQ 3 Jahre nach Randomisierung nach Selbsteinschätzung in der Domäne D1“} - \text{„LQ 3 Monate post OP nach Selbsteinschätzung in der Domäne D1“}$. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung versterben, wird $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1} = 2000 - \text{Anzahl der Tage von Randomisierung bis Tod jedweder Art}$ gesetzt.

Da die Werte für die LQ in einem Bereich zwischen 25 und 100 liegen und die LQ mit steigenden Werten abnimmt, kann $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1}$ bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung nicht versterben, Werte von -75 bis 75 annehmen, wobei die LQ mit positiver Differenz im Verlauf schlechter geworden ist. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre versterben, liegt $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1}$ zwischen 904 und 2000 . Dabei nimmt $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1}$ mit steigender Lebensdauer ab.

Nebenzielgrößen

2. - 7. Veränderung der Lebensqualität der Patienten von 3 Monate post OP bis 3 Jahre nach Randomisierung nach Einschätzung der Patienten in den Domänen D2 bis D7 (Diff-LQ_{3,P,D2}, Diff-LQ_{3,P,D3}, Diff-LQ_{3,P,D4}, Diff-LQ_{3,P,D5}, Diff-LQ_{3,P,D6}, Diff-LQ_{3,P,D7}). Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung versterben, wird Diff-LQ_{3,P,D} = 2000 – Anzahl der Tage von Randomisierung bis Tod jedweder Art gesetzt. Da die Werte für die LQ in einem Bereich zwischen 0 und 100 liegen und die LQ mit steigenden Werten abnimmt, kann Diff-LQ_{3,P,D} bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung nicht versterben, Werte von –100 bis 100 annehmen, wobei die LQ mit positiver Differenz im Verlauf schlechter geworden ist. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre versterben, liegt Diff-LQ_{3,P,D} zwischen 904 und 2000. Dabei nimmt Diff-LQ_{3,P,D} mit steigender Lebensdauer ab.
8. - 14. Veränderung der Lebensqualität der Patienten von 3 Monaten post OP bis 3 Jahre nach Randomisierung nach Einschätzung der Eltern in den Domänen D1 bis D7 (Diff-LQ_{3,EI,D1}, Diff-LQ_{3,EI,D2}, Diff-LQ_{3,EI,D3}, Diff-LQ_{3,EI,D4}, Diff-LQ_{3,EI,D5}, Diff-LQ_{3,EI,D6}, Diff-LQ_{3,EI,D7}). Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung versterben, wird Diff-LQ_{3,EI,D} = 2000 – Anzahl der Tage von Randomisierung bis Tod jedweder Art gesetzt. Da die Werte für die LQ in einem Bereich zwischen 0 und 100 liegen und die LQ mit steigenden Werten abnimmt, kann Diff-LQ_{3,EI,D} bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Randomisierung nicht versterben, Werte von –100 bis 100 annehmen, wobei die LQ mit positiver Differenz im Verlauf schlechter geworden ist. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre versterben, liegt Diff-LQ_{3,EI,D} zwischen 904 und 2000. Dabei nimmt Diff-LQ_{3,EI,D} mit steigender Lebensdauer ab.
15. Progressionsfreies Überleben (PFS): Die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Auftreten einer Tumorprogression, Tod jedweder Art oder bis zur letzten Nachsorgekontrolle von Patienten ohne Progress.
Definition Tumorprogression: siehe Kapitel 7.4. „Definitionen der Resektion und des Tumorresponse“
16. Gesamtüberleben (**OS**): Die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Tod jedweder Art oder bis zur letzten Nachsorgekontrolle lebender Patienten.
 Studienpatienten werden mit folgenden neuropsychologischen Tests zum Zeitpunkt der Randomisierung und danach in jährlichen Abständen untersucht. Bezüglich der Tests wird auf die Ausführungen im Glossar und in den jeweiligen Kapiteln des Studienprotokolls verwiesen.
17. Fertigkeitenskala-Münster-Heidelberg [FMH]: stetig
 18. Kaufman-Assesment Battery for Children [K-ABC]: stetig
 19. Coloured Progressive Matrices Test [CPM]: stetig
 20. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder [HAWIK VII] und Erwachsene [WIE]: stetig
 21. Bayley Scales of Infant and Toddler Development [BSID III]: stetig
 22. Developmental Test of Visual-Motor Integration [VMI]: stetig
 23. Aufmerksamkeitsbelastungstest [CPT]: stetig
 24. Child Behavior Checklist [CBCL/4-18]: stetig. Zielgrößen Teil A (Elternurteil über psychosoziale Kompetenzen): Kompetenzskalen (Aktivitäten, soziale Kompetenz, Schule) und Gesamtkompetenzskalen. Zielgrößen Teil B (Elternurteil über Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten, somatische Beschwerden): a. Übergeordnete Problemskala: Internalisierende Auffälligkeiten (Problemskalen: Sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Ängstlichkeit / Depressivität); b. Übergeordnete Problemskala: externalisierende Auffälligkeiten (Problemskalen: Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten); c. Übergeordnete Problemskala (nicht definiert): soziale Probleme, Zwanghaftigkeit, Aufmerksamkeitsprobleme).
 25. Strength and Difficulties Questionnaire [SDQ]: stetig

ophthalmologische Befunde:

26. Visus: stetig
 27. Gesichtsfelder [Goldmann-Perimetrie] Einschränkung des Gesichtsfeldes (nein,ja), bitemporale Heminaopsie (nein,ja)
 28. Fundoskopie [Papillenatrophie]: (nein, ja)
 29. Strabismus: (nein, ja)
 30. Body-Mass-Index SDS [BMI-SDS]
 31. Körperhöhen-SDS
 32. Zielgrößen(TH) -bezogene Körperhöhen-SDS
hormonelle Ausfälle
 33. Wachstumshormonmangel (nein/ja)
 34. Hypothyreose (nein, ja)

35. Hypocortisolismus (nein, ja)
36. Diabetes Insipidus (nein, ja)
37. Hypogonadismus (nein, ja)
38. Alter bei Pubertätsbeginn: (in Jahren) (s. Glossar)
39. Pubertätsbeginn: (Definition s. Glossar)
 - Ausbleibende/verspätete Pubertätsentwicklung
 - nicht verspätete Pubertätsentwicklung
40. hormonelle Substitutionstherapie:
 - rekombinantes Wachstumshormon (nein,ja)
 - DDAVP (nein, ja)
 - Hydrocortison (nein, ja)
 - L-Thyroxin (nein, ja)
 - Sexualsteroid (nein, ja)
41. Paresen (nein, ja) (Definition: zentralnervös bedingte Lähmung)
42. Krampfleiden: (nein, ja) (Unabhängig von Frequenz und Intensität der Krampffaktivität)
43. Kopfschmerzen: (nein, ja)
44. Durchführung einer antikonvulsiven medikamentösen Therapie: (nein, ja)

Ausprägung klinischer Symptome eines hypothalamischen Syndroms:

45. Essstörungen: (nein, ja) (siehe Glossar)
46. Vigilanzbeeinträchtigungen: (nein, ja) (Definition Vigilanzbeeinträchtigung = Punktwert im Epworth Sleeping Scale [ESS] > 10 Punkte)

Störungen der zirkadianen Rhythmik

47. Tagesmüdigkeit: nein/ja (Definition Tagesmüdigkeit: Epworth Sleeping Scale > 10 Punkte)
48. nächtliche Schlafstörungen: nein/ja (nächtliche Schlafstörungen = nächtliche Einschlaf- oder Durchschlafstörungen)
49. Temperaturschwankungen: nein/ja (Definition Temperaturschwankungen: lassen sich ohne großen Aufwand nicht quantifizieren; als subjektive Angabe = Untertemperatur < 36.5°C)
50. Durchführung einer medikamentösen Therapie mit zentralen Stimulantien: nein/ja (Definition: Medikation mit Methylphenidat oder Modafinil)
51. Durchführung einer medikamentösen Therapie mit Psychopharmaka: nein/ja (Definition: Medikation mit Antidepressiva)

Nebengrößen zum Vergleich der beiden Therapiegruppen vor der Randomisierung:

52. primär intendierten operativen Resektionsgrad:
 - a) Intention zur radikalen d.h. kompletten Tumorexstirpation
 - b) Intention zur Tumolvolumenreduktion = inkomplette Resektion (Definitionen: siehe Kapitel 7.4. Definitionen der Resektion)
 - c) Probebiopsie: operativer Eingriff zur Entnahme einer Tumorprobe für die histologische Diagnose ohne Absicht der Tumolvolumenreduktion
 - d) keine OP
53. operative Zugangswege: (pterionaler Zugangsweg, transsphenoidaler Zugangsweg, sonstige Zugangswege)
54. operative Komplikationen:
 - Blutung: nein, ja
 - Entlastungsamaurose: nein, ja
 - Apoplex: nein, ja
55. perioperative Komplikationen:
 - Blutung: nein, ja
 - Infektion: nein, ja
 - Addison-Krise: nein, ja
 - Entgleisungen des Salz-Wasser-Haushaltes: nein, ja
 - Apoplex: nein, ja
 - Amaurose: nein, ja
 - sonstige: nein, ja
56. Tumorgröße: (stetig) (Definition s. Kapitel 7.4.)
57. Hypothalamusbeteiligung
 - anteriorer Hypothalamus: (nein, ja). (Anatomisch definiert und von der Referenzradiologie standardisiert evaluiert, siehe Studienprotokoll)

- posteriorer Hypothalamus: (nein, ja). (Anatomisch definiert und von der Referenzradiologie standardisiert evaluiert, siehe Studienprotokoll)
- 58. Vorliegen zystischer Bestandteile in der Bildgebung: (nein, ja) (s. Studienprotokoll)
- 59. Größe zystischer Bestandteile in der Bildgebung: (stetig) (s. Glossar)
- 60. Vorliegen zystischer Bestandteile des postoperativen Tumorrestes: (nein, ja) (s. Glossar und Studienprotokoll)
- 61. Größe zystischer Bestandteile des postoperativen Tumorrestes: (stetig [cm³]) (s. Glossar und Studienprotokoll)
- 62. Vorliegen von Tumorverkalkungen: (nein, ja) (s. Glossar und Studienprotokoll)
- 63. Größe des postoperativen Tumorrestes (stetig (cm³), Definition? (s. Glossar)
- 64. Lokalisation des Tumorrestes (intrasellär, extrasellär, intra/extrasellär) (Definition s. Glossar)
- 65. Vorliegens verkalkter Bestandteile des postoperativen Tumorrestes in der Computertomographie: nein/ja (Definition s. Studienprotokoll)
- 66. Adipositas:
 - Normalgewicht: BMI-SDS < +2SD
 - mäßige Adipositas / Übergewicht: BMI 2-3 SD
 - Adipositas BMI 3-7 SD
 - extreme Adipositas BMI > 7 SD
- 67. Gestationsalter-bezogene Geburtsgewicht (Gestationsalter- und geschlechtsspezifisches Geburtsgewichts-SDS): (stetig) (Definition s. Glossar)

3.4.3 Fragestellungen

Mit Hilfe dieser Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Hauptfragestellung

1. Unterscheidet sich die Veränderung der Lebensqualität von 3 Monaten post OP bis 3 Jahre nach Randomisierung der Patienten nach Selbsteinschätzung in der Domäne „physische Funktion“ (Diff-LQ_{3,P,D1}) zwischen den beiden Therapiearmen?

Nebenfragestellungen

- 2.-14. Führen die beiden Therapiearme zu einer unterschiedlichen Veränderung der Lebensqualität von 3 Monaten post OP bis 3 Jahre nach Randomisierung der Patienten
 - nach Selbsteinschätzung der Patienten in den Domänen D2 bis D7 (Diff-LQ_{3,P,D2} bis Diff-LQ_{3,P,D7})?
 - nach Einschätzung der Eltern in den Domänen D1 bis D7 (Diff-LQ_{3,EI,D1} bis Diff-LQ_{3,EI,D7})
- 15.-16. Führen die beiden Therapiearme
 - zu einem unterschiedlichen progressionsfreien Überleben (PFS)?
 - zu einem unterschiedlichen Überleben (OS)?
- 17.-25. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen
 - im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchungen (Fertigkeitenskala- Münster-Heidelberg [FMH], Kaufman-Assessment Battery for Children [K-ABC], Coloured Progressive Matrices Test [CPM], Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder [HAWIK IV], Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene [WIE], Developmental Test of Visual-Motor Integration [VMI], Aufmerksamkeitstest [CPT], Bayley Scales of Infant and Toddler Development [BSID III], Child Behavior Checklist [CBCL/4-18] zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung?
 - im Rahmen der sonstigen Prüfungen (HIT-Leben) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Strength and Difficulties Questionnaire [SDQ] zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung?
- 26.-30. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der ophthalmologischen Befunde (Visus, Gesichtsfelder [Goldmann-Perimetrie]: Einschränkung des Gesichtsfeldes (nein,ja), bitemporale Heminaopsie (nein,ja), Fundoskopie [Papillenatrophie], Strabismus) zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung?
- 30.-32. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Grades der Adipositas (Body-Mass-Index SDS [BMI-SDS] zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung? Gibt es diesbezüglich Geschlechtsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen?
- 33.-38. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich
 - des mittelfristigen Gewichtsverlaufs (Delta: [BMI-SDS drei Jahre nach Randomisation] – [BMI-SDS bei Diagnose])?

- des postoperativen Gewichtsverlaufs im ersten Jahr nach Operation (Delta: [BMI-SDS ein Jahre nach Diagnose] – [BMI-SDS bei Diagnose])?
- 39.-50. Gibt es diesbezüglich Geschlechtsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen?
- Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich
 - der Körperhöhen-SDS zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung?
 - der auf die Zielgröße bezogenen (TH) Körperhöhen-SDS zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung?
 - der Wachstumsrate (Delta: [Körperhöhen-SDS drei Jahre nach Diagnose] – [Körperhöhen-SDS bei Diagnose])?
 - der Zielgrößen-bezogenen (TH) Wachstumsrate (Delta: [TH-Körperhöhen-SDS drei Jahre nach Diagnose] – [TH-Körperhöhen-SDS bei Diagnose])?
- 51.-55. Gibt es diesbezüglich Geschlechtsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen?
- Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Vorliegens hormoneller Ausfälle (Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, Hypocortisolismus, Diabetes Insipidus, Hypogonadismus)?
- 56.-57. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Alters bei Pubertätsbeginn bzw. zu höheren Raten einer verspäteten Pubertätsentwicklung?
- 58.-62. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der hormonellen Substitutionstherapie (rekombinantes Wachstumshormon, DDAVP, Hydrocortison, L-Thyroxin, Sexualsteroiden)?
- 63.-65. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des neurologischen Befundes (Paresen, Krampfleiden, Kopfschmerzen)?
- 66. Führen die beiden Therapiearme zu Unterschieden hinsichtlich der Durchführung einer antikonvulsiven medikamentösen Therapie?
- 67.-81. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Ausprägung klinischer Symptome eines hypothalamischen Syndroms (Essstörungen, Vigilanzbeeinträchtigungen, Störungen der zirkadianen Rhythmik [Tagesmüdigkeit, nächtliche Schlafstörungen], Temperaturschwankungen)? Gibt es diesbezüglich Geschlechtsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen?
- 82.-83. Führen die beiden Therapiearme zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich
 - der Durchführung einer medikamentösen Therapie mit zentralen Stimulantien?
 - der Durchführung einer medikamentösen Therapie mit Psychopharmaka?
- 84.-86. Gibt es Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen hinsichtlich
 - der Durchführung stationärer oder ambulanter Rehabilitationsmaßnahmen?
 - der Durchführung stationärer oder ambulanter psychotherapeutischer Maßnahmen?
 - der Häufigkeit ambulanter ärztlicher Betreuung in der Nachsorge?

Fragestellungen zur Untersuchung der Homogenität der beiden Therapiearme vor Randomisierung

- 87.-103. Gibt es Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen hinsichtlich
 - des primär intendierten operativen Resektionsgrades?
 - des operativen Zugangsweges?
 - primär durchgeführter operativer Maßnahmen zur Hirndruckentlastung (Liquorshunt)?
 - operativer Komplikationen?
 - perioperativer Komplikationen?
 - der präoperativen Tumorgröße?
 - der präoperativen Tumorlokalisation (intrasellär, extrasellär, intra/extrasellär)?
 - der Hypothalamusbeteiligung (anterior, posterior) in der präoperativen Bildgebung?
 - des Vorliegens zystischer Bestandteile in der präoperativen Bildgebung?
 - der Größe zystischer Bestandteile in der präoperativen Bildgebung?
 - des Vorliegens von Tumorverkalkungen im präoperativen Computertomogramm?
 - der Größe des postoperativen Tumorrestes?
 - der postoperativen Lokalisation des Tumorrestes (intrasellär, extrasellär, intra/extrasellär) in der postoperativen Bildgebung?
 - der Hypothalamusbeteiligung (anteriorer Hypothalamus, posteriorer Hypothalamus) des Tumorrestes in der postoperativen Bildgebung?
 - des Vorliegens zystischer Bestandteile des postoperativen Tumorrestes?
 - der Größe zystischer Bestandteile des postoperativen Tumorrestes?
 - des Vorliegens verkalkter Bestandteile des postoperativen Tumorrestes im postoperativen Computertomogramm?
- 104.-107. Gibt es Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen hinsichtlich

- des Grades der Adipositas des leiblichen Vaters (Body-Mass-Index SDS des Vaters bei Diagnose des Kraniopharyngeoms)?
- des Grades der Adipositas der leiblichen Mutter (Body-Mass-Index SDS der Mutter bei Diagnose des Kraniopharyngeoms)?
- des Gestationsalters (Schwangerschaftsdauer [Wochen]) des Patienten?
- des Gestationsalter-bezogenen Geburtsgewichts (Gestationsalter- und geschlechtsspezifisches Geburtsgewichts-SDS) des Patienten?

3.4.4. Statistische Auswertung

Die Studienauswertungen werden vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsklinik Mainz unter Verwendung der Statistiksoftware SPSS durchgeführt. Die konfirmatorischen Auswertungen erfolgen nach dem **Intention-to-treat-Prinzip**. Zusätzlich wird eine explorative **Per-Protokoll-Auswertung** und eine **As-Treated-Auswertung** vorgenommen.

Per-Protokoll-Patienten sind wie folgt definiert:

Alle Patienten, die gemäß der ihnen per Randomisierung zugeteilten Therapie protokollgemäß behandelt wurden, gelten als Per-Protokoll-Patienten.

Als Protokollverletzung gilt sowohl bei sofortiger, postoperativer Strahlentherapie (Arm I) als auch bei Strahlentherapie nach Progression des Tumorrestes (Arm II):

- Abweichung in der kumulativen Enddosis um +/- 10% (+/- 5,5 Gy)
- Abweichung in der Einzeldosis +/- 0,18 Gy)
- Abweichungen vom geplanten Gesamtbehandlungszeitraum von mehr als 3 Wochen
- Abweichungen vom Zielvolumen-Konzept

Zusätzlich gilt für Patienten des Therapiearms II (Abwartendes Verhalten nach OP, Bestrahlung bei Progression) der Beginn einer Strahlentherapie (mit einer verabreichten kumulativen Strahlendosis größer als 5.5 Gy) ohne Progression des Tumorrestes als Protokollverletzung.

As-Treated-Patienten sind wie folgt definiert:

Alle Patienten, die unabhängig vom Randomisierungsergebnis eine der beiden Therapien (mit / ohne primäre Strahlentherapie) ohne Therapieabweichungen erhalten haben, gelten als As-Treated-Patienten.

Die Hauptfragestellung wird innerhalb der Intention-to-treat Population zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 überprüft. Die p-Werte zur Beantwortung der Nebenfragestellungen und der Per-Protokoll- und As-Treated-Auswertung verstehen sich explorativ.

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Nebenfragestellungen wird die Gesamtzahl der durchgeführten Tests genannt.

Fehlende Werte:

Bei den Überlebenszeitanalysen werden fehlende Werte als zensierte Daten behandelt. In allen anderen Fällen werden zunächst nur Patienten mit vorhandenen Daten ausgewertet. In einem zweiten Schritt werden anschließend Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem fehlende Werte bei der Lebensqualität durch die jeweils vorangegangenen bekannten Werte ersetzt werden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen werden in dem Endbericht diskutiert.

Nullhypothesen und statistische Tests:

Hauptfragestellung

1. Nullhypothese:

Die Veränderung der Lebensqualität der Patienten von 3 Monate post OP zu 3 Jahre nach Randomisierung nach Selbsteinschätzung in der Domäne „physische Funktion“ (Diff-LQ_{3,P,D1}) unterscheidet sich nicht für Patienten, die nach inkompletter Resektion primär bestrahlt wurden, von Patienten, die nach inkompletter Resektion keine primäre Strahlentherapie erhalten haben.

Diese Hypothese wird mit zwei einseitigen Mann-Whitney U-Tests auf Unterschied für unverbundene Stichproben überprüft. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden Boxplots der Diff-LQ_{3,P,D1} für beide Therapiearme, Mediane, 1. und 3. Quartile, minimale und maximale Werte der Diff-LQ_{3,P,D1} für beide Therapie-Arme dargestellt.

Nebenfragestellungen

In der Endanalyse werden folgende Nebenfragestellungen untersucht:

2. – 14. Nullhypothese:

Die Veränderung der Lebensqualität der Patienten von 3 Monate nach OP bis 3 Jahre nach Randomisierung

- a. nach Selbsteinschätzung der Patienten in den Domänen D2 bis D7 (Diff-LQ_{3,P,D2} bis Diff-LQ_{3,P,D7})
- b. nach Einschätzung der Eltern in den Domänen D1 bis D7 (Diff-LQ_{3,EI,D1} bis Diff-LQ_{3,EI,D7}),

unterscheidet sich nicht für Patienten, die nach inkompletter Resektion primär bestrahlt wurden, und Patienten, die nach inkompletter Resektion keine primäre Strahlentherapie erhalten haben.

Diese Hypothesen werden mit einem zweiseitigen Mann-Whitney U-Test auf Unterschied für unverbundene Stichproben überprüft. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden Boxplots der Veränderung der LQ für beide Therapiearme, Mediane, 1. und 3. Quartile, minimale und maximale Werte der Veränderung der LQ für beide Therapie-Arme dargestellt.

15. Nullhypothese: Die progressionsfreien Überlebenszeiten (PFS) von Patienten, die nach inkompletter Resektion primär bestrahlt wurden, unterscheiden sich nicht von denen von Patienten, die nach inkompletter Resektion keine primäre Strahlentherapie erhalten haben.

Diese Hypothese wird mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die Kaplan-Meier-Kurven des PFS, die Quartile des PFS mit den 95%-Konfidenzintervallen und die 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-PFS-Raten mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für beide Therapie-Arme dargestellt.

16. Nullhypothese: Die Überlebenszeiten (OS) von Patienten, die nach inkompletter Resektion bestrahlt wurden, unterscheiden sich nicht von denen von Patienten, die nach inkompletter Resektion keine primäre Strahlentherapie erhalten haben.

Diese Hypothese wird mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test auf Unterschied überprüft. Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden die Kaplan-Meier-Kurven des OS, die Quartile des OS mit den 95%-Konfidenzintervallen und die 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-OS-Raten mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für beide Therapie-Arme dargestellt.

17.-107. Nullhypothese: Die beiden Therapiegruppen unterscheiden sich nicht bzgl. der Nebenfragestellung 17 bis 110 entsprechenden Zielgröße.

Diese Hypothesen werden im Falle

- einer stetigen Zielgröße mit dem zweiseitigen Mann-Whitney U-Test auf Unterschied für zwei unverbundene Stichproben überprüft.
Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes werden Boxplots der jeweiligen stetigen Zielgröße für beide Therapiearme, Mediane, 1. und 3. Quartile, minimale und maximale Werte der jeweiligen Zielgröße für beide Therapie-Arme dargestellt.
- einer binären Zielgröße mit dem exakten Test nach Fisher überprüft.
Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes wird für jede binäre Zielgröße die entsprechende Kreuztabelle dargestellt.
- einer kategorialen Zielgröße (mehr als 2 Ausprägungen) mit dem χ^2 - Unabhängigkeitstest überprüft.
Zur Veranschaulichung des Sachverhaltes wird für jede kategoriale Zielgröße (mit mehr als 2 Ausprägungen) die entsprechende Kreuztabelle dargestellt.

Zusätzlich zu der Überprüfung dieser Hypothesen im Gesamtkollektiv, werden bei einem Teil der Nebenfragestellungen (siehe Abschnitt 3.4.3, Seite 41 Fragestellungen: Nebenfragestellungen) diese Hypothesen getrennt für die weiblichen und männlichen Patienten untersucht.

3.4.5. Zwischenanalysen und Endanalysen

Nach Definition der Hauptzielgröße werden nur Patienten in eine Zwischenanalyse eingeschlossen, deren Randomisierung mindestens 3 Jahre zurückliegt. Würde die Studie nach der Zwischenanalyse gemäß einem gruppensequentiellen oder adaptiven Standarddesign beendet, wären die Informationen von Patienten, die innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Zwischenanalyse randomisiert wurden (Interimpatienten), für die confirmatorische Studienanalyse verloren. Aus Gründen der Studieneffizienz sowie aus ethischen Gründen müssen aber alle verfügbaren Informationen Verwendung finden, um zu einer gesicherten Studienaussage zu kommen. Daher wird ein adaptives Studiendesign angewandt, das alle auswertbaren randomisierten Patienten bei der confirmatorischen Analyse berücksichtigt (A. Faldum, G. Hommel: Strategies for including patients recruited during interim analysis of clinical trials, Journal of Biopharmaceutical Statistics, submitted). Die Parameter für dieses adaptive Design wurden wie folgt gewählt:

- zweistufiges adaptives Design
- Signifikanzniveau: 5%;
- zweiseitige Fragestellung: Umsetzung durch zwei einseitige Fragestellungen zu jeweils 2,5%
- balanciertes Design in beiden Stufen: gleiche Anzahl von Patienten pro Therapiegruppe

- Fallzahl der ersten Stufe: 20 (10 pro Therapiegruppe)
 - erwartete Anzahl von Interims-Patienten: 6 Patienten pro Therapiegruppe
 - Die Nullhypothese der Hauptfragestellung wird wie folgt geprüft:
 - Sollte einer der beiden einseitigen p-Werte der Zwischenanalyse kleiner oder gleich 0,015 sein, so wird die Randomisierung gestoppt. Ein Jahr nach der Zwischenanalyse wird dann die Hauptfragestellung erneut mit allen Patienten, deren Randomisierung mindestens 3 Jahre zurückliegt und die in der bisherigen Zwischenanalyse nicht berücksichtigt wurden, analysiert (Analyse der Interimpatienten). Diese Analyse ist einseitig in Richtung des kleineren der beiden p-Werte der Zwischenanalyse. Sollte der resultierende p-Wert dieser erneuten einseitigen Analyse kleiner oder gleich 0,1473 sein, so wird die Nullhypothese in Richtung des kleineren der beiden p-Werte der Zwischenanalyse abgelehnt. Ansonsten wird die Nullhypothese beibehalten.
 - Sollten beide einseitigen p-Werte der Zwischenanalyse größer als 0,015 und einer der beiden einseitigen p-Werte der Zwischenanalyse kleiner oder gleich 0,2 sein, so wird die Fallzahl der 2. Stufe in Richtung des kleineren der beiden p-Werte der Zwischenanalyse (p_1) erneut geplant (siehe 3.4.6) und die Randomisierung fortgesetzt. Die Nullhypothese wird in Richtung von p_1 abgelehnt, wenn der p-Wert der Endanalyse (einseitiger Test in Richtung p_1) kleiner oder gleich $0,0655 / (p_1 + 0,4298)$ ist. Ansonsten wird die Nullhypothese beibehalten.
 - Sollten beide einseitigen p-Werte der Zwischenanalyse größer als 0,2 sein, so wird die Randomisierung abgebrochen und die Nullhypothese beibehalten. Die Entscheidung, 0,2 als Grenze für ein Studienende zugunsten der Nullhypothese zu wählen, wurde getroffen, da selbst bei einer 10jährigen Rekrutierungszeit der 2. Stufe keine bedingte Power von 75% erreichbar ist (siehe 3.4.6).
- Man beachte bei der obigen Entscheidungsregel, dass die einseitigen p-Werte der Mann-Whitney U-Tests beider Richtungen nicht simultan kleiner oder gleich 0,2 sein können.

3.4.6. Fallzahlplanung

Schätzung des Therapieeffektes:

Die Schätzung des Therapieeffektes beruht auf einer Vorstudie mit sehr geringer Fallzahl. In dieser Vorstudie wurden 8 Patienten ohne primäre Strahlentherapie und 3 Patienten mit primärer Strahlentherapie bzgl. ihrer LQ 3 Monate, sowie 1, 2 und 3 Jahre post OP untersucht.

Da die LQ-Daten des Follow-ups nicht vollständig waren, wurde zur Schätzung des Effektes die mittlere Veränderung über die drei Jahre herangezogen um alle 11 Patienten in die Schätzung mit aufnehmen zu können. Hieraus ergab sich der für den Mann-Whitney U-Test notwendige Schätzer: die Wahrscheinlichkeit, dass $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1}$ der nicht primär bestrahlten Patienten kleiner ist als $\text{Diff-LQ}_{3,P,D1}$ der Patienten mit primärer Bestrahlung, ist 0,25.

Schätzung der Rekrutierungsrate:

- Aufgrund der Erfahrungen der Vorgängerstudie KRANIOPHARYNGEOM 2000 wird die jährliche Rekrutierungsrate von Patienten mit Kraniopharyngeom auf 24 pro Jahr geschätzt.
- Davon werden schätzungsweise 50% eine inkomplette Resektion erhalten und bei Diagnose über 5 Jahre sein. Dies bedeutet, dass pro Jahr 12 Patienten, die Ein- und Ausschlusskriterien dieser randomisierten Untersuchung erfüllen.
- Der Anteil der Patienten, die einer Randomisierung und somit einer Teilnahme an dieser Studie zustimmen wird auf 80% geschätzt. Demnach würden pro Jahr 9 bis 10 Patienten randomisiert.
- Weiterhin gehen wir davon aus, dass bei ca. 90% der randomisierten Patienten eine Lebensqualitätsmessung 3 Jahre nach Randomisierung durchgeführt wird. Insgesamt gehen wir davon aus, dass pro Rekrutierungsjahr nach weiteren 3 Jahren noch die Daten von 8 bis 9 Patienten für die statistischen Analysen zur Verfügung stehen.

Analyse der 1. Stufe:

Unter dem im Abschnitt „Zwischenanalysen und Endanalysen“ definierten adaptiven Design (siehe 3.4.5) werden für die erste Stufe 20 Patienten mit einer Lebensqualitätsmessung 3 Jahre nach Randomisierung benötigt. Unter Zugrundelegung des oben geschätzten Therapieeffektes (0,25) beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass der einseitige p-Wert der 1. Stufe zugunsten einer besseren LQ nach primärer Bestrahlung kleiner als 0,015 ist, 40,8 % (G.E. Noether: Sample size determination for some common nonparametric tests, Journal of the American Statistical Association, 1987, 645-647). Unter Zugrundelegung des oben geschätzten Therapieeffektes (0,25) beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass der einseitige p-Wert der 1. Stufe zugunsten einer besseren LQ nach primärer Bestrahlung kleiner als 0,2 ist, 86,3 % (G.E. Noether: Sample size determination for some common nonparametric tests, Journal of the American Statistical Association, 1987, 645-647).

Falls die Randomisierungsrate 9-10 Studienpatienten pro Jahr beträgt und bei 90% der randomisierten Studienpatienten eine Lebensqualitätsmessung 3 Jahre nach Randomisierung durchgeführt wird, findet die Zwischenanalyse schätzungsweise nach 5 ½ Jahren statt.

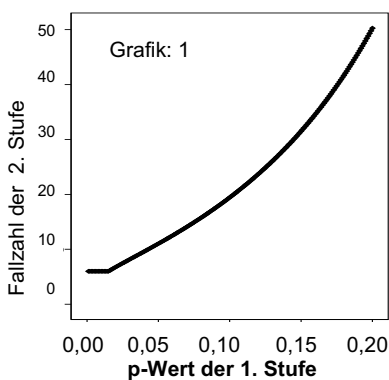
Anzahl der Interimpatienten:

Aufgrund der bisherigen Erfahrung mit der Auswertung von Therapieoptimierungsstudien im Bereich der pädiatrischen Onkologie muss von ca. ½ Jahr von der Erhebung der 3-Jahres LQ nach OP des 20. Patienten bis zur Fertigstellung der Zwischenanalyse (Datenakquisition, Plausibilitätsprüfungen, Klärung fehlender und zweifelhafter Daten, Schließung der Datenbank, Analyse) ausgegangen werden. Folglich werden bis zum Ende der Zwischenanalyse 6 Jahre Patienten randomisiert, aber nur Patienten der ersten 2 ½ Jahre in die Zwischenanalyse eingeschlossen. Sollte die Zwischenanalyse einen deutlichen Effekt zugunsten einer der beiden Therapieoptionen (ein einseitiger p-Wert der 1. Stufe kleiner oder gleich 0,015) zeigen, so wird die Randomisierung beendet. Man muss dann davon ausgehen, dass sich die Therapie der erst seit kürzerem randomisierten Patienten gemäß dem Ergebnis der Zwischenanalyse ändert. Folglich kommen für die laut 3.4.5. vorgesehene Analyse der Interimpatienten nur Patienten in Frage, die vor längerer Zeit randomisiert wurden. Geht man davon aus, dass Patienten mit einem Minimum von 2 Jahren Beobachtung seit Randomisierung auch weiterhin protokollgemäß behandelt werden, so stehen für die Analyse der Interimpatienten nach Beendigung der Randomisierung die Patienten zur Verfügung die 2 ½ bis 4 Jahre nach Beginn der Studie randomisiert wurden. Bei einer Rate von 8-9 randomisierten auswertbaren Patienten pro Jahr ergibt sich eine Zahl von ca. 6 Patienten pro Therapiegruppe für die Analyse der Interimpatienten.

Fallzahl und Power der 2. Stufe:

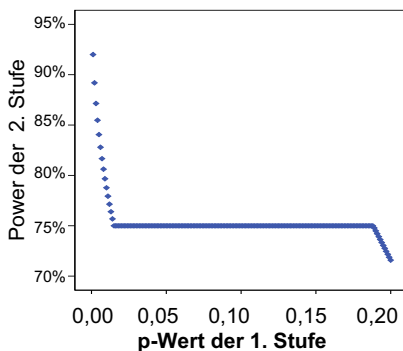
Die Fallzahl der 2. Stufe ergibt sich aus der Fallzahlplanung nach der Zwischenanalyse. Für diese Fallzahlplanung können alle internen Informationen der 1. Stufe der Studie sowie alle externen Informationen verwendet werden. Es wird eine bedingte Power von 75% für die 2. Stufe angestrebt. Da die Schätzung des Therapieeffektes auf einer Beobachtungsstudie mit sehr geringer Fallzahl beruht, soll der Therapieeffekt zur Planung der 2. Stufe aus den Ergebnissen der 1. Stufe geschätzt werden. Die Rekrutierungszeit für die 2. Stufe (inklusive der zurückliegenden Randomisierung für die 2. Stufe: ca. 3 ½ Jahre) soll 10 Jahre allerdings nicht überschreiten.

Bei einer Rate von 8-9 randomisierten auswertbaren Patienten pro Jahr ergibt sich daher eine maximale Fallzahl der 2. Stufe von 45 Patienten pro Therapiegruppe. Die Fallzahl der 2. Stufe in Abhängigkeit des p-Wertes der 1. Stufe findet sich in Grafik 1. Beschränkt man die Fallzahl der 2. Stufe auf 45 Patienten pro Therapiegruppe so ergibt sich die in Grafik 2 dargestellte bedingte Power der 2. Stufe. Die hier angegebenen Regeln der Fallzahlplanung sind nicht verbindlich und können nach der Zwischenanalyse internen und externen Informationen angepasst werden.



Grafik 1: Fallzahl der 2. Stufe pro Therapiegruppe in Abhängigkeit des kleineren der beiden einseitigen p-Werte der

1. Stufe (p_1) unter folgenden Voraussetzungen: das lokale Signifikanzniveau der 2. Stufe ist 0,0655 / ($p_1 + 0,4298$) falls p_1 größer als 0,015 ist; der Test der 2. Stufe ist einseitig; als Planungswahrscheinlichkeit, dass Diff-LQ_{3,P,D1} der nicht primär bestrahlten Patienten kleiner ist als Diff-LQ_{3,P,D1} der Patienten mit primärer Bestrahlung, wird die beobachtete relative Häufigkeit in Stufe 1 gewählt; die bedingte Power der 2. Stufe ist 75%; Fallzahlberechnung nach Noether: Sample size determination for some common nonparametric tests, Journal of the American Statistical Association, 1987, 645-647. Ist p_1 kleiner oder gleich 0,015, so werden in der 2. Stufe je Therapiegruppe ca. 6 Interimpatienten analysiert.



Grafik 2: Bedingte Power der 2. Stufe in Abhängigkeit des kleineren der beiden einseitigen p-Werte der 1. Stufe (p_1) unter folgenden Voraussetzungen: das lokale Signifikanzniveau der 2. Stufe ist 0,0655 / ($p_1 + 0,4298$) falls p_1 größer als 0,015 ist; der Test der 2. Stufe ist einseitig; als Planungswahrscheinlichkeit, dass Diff-LQ_{3,P,D1} der nicht primär bestrahlten Patienten kleiner ist als Diff-LQ_{3,P,D1} der Patienten mit primärer Bestrahlung, wird die beobachtete relative Häufigkeit in Stufe 1 gewählt; die Fallzahl der 2. Stufe wird so berechnet, dass die bedingte Power 75% beträgt (Grafik 1), solange 45 Patienten pro Therapiegruppe nicht überschritten werden und p_1 größer als 0,015 ist. Ist p_1 kleiner oder gleich 0,015, so werden in der 2. Stufe je Therapiegruppe 6 Interimpatienten analysiert.

3.4.7. Abbruch der randomisierten Studie aus Sicherheitsgründen:

Mit Hilfe des log-rank Tests werden nach 2 und 4 Jahren Safety-Analysen durchgeführt. Das Signifikanzniveau für jede Analyse ist 20%. Für multiples Testen wird nicht korrigiert, da der Fokus hier auf der Entdeckung eines Unterschiedes in der Überlebenszeit der beiden Gruppen liegt.

1. Safety-Analyse nach 2 Jahren

2. Safety-Analyse nach 4 Jahren

Szenario	α	ein/zweiseitig	Effekt: 2 Jahres OS	Anzahl d. Pat. bei Safety-Analyse	Power	Szenario	α	ein/zweiseitig	Effekt: 2 Jahres OS	Anzahl d. Pat. bei Safety-Analyse	Power
1	20%	zweiseitig	95% vs. 90%	N = 20	16%	1	20%	zweiseitig	95% vs. 90%	N = 40	24%
2	20%	zweiseitig	95% vs. 85%	N = 20	21%	2	20%	zweiseitig	95% vs. 85%	N = 40	38%
3	20%	zweiseitig	95% vs. 80%	N = 20	26%	3	20%	zweiseitig	95% vs. 80%	N = 40	50%
4	20%	zweiseitig	95% vs. 75%	N = 20	31%	4	20%	zweiseitig	95% vs. 75%	N = 40	61%
5	20%	zweiseitig	95% vs. 70%	N = 20	35%	5	20%	zweiseitig	95% vs. 70%	N = 40	69%
6	20%	zweiseitig	95% vs. 65%	N = 20	39%	6	20%	zweiseitig	95% vs. 65%	N = 40	75%

Die 2-Jahres OS-Rate der Patienten mit primärer Strahlentherapie wird auf 95% geschätzt.

Mit einem Signifikanzniveau von 20%, einer zweiseitigen Fragestellung, der Annahme exponential verteilter Überlebenszeiten, einer Rekrutierungsrate von 10 Patienten pro Jahr, gleicher Fallzahl in den beiden Therapiegruppen kann eine Reduktion der 2-Jahres OS-Rate um 25% in der ersten Safety-Analyse nach 2 Jahren mit einer Power von 35% entdeckt werden und in der zweiten Safety-Analyse nach 4 Jahren mit einer Power von 69% entdeckt werden.

Eine Reduktion der 2-Jahres OS-Rate von nur 5% wird kann in der ersten Safety-Analyse mit einer Power von 16% und in der zweiten Safety-Analyse mit einer Power von 24% entdeckt werden.

Die Power wurde mit nQuery Advisor 5.0 berechnet. Die Ergebnisse der Safety-Analysen werden mit dem DMC diskutiert, vor allem dann wenn einer der beiden logrank Tests einen signifikanten Unterschied bzgl. des Überlebens der beiden Therapiegruppen zeigt.

Zusätzlich werden dem DMC die Kaplan-Meier Kurven des Überlebens (OS) zu gesendet. Weiterhin erhält das DMC die Möglichkeit, bei sehr geringen beobachteten Therapieeffekten, eine Empfehlung zum Stoppen der Studie abzugeben.

3.5. Design und statistische Methoden der Untersuchung von Patienten nach kompletter Resektion des Kraniopharyngeoms und Patienten, die bei Diagnose des Kraniopharyngeoms jünger als 5 Jahre sind.

Alle Patienten, die die Eingangskriterien der randomisierten Studie nicht erfüllen, werden bei Erfüllung der folgenden Kriterien, in die Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2007 aufgenommen:

- Histologische Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms,
- Bei inkompletter Resektion: Alter bei Diagnose < 5 Jahre
- Bei kompletter Resektion: Alter bei Diagnose \leq 18 Jahre,
- Einverständnis von Erziehungsberechtigten und soweit einsichtsfähig auch des Patienten.

Die statistische Auswertung erfolgt durch das Referenzzentrum Biometrie HIT am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (Dr. A. Faldum, Frau Dipl. math. oec. A. Emser), des Universitätsklinikums Mainz (IMBEI, Leitung: Frau Prof. Dr. Blettner). Grundsätzlich werden alle ZNS-Tumoren anhand des Meldebogens direkt an das Deutsche Kinderkrebsregister (Dr. P. Kaatsch) gemeldet. Von dort erfolgt die Versendung eines mit der jeweiligen Studienleitung abgesprochenen Ersterhebungsboogens. Dieses Vorgehen ist seit vielen Jahren Bestandteil eines integrierten Informationsverbundes zwischen päd.-onkolog. Kliniken, Studienleitungen und Deutschem Kinderkrebsregister und wird auch im Rahmen anderer pädiatrischer Hirntumorstudien praktiziert. Während der Vollständigkeitsgrad der am Deutschen Kinderkrebsregister erfassten Erkrankungen allgemein bei etwa 95% liegt, ist dieser bei den nicht chemotherapierten ZNS-Tumoren, und damit auch bei den Kraniopharyngeomen, deutlich niedriger. Es ist Ziel, den Erfassungsgrad auf ein hohes Niveau zu bringen und damit eine Vergleichbarkeit der internationalen Daten zu erzielen.

Studienbeginn: 01.10.2007

Rekrutierungsphase: 10/2007 – 09/2012

Erwartete Fallzahl: Von den ca. 24 Patienten pro Jahr mit einem Kraniopharyngeom wird etwa die Hälfte der Patienten (Alter <5 Jahre oder komplette Resektion) in die

Beobachtungsstudie aufgenommen werden (basierend auf einer Inzidenz von $0,5 - 2 / 10^6 / J$, wobei 30 - 50% der Fälle im Kindes- u. Jugendalter manifest werden und den Rekrutierungszahlen aus KRANIOPHARYNGEOM 2000)

Ziel der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 für Patienten, die die Randomisationskriterien nicht erfüllen, ist die prospektive Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der individuell gewählten Therapiestrategien anhand folgender Parameter.

Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS): Das Kriterium ist der Zeitpunkt des Todes. Es wird nicht unterschieden, ob der Tod kausal mit der Erkrankung oder der Therapie in Verbindung steht oder nicht.
- Ereignisfreies Überleben (EFS): Ereignisse sind: Tod, Rezidiv, Progression des Tumorstages.
- Lebensqualität: (Veränderung der Lebensqualität von 3 Monaten post OP bis 3 Jahre nach OP): Als Parameter für die Lebensqualität werden gewertet: Perzentilenränge auf der FMH-Fertigkeitenskala und PEDQOL-Scores.

Einflussgrößen:

Untersucht wird der Einfluss folgender prognostischer Faktoren:

- Operative Behandlungsstrategie (geplante komplette OP versus inkomplette Resektion mit nachfolgender Strahlentherapie),
- Resektionsgrad (OP-Berichte, neuroradiologische Befunde),
- Tumorlokalisation und Ausdehnung (Bildgebung),
- Durchführung und Modalitäten der Strahlentherapie (Strahlentherapeutisches Referenzzentrum),
- Adipositas (Body-Mass-Index SDS),
- Sehvermögen (ophthalmologische Befunde),
- Entwicklungsstand von Säuglingen (BSID III)
- Intelligenzminderungen (K-ABC, HAWIK IV, HAWIVA-III; CPM/SPM),
- Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen (VMI)
- Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18).

Ziele:

- Erarbeitung wissenschaftlich fundierter Therapieempfehlungen,
- Standardisierung und Qualitätskontrolle von Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Anschlussuntersuchung:

Im Rahmen einer Anschlussuntersuchung ist nach Ablauf der Rekrutierungsphase (2007-2012) die weitere Nachbeobachtung der Patienten vorgesehen. Erste Auswertung 24 Monate nach Abschluss der Rekrutierungsphase (Oktober 2014).

Kriterien für Protokolländerungen:

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich des diagnostischen oder therapeutischen Vorgehens bei Kraniopharyngeom werden mit Zustimmung der Studienkommission den teilnehmenden Zentren per Rundbrief schriftlich mitgeteilt. Aufgrund des Beobachtungscharakters der Studie ergibt sich hieraus keine Notwendigkeit zu Protokolländerungen.

Notwendige Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls bedürfen der Zustimmung der Mehrheit der Studienkommission. Die vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen müssen den teilnehmenden Zentren von der Studienleitung schriftlich mitgeteilt werden.

Kriterien für den Studienabbruch:

Aus Gründen der Patientensicherheit werden folgende Kriterien für einen Studienabbruch im Rahmen der Beobachtungsstudie definiert:

- Sollte in anderen, multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studien vor Ende der Rekrutierungsphase der vorliegenden Studie der signifikante Vorteil einer definierten Therapiemodalität hinsichtlich der Prognose der Patienten nachgewiesen und publiziert werden, so wird nach Beratung und Beschlussfassung in der Studienkommission (einfache Mehrheit) die Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2007 beendet und dies den teilnehmenden Zentren umgehend mitgeteilt. Die gesammelten Daten werden für den Fall eines Studienabbruchs vom Studienleiter Prof. Dr. H. Müller archiviert.

Datenmonitoring:

Die Studienkommission wird in Ihrer ersten Sitzung einen Datenmonitor benennen. Die Mitgliedschaft des Monitors in der Studienkommission ist ausgeschlossen.

Statistische Methoden im Rahmen der Beobachtungsstudie:

Die Datenauswertung erfolgt unter Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz (Herr Dr. A. Faldum, Frau Dipl. math. oec. A. Emser) mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows®, SPSS Inc.). Es werden Standardverfahren der deskriptiven Statistik verwandt mit dem Ziel, Hypothesen zu generieren, die es in einer prospektiven Folgestudie zu prüfen gilt.

Die statistische Auswertung erfolgt 24 Monate nach Beendigung der Rekrutierungsphase (Oktober 2014). Eine Zwischenauswertung des nicht randomisierten Kollektivs ist nach einer Laufzeit von 3 Jahren (Oktober 2010) vorgesehen.

Publikation von Studienergebnissen:

Bezüglich der Publikation von Ergebnissen hat die Studienkommission die Entscheidungsbefugnis. Die Studienergebnisse werden in jedem Fall veröffentlicht. Die Modalitäten richten sich nach den von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erstellten Publikationsregeln für Therapieoptimierungsstudien.

3.5.1. Studienleitung und Studienüberwachung

Die Studienleitung wird von Prof. Dr. H. Müller, Klinikum Oldenburg wahrgenommen. Die personelle Zusammensetzung der Studienkommission reflektiert den multidisziplinären Studienansatz und die multidisziplinäre Trägerschaft durch die entsprechenden Fachgesellschaften. Die Zusammensetzung der Studienkommission ist im Protokoll festgelegt (Liste im Anhang, Seite 125).

Material, das zum Studienmonitoring benötigt wird:

- Originalfilme oder CDs der MRT/CT-Bildgebung prä- und postoperativ (werden nach Scannen/Dokumentation schnellstmöglich zurück gesandt). Der Versand von Kopien der relevanten radiologischen Filme bei Diagnose und im Verlauf wird nur in Ausnahmefällen empfohlen.
- Kopien der radiologischen Befundungen, Operationsberichte,
- Für alle randomisierten Patienten (Alter ≥ 5 Jahre nach inkompletter Resektion) wird vor Beginn einer Bestrahlung ein Review des Bestrahlungsplans im strahlentherapeutischen Referenzzentrum Leipzig durchgeführt. Insofern ist es notwendig, den Erhebungsbogen zur Strahlentherapie (Formblatt 3, Seite 158) der Studienleitung (Fax: 0441-403-2789) zur Weiterleitung an die strahlentherapeutische Referenzstelle (Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig, Leipzig, zu übermitteln. Basierend auf den Daten (Erhebungsbogen 3 zur Strahlentherapie siehe Seite 158) wird zeitnah eine radioonkologische Therapieempfehlung und Stellungnahme des Referenzzentrums den teilnehmenden Kliniken zur Verfügung gestellt.
- Erhebungsbögen (s. Anhang Formblätter 1-13 Seite 156ff),
- Dokumentationsbögen zur maximalen akuten Toxizität während und am Ende der Strahlentherapie (Erhebungsbögen 10, 11 Seite 165f),
- Soweit vorhanden: Intraoperativ gewonnene Liquorprobe / Zystenflüssigkeit / unfixiertes Tumormaterial, (Versandadresse s. Seiten 66)
- Kopien von Arztbriefen

Folgende Bildgebungen werden referenzradiologisch beurteilt:

- prä- und postoperative Bildgebung mittels MRT bei allen Patienten
- präoperative Bildgebung mittels CT (ohne Kontrastmittelgabe) bei allen Patienten
- postoperative, native CT-Kontrolle bei präoperativem Nachweis von Verkalkungen
- bei Progress des Resttumors in der lokalen Bildbeurteilung bei randomisierten Patienten in Arm I und in Arm II
- Kontrolluntersuchungen nach xrt bei randomisierten Patienten

3.5.2. Dokumentation

Die Dokumentation orientiert sich an den Erfahrungen aus der KRANIOPHARYNGEOM 2000 Studie und den Standardisierungsbestrebungen der HIT-Studien. Sie besteht aus:

Allgemeinem Meldebogen: (s. Anhang Seite 153f)

Dieser Bogen ist der einzige, der in den Zentren vorrätig ist. Er ist für alle malignen Erkrankungen sowie für alle ZNS-Tumoren (gleichgültig welcher Dignität) gleich und wird nach Mainz an das Deutsche Kinderkrebsregister (am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsklinikum Mainz) geschickt. Von dort werden dann die Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbögen an die Zentren geschickt.

Kraniopharyngeom-Ersterhebungsbögen: (s. Anhang Seite 155ff)

Der Ersterhebungsbogen (Formblätter 1-4, 8) wird vom Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz an die behandelnde Klinik geschickt, dort ausgefüllt und von dort an die Studienleitung gesendet. Als Informationen, die in die spezifische Auswertung der Kraniopharyngeomstudie eingehen sollen, enthält er: Alter des Patienten, präoperative Symptomatik, Symptombdauer, anthropometrische Daten zu Patient und Familie und endokrinologische Befunde, Lokalisation und Größe des Primärtumors, operative Strategie (intendierte komplette / inkomplette Resektion), Größe des postoperativen Tumorrestes.

Von besonderer Bedeutung ist die Angabe des Resektionsgrades (komplette versus inkomplette Resektion) im Rahmen einer postoperativen Bildgebung (MRT + ggf. natives CT) zur Vorbereitung der Randomisation!

Datenerhebungsbögen:

- Meldebogen für neu aufgenommene Patienten (Seite 153f)
- Ersterhebung (Formblatt 1, **incl. Mitteilung des Resektionsgrades**, Seite 156)
- Operatives Vorgehen (Formblatt 2, Seite 157)
- Strahlentherapie (Formblatt 3, Seite 158)
- Begleitschein für die Radiologische Referenzbeurteilung (Formblatt 4, Seite 159)
- Verlaufsdokumentation (Formblatt 5, Seite 160)
- Status, Rezidiv/Progression, Tod (Formblatt 6, Seite 161)
- Radiologische Referenzbeurteilung (Formblatt 7, Seite 162)
- Bestätigung des elterlichen Einverständnisses und Randomisierungsanfrage (Formblatt 8, Seite 163)
- Randomisierungsbestätigung (Formblatt 9, Seite 164)
- Erfassung der Toxizität während Strahlentherapie (Formblatt 10, Seite 165)
- Erfassung der Toxizität am Ende der Strahlentherapie (Formblatt 11, Seite 166)
- Erfassung der Spätfolgen der Strahlentherapie (Formblatt 12, Seite 167)
- Meldung unerwünschter Ereignisse (Formblatt 13, Seite 168)

Die **neuropsychologischen Untersuchungen** präOP, 3-Monate post OP und jährlich sollten im pädiatrisch-onkologischen Behandlungszentrum erfolgen. (s. S. 60)

Arztbriefe, die Bestandteil der üblichen Patientenversorgung sind, sollen als Kopie an die Studienleitung geschickt werden.

Referenzhistologie: Der Befund der konsiliarischen Untersuchung der Histologie durch das Referenzzentrum (Pathologie Bonn, Prof. Dr. Pietsch) wird sowohl an den zusendenden Pathologen/ Neuropathologen, als auch an den betreuenden Kliniker und die Studienzentrale geschickt (s. Abschnitt 6, Seite 66).

Referenzradiologie: Originale oder CD-ROMs der CT- und MRT-Bilder der Erstuntersuchung und der postoperativen Untersuchung sollen an das neuroradiologische Referenzzentrum in Würzburg

geschickt und dort zentral ausgewertet werden. Weitere Verlaufskontrollen sollen randomisierten Patienten bei Verdacht auf Progression referenzradiologisch mitbeurteilt werden.

Das Versenden der präoperativen MRT/CT-Bilder sowie der postoperativen MRT/CT-Verlaufskontrolle zur Referenzbeurteilung ist obligat.

Die Referenzbeurteilung der Bildgebung wird den teilnehmenden Zentren kurzfristig per Post oder Fax rückgemeldet. Neue Entwicklungen im Bereich der Telematik sollen bei Verfügbarkeit für die Studie genutzt werden.

Die **Archivierung der Studiendokumentation** erfolgt durch die Studienleitung. Die Daten des Meldebezugs werden im Deutschen Kinderkrebsregister archiviert.

Ermittlung der Sicherheit (Erfassung und Beurteilung)

Adverse Events

Unter unerwünschten Ereignissen (Adverse Events, Unexpected Events AE bzw. UE) sind alle während der Beobachtungszeit auftretenden Befindlichkeitsstörungen, subjektiv empfundene ebenso wie objektiv feststellbare Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen außerhalb des definierten Normbereichs), u.U. interkurrente Erkrankungen und Beeinträchtigungen, die zu Unfällen geführt haben, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Studienbehandlung zu verstehen. Zu erwartende UE im Rahmen der Radiotherapie bzw. Operation, d.h. Toxizitäten, werden auf den Bögen 10, 11, 12 bzw. bei der Dokumentation der Laborparameter erfasst. Alle anderen AE oder UE werden auf einem gesonderten Bogen (Formblatt 13, Seite 168) nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) dokumentiert. Dabei erfolgt die Einteilung nach Schweregrad.

- Leicht (= Symptome, die leicht toleriert werden und keine Änderung des Vorgehens erfordern)
- Mäßig (= Symptome, die so schwerwiegend sind, dass der Patient in seiner Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist, und die eine medizinische Intervention erforderlich machen)
- Schwer (= Symptome, die die Leistungsfähigkeit des Patienten so stark einschränken, dass er seiner gewöhnlichen Tätigkeit nicht nachgehen kann, und die eine medizinische Intervention erforderlich machen).

Darüber hinaus werden nicht schwerwiegende (non-serious) und schwerwiegende (serious) unerwünschte Ereignisse unterschieden. Schwerwiegend ist jedes unerwünschte Ereignis, welches während der Beobachtungszeit des Patienten in der Studie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tode
- ist lebensbedrohlich
- erfordert oder verlängert stationären Aufenthalt
- führt zu dauerhaften oder deutlichen Behinderungen
- führt zu kongenitaler Anomalie oder Geburtsdefekt.

Unerwartete unerwünschte Ereignisse sind Ereignisse, die bislang nicht in Zusammenhang mit den in der Studie angewandten Therapien berichtet wurden.

Der Zusammenhang zwischen einem UE und der Studienbehandlung wird durch die Studienleitung eingeschätzt und einer der folgenden Kategorien zugeordnet:

- kein Zusammenhang
- möglicher Zusammenhang
- sicherer Zusammenhang
- wahrscheinlicher Zusammenhang.

Schwerwiegende und **unerwartete** unerwünschte Ereignisse werden innerhalb von 24 Stunden via Fax (0441-403-2789) an die Studienleitung gemeldet.

4. Diagnostik bei Primärdiagnose

4.1. Obligate Diagnostik bei Primärdiagnose:

OBLIGAT:	Seite:	Fragestellung
Klinisch-neurologischer Befund	52	
MRT nativ + Gadolinium	54	Tumorausdehnung
CT nativ	53	Verkalkungen
Ophthalmologischer Befund	54	Gesichtsfeld, Visus, Stauungspapille
Anthropometrische Untersuchung	52	Körperhöhe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Pubertätsstadium nach Tanner
Labordiagnostik	54	Prolaktin, α -Fetoprotein, beta-HCG, fT4, TSH
		Abklärung Diabetes Insipidus centralis

4.2 Fakultative Diagnostik bei Primärdiagnose:

FAKULTATIV:	Seite	Fragestellung
Endokrinologische Testung	55	prä-operative endokrine Ausfälle
Neuropsychologische Diagnostik	54	prä-operative Ausgangsbefunde
Lebensqualität (PEDQOL)	57	prä-operative Ausgangsbefunde

Ziel der präoperativen Diagnostik ist:

- die bildgebende Bestätigung der Verdachtsdiagnose sowie differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen sellären/parasellären Raumforderungen, sowie die Darstellung der Tumorausdehnung und der Nachweis von Zysten bzw. Verkalkungen zur operativen Planung,
- die Diagnose präoperativ bestehender, endokriner Ausfälle, die sofortiger hormoneller Substitution bedürfen (Diabetes insipidus, Hypocortisolismus, Hypothyreose),
- die ophthalmologische Beurteilung von Visus, Gesichtsfeld und Augenhintergrund,
- die Erhebung präoperativer Ausgangsbefunde zu Anthropometrie, Neuropsychologie und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

4.3. Anamnese:

Präoperativ werden die Schwangerschaftsanamnese, sowie die auxiologische Anamnese des Patienten und seiner leiblichen Eltern erhoben. (s. Ersterhebungsbogen 2, im Anhang Seite 157)

4.4. Klinischer Befund / Anthropometrische Daten

a. Vollständige körperliche und neurologische Untersuchung:

Die Beurteilung des Pubertätsstatus erfolgt nach der Stadieneinteilung von Tanner (Tanner, 1955). Das Volumen (ml) beider Hoden sollte mittels Orchimeter nach Prader beurteilt werden.

b. Anthropometrische Messungen:

Körperhöhe, Körpergewicht,
(s. Ersterhebungsbogen 1, im Anhang Seite 156),

- Die **Körperhöhe** sollte im Stehen z.B. mit einem Stadiometer gemessen werden. Eine entsprechende Messung muss bei Säuglingen und Kleinkindern (bis zum 2. Lebensjahr) im Liegen erfolgen. Der endgültige Wert wird aus drei aufeinander folgenden Messungen gemittelt.

4.5. Präoperative neuroradiologische Bildgebung

- Kernspintomographie (MRT) des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe,
- CT ohne KM zum Nachweis von Verkalkungen,

Kernspintomographie (MRT):

Die zerebrale Kernspintomographie ohne und mit Kontrastmittel ist die neuroradiologische Technik der Wahl bei Hirntumoren im Kindesalter. Bei Diagnosestellung werden folgende **MRT-Sequenzen** vorgeschlagen:

Vor Gadolinium-Injektion:

- T1-gewichtete sagittale und koronare Bilder (max. 3-4 mm dicke Schichten durch den Tumor),
- Protonengewichtete und T2-gewichtete axiale Bilder durch das gesamte Gehirn.

Nach Gadoliniumgabe:

- T1-gewichtete Bilder koronar und sagittal, wie vor Kontrastmittelgabe,
- T1-gewichtete Bilder axial wie T2.

Computertomographie (CT) (OBLIGAT!):

Die CT hat ihre diagnostische Bedeutung im Nachweis von häufig bestehenden Verkalkungen des Kraniopharyngeoms. Da diese Verkalkungen im MRT **nicht** dargestellt werden, kommt deren Nachweis und Lokalisationsbestimmung mittels CT eine hohe diagnostische Bedeutung für die operative Planung zu. Auch sind differentialdiagnostisch in Frage kommende diencephale Astrozytome durch den Kalknachweis auszuschließen. Die Durchführung einer präoperativen CT zum Nachweis und zur genauen Lokalisation von Verkalkungen wird als **obligat** erachtet.

Postoperative native CT-Kontrollen (ohne Kontrastmittelgabe) werden in der Regel zum Ausschluss OP-bedingter Komplikationen routinemäßig durchgeführt, auf denen evtl. Tumorreste mit Verkalkungen erkannt werden können. Wurden präoperativ im CT definitiv keine Verkalkungen nachgewiesen, kann auf die Durchführung einer postoperativen CT verzichtet werden. Früh-postoperative Untersuchungen (innerhalb der ersten 48 [-72h] postoperativ) sind nicht erforderlich, da es sich nicht um einen intrazerebralen Tumor handelt.

Die Kernspintomographie mit und ohne Kontrastmittelgabe wird als geeignete bildgebende Technik für Verlaufskontrollen bei Patienten mit Resttumoren oder V.a. Rezidiv empfohlen. Sollte ein MRT nicht erreichbar sein, ist im Ausnahmefall die CT mit und ohne Kontrastmittel zur Verlaufskontrolle in Erwägung zu ziehen. Die kumulative Linsendosis bei wiederholten CT-Kontrollen ist aber zu beachten.

Hinweis: Die Originalbilder (oder CD-ROM mit DICOM-Daten ohne Viewer) folgender Untersuchungsreihen sollen zusammen mit der Befundung des örtlichen Radiologen zum Referenzzentrum für Neuroradiologie der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 (Fr. Prof. Dr. Warmuth-Metz, Würzburg) versandt werden:

- Präoperatives MRT und CT
- Postoperatives MRT und ggf. CT (bei präoperativem Nachweis von Verkalkungen)

Versand der prä- und postoperativen Bildgebung an:

Frau Prof. Dr. M. Warmuth-Metz

Abt. für Neuroradiologie der Julius Maximilians Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg (Leiter: Prof. Dr. L. Solymosi)

Tel.: 0931-201-34799; Fax: 0931-201-34803, E-Mail: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Name und Untersuchungsdatum sollten aus den Bildern zu entnehmen sein. Die Originalaufnahmen werden nach Scannen/Dokumentation durch das Referenzzentrum **schnellstmöglich** zurückgesandt. Für den Versand sollte das Einsendeformular (s. Anhang Formblatt 4, Seite 159) verwendet werden.

Folgende Parameter zur neuroradiologischen Bildgebung werden durch das neuroradiologische Referenzzentrum erhoben und mittels **Datenerhebungsbogen zur neuroradiologischen Referenzbeurteilung** (s. Anhang Formblatt 7, Seite 162) den beteiligten Zentren rückgemeldet:

- Tumorgröße: Der Tumor (Primärtumor, Tumorrest oder Rezidiv) wird in allen drei Raumebenen vermessen. Dadurch ist die Anwendung der Formel des Rotationsellipsoids $a \times b \times c / 2$ zur dreidimensionalen Volumenannäherung möglich. Vom Tumolvolumen werden dann Zystenanteile abgezogen, die nach demselben Prinzip ermittelt werden. So kann der solide Tumoranteil geschätzt werden. Die Berechnungen sind nur eine Näherung, da der Tumor in der Regel nicht harmonisch geformt ist und deshalb die benutzte Formel nicht exakt sein kann. Für eine Volumetrie fehlen jedoch die personellen und Hardware-Voraussetzungen. Die Bilder müssten elektronisch vorhanden sein, in einen Rechner eingelesen und Schicht für Schicht vermessen werden. Durch die geplante Erfassung der größten Durchmesser in der craniocaudalen, anterior-posterioren und transversalen Ebene sind sowohl Vergleiche mit historischen Kollektiven möglich (meist nur in einer Ebene gemessen) als auch die Volumenannäherung möglich.
- Tumorlokalisation, Tumorgrenzen,
- Tumorstruktur: Zystische, solide Anteile; Verkalkungen,
- Tumorrest post-OP,
- Tumorprogredienz (im Vergleich zum Vorbefund),
- Verdrängung angrenzender Hirnstrukturen,
- Aneurysmata,
- Hydrocephalus,
- Kontrastmittel-Aufnahme im MRT,
- ZNS-Defekte.

4.6. Präoperative ophthalmologische Diagnostik:

Visusbestimmung, Augenhintergrunduntersuchung (Quantifizierung der Stauungspapille in dpt), Gesichtsfelduntersuchung (Goldmann-Perimetrie oder computerisierte axiale Perimetrie), okuläre Motilität (Cover Test), fakultativ sind die Prüfung des Farbsehens (Ishihara- oder Matsubaro-Tafeln) und die Spaltlampenuntersuchung.

4.7. Präoperative neuropsychologische Untersuchungen:

Die Durchführung neuropsychologischer Diagnostik wird präoperativ nur bei gutem klinischen Zustand des Patienten (nicht bei Hirndruck, Kopfschmerzen, reduzierter Allgemeinzustand) empfohlen. Das operative Vorgehen sollte keinesfalls durch präoperative neuropsychologische Untersuchungen verzögert werden. Die präoperative Diagnostik liefert als Baseline-Untersuchung wichtige Ausgangsbefunde für die prospektive Verlaufsbeurteilung, muss sich aber hinsichtlich der Durchführbarkeit an den Kapazitäten und Ressourcen der Zentren vor Ort orientieren. Hinsichtlich des Instrumentariums zur neuropsychologischen Untersuchung wird auf Abschnitt 5.6, Seite 58 verwiesen.

4.8. Präoperative Labordiagnostik (ohne Endokrinologie):

Blutbild mit Differentialblutbild
Plasmatische Gerinnung
Serumkreatinin, Harnsäure
Transaminasen, Serum-Elektrolyte

LDH, Einfuhr / Ausfuhr
Osmolalität in Serum/Urin
Nüchternblutzucker
spez. Gewicht im Urin (1.Morgenurin)

4.8.1. Präoperative endokrinologische Diagnostik

- **DDAVP-Test bei V.a. Diabetes Insipidus centralis, (s. Testanleitung im Anhang, Seite 122)**
- **Serumprolaktin, α_1 -Fetoprotein, β -HCG im Serum**
- **Schilddrüsenparameter: fT4, TSH,**
- **Cortisolagesprofil im Serum oder Speichel, oder freies Cortisol im 24h-Sammelurin,**

Diabetes Insipidus centralis: Eine erhöhte Serumnatrium-Konzentration mit erhöhter Serumosmolalität bei gleichzeitig erniedrigtem spezifischen Gewicht oder Osmolalität des Urins deuten auf einen Diabetes Insipidus centralis. Das Vorliegen eines Diabetes Insipidus centralis erscheint ausgeschlossen bei normaler Serumosmolalität und vorhandener Konzentrationsfähigkeit der Niere (spez. Gewicht des Urins >1.020 , Urinosmolalität >750 mosm/kg H_2O bzw. Quotient Urin-/Serumosmolalität >2). Der DDAVP-Test (s. Seite 122) ist bei klinischem Verdacht auf Diabetes insipidus indiziert und unterscheidet zwischen Diabetes Insipidus centralis und renalis. Nach Diagnose des Diabetes Insipidus centralis Einleitung einer DDAVP-Substitution (nasale Lsg, parenterale Lsg; s. postoperative medikamentöse Therapie Abschnitt 7.5, Seite 73).

Hypocortisolismus: Jeder Kraniopharyngeompatient bietet präoperativ einen manifesten Hypocortisolismus oder ein hohes Risiko, diesen perioperativ zu entwickeln. Trotz Ausschluss eines präoperativen Hypocortisolismus (Normalbefunde im Serum/Speichel Tagesprofil, 24h-Sammelurin) muss eine Hydrocortisonsubstitution in Stressdosis (Erhöhung der Bedarfsdosis [10-15 mg / m^2 KO / d] auf das 3-4 – fache, d.h. 30-50 mg / m^2 KO / d) auch bei unauffälligen laborchemischen Befunden präoperativ eingeleitet werden. Die Hydrocortisonsubstitution ist bei gleichzeitiger perioperativer Dexamethasontherapie nicht notwendig. Der Beginn der Hydrocortisonsubstitution sollte während perioperativer Dexamethasontherapie zur Hirnödemprophylaxe/-therapie bis zu deren Ausschleichen (in der Regel spätestens am 10. postoperativen Tag) aufgeschoben werden.

Hypercortisolismus: Hinweisend auf das Vorliegen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms (weitere funktionelle Diagnostik indiziert: Dexamethason-Hemmtest).

Hyperprolaktinämie: Extrem erhöhte basale Serumprolaktinwerte ($>250\mu\text{g/l}$, $>5000\text{mU/l}$) weisen auf das Vorliegen eines Prolaktinoms hin. In diesem Fall wird die Kontrolle des Serumprolaktinwertes vor und 30 Minuten nach i.v.-Bolusgabe von 5 μg TRH / kg KG (TRH-Stimulationstest; s. Testprotokoll im Anhang) empfohlen. Geringe Serumprolaktinerhöhungen sind durchaus vereinbar mit dem Vorliegen eines Kraniopharyngeoms.


Erhöhte Werte für α_1 -Fetoprotein und Beta-HCG im Serum/Liquor: Erhöhte Werte für α -Fetoprotein und β -HCG im Serum und insbesondere im Liquor sind beweisend für einen sezernierenden Keimzelltumor. (Weiteres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen nach der Studie CNS-Keimzelltumoren der SIOP, Studienleitung: Universitätskinderklinik, Fr. Dr. G. Calaminus, Tel: 0251-83-58060, Fax: 0251-83-87874, Münster). Bei eindeutig erhöhten Tumormarkern im Serum und / oder Liquor erübrigt sich der operative Eingriff zur histologischen Tumordiagnose.

Hypothyreose: Bei einer sekundären Hypothyreose sind die peripheren Schilddrüsenwerte (freies T4) erniedrigt oder im unteren Normbereich (basale Sekretion). TRH-Test: bei sekundärer, hypophysär bedingter Hypothyreose ist der TSH-Anstieg nach TRH-Gabe vermindert, bei tertiärer, hypothalamisch bedingter Hypothyreose finden sich unterschiedliche Reaktionsmuster (s. Anhang, Testprotokoll, Seite 119).

Wachstumshormonmangel: Erniedrigte Serumkonzentrationen für IGFBP-3 oder IGF-I erhärten den Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel, weitere Diagnostik (HGH-Stimulationstests 6 Monate nach OP, s. Anhang, Seite 120) oder Einleitung der Substitution ist präoperativ nicht notwendig und sollte keinesfalls zur Verzögerung des operativen Vorgehens führen.

Wachstumshormonexzess: Signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von IGFBP-3 und/oder IGF-I können auf einen Wachstumshormonexzess aufgrund eines seltenen HGH-produzierenden Hypophysenadenoms hinweisen. Weitere funktionelle Diagnostik wird notwendig: oraler Glukosetoleranztest zur Prüfung der HGH-Suppression unter Blutzuckeranstieg.

Hypogonadismus: Erniedrigte Serumkonzentrationen der Sexualsteroiden (Östradiol, Testosteron) bzw. der basalen Gonadotropine (LH, FSH) erhärten den Verdacht auf einen sekundären oder tertiären Hypogonadismus bei pubertären und erwachsenen Patienten. Weitere Diagnostik bzw. Einleitung einer Substitutionstherapie ist präoperativ nicht notwendig und sollte nicht zur Verzögerung des operativen Vorgehens führen. Bei präpubertären Patienten sind die Serumkonzentrationen für Sexualsteroiden und Gonadotropine physiologischerweise sehr niedrig und meist unter der Nachweisgrenze. Eine Messung dieser Parameter erübrigt sich somit bei präpubertären Kraniopharyngeompatienten vor Operation.



5. Postoperative Diagnostik

5.1. Übersicht zur obligaten Verlaufsdiagnostik:

Fragestellung	Instrument	Seite	Häufigkeit	
			post-OP	anschl.
Lebensqualität (HIT-Leben)	PEDQOL	61	3. Mo (60-90 Tg.)	1X / J
Klinisch-neurologischer Befund		52	3. Mo	1X / J
Neuroradiologische Bildgebung	MRT + ggf. CT	57	3. Mo	3-6 Mo
Ophthalmologischer Befund	GF, Visus, STP	58	3. Mo	1X / J
Anthropometrische Untersuchung	Größe, Gewicht	58	3. Mo	1X / J
Hormonelle Ausfälle	Endokrinologie	64	6. Mo	1X / J
Funktionelle Kapazität	FMH	129	3. Mo	1X / J
Neuropsychologischer Status	s. Instrumente	59	3. Mo	1X / J
Ganzkörperzusammensetzung (nur bei adipösen Patienten BMI>3SD)	DEXA	63		alle 2 Jahre

5.2. Labordiagnostik:

Perioperatives, intensivmedizinisches Monitoring des Elektrolyt- und Salz-Wasserhaushaltes zur Diagnose akuter Störungen des Salz-Wasserhaushaltes (Diabetes Insipidus centralis und Salzverlustsyndrom). Frühzeitiges Erkennen von polyurischen Phasen, Titration des Flüssigkeitsumsatzes mittels i.v.-Dauertropfinfusion, NaCl-Substitution und DDAVP-Dauertropfinfusion (s.Kapitel: postoperative medikamentöse Therapie, Seite 73).

5.3. Neuroradiologische postoperative Verlaufskontrollen:

Im direkten postoperativen Verlauf:

- **Bei Stabilisierung des klinischen Zustands** des Patienten: MRT vor und nach Gadoliniumgabe. Früh-postoperative Untersuchungen (innerhalb der ersten 48 [-72h] postoperativ) sind nicht erforderlich, da es sich nicht um einen intraaxialen Tumor handelt.
- Wurden präoperativ **im CT Tumorverkalkungen** nachgewiesen, so empfiehlt sich in den ersten postoperativen Tagen eine native CT-Verlaufskontrolle (ohne KM) zum Nachweis einer kompletten bzw. inkompletten Resektion.
- **Übermittlung des Ergebnisses** (komplette oder inkomplette Resektion) an die Studienzentrale mittels Ersterhebungsbogen (Seite 155ff).
- **Versendung der Filme/CD's** und der Befunde an Frau Warmuth-Metz, Würzburg

Im weiteren postoperativen Langzeitverlauf:

- **Kein Resttumor nach Resektion:** Kernspintomographie vor und nach Gadoliniumgabe alle (3-) **6 Monate** im 1. Jahr und alle (6-) **12 Monate** im weiteren Verlauf bis zum 5. postoperativen Jahr.
- **Resttumor/Verkalkung nach Resektion:** Kernspintomographie mit Kontrastmittelgabe alle **DREI Monate** im 1.Jahr und anschließend jährlich in den ersten 5-8 Jahren.
- **Bei klinischer Fragestellung** ergibt sich **jederzeit** die Indikation zu einer kurzfristigen, bildgebenden Verlaufskontrolle

Radiologische Referenzbefundungen für folgende obligate Bildgebungen:

- prä- und postoperative Bildgebung mittels MRT bei allen Patienten
- präoperative Bildgebung mittels CT (ohne Kontrastmittelgabe) bei allen Patienten
- postoperative native CT-Kontrolle bei präoperativem Nachweis von Verkalkungen
- bei Progress des Resttumors in der lokalen Bildbeurteilung bei randomisierten Patienten in Arm II und Arm II
- Kontrolluntersuchungen nach xrt bei randomisierten Patienten

5.4. Ophthalmologische Verlaufskontrollen:

Kontrollen des Augenhintergrundbefundes, Visus und Gesichtsfeldes sind im ersten und zweiten Jahr nach Operation alle 3(-6) Monate notwendig, dann in jährlichem Abstand. Nach strahlentherapeutischer Behandlung ist individuell auch über eine höhere Untersuchungsfrequenz zu entscheiden, insbesondere bei drohendem Visusverlust (s. Formblatt 5 im Anhang, Seite 160).

5.5. Anthropometrische Verlaufskontrollen:

Messungen von Körperhöhe/ -länge, Körpergewicht, Pubertätsstadium nach Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n. Prader) sollten im ersten postoperativen Jahr alle 6 Monate, anschließend in jährlichem Abstand erfolgen. Bestimmung des Knochenalters nach dem Atlas von Greulich und Pyle, 1959, anhand jährlicher Kontrollen einer Handröntgenaufnahme der linken Hand (Carpogramm).

5.6. Funktionelle Kapazität – Instrumentarium

Fertigkeitenskala „Münster-Heidelberg“ (s. Fragebogen im Anhang, Seite 129)

Wolff et al. erarbeiteten und publizierten einen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität/ funktionellen Kapazität von Hirntumorkranken. Die Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH) wertet als Ausdruck für Lebensqualität die Selbständigkeit im täglichen Leben. Sie beinhaltet 57 Items. Der durchschnittliche Zeitaufwand für erstmaliges Ausfüllen des Fragebogens ist 4,5 Minuten (Dabrock 1995). Die FMH-Skala wurde an 971 Probanden (45,5% weiblich) zwischen 0 und 101 Jahren normalisiert. Daraus ergaben sich altersabhängige Prozentränge. Deren Validität wurde an 10 pädiatrischen Hirntumorkranken unterschiedlicher Behinderung überprüft. Eine positive Korrelation ($r = 0,7$) besteht zum Intelligenzquotienten (Däumling 1994), noch besser stimmt die FMH-Skala aber mit einer semiquantitativen Einschätzung durch den behandelnden Arzt ($p < 0,001$) überein, und repetitive Messungen spiegeln die Lebensqualität im Verlauf einer Erkrankung gut wieder (Dabrock, 1995). Die FMH-Skala ist diagnostischer Bestandteil der Studien SIOP-LGG und HIT-GBM der GPOH. Durch prospektive, multizentrische Evaluation mit der FMH-Skala wird es somit möglich, Vergleiche zwischen Kraniopharyngeompatienten und Patienten mit niedriggradigen Gliomen vergleichbarer anatomischer Lokalisation, zu ziehen. (Dauer: 5 Min.).

5.7. Neuropsychologisches Basisinstrumentarium - Verlaufskontrollen:

Folgende Testverfahren oder Teile von Testverfahren definieren ein Basisdiagnostikum, das zur Abschätzung mentaler, sensomotorischer und feinmotorischer Funktionen drei Monate nach Operation und zur jährlichen postoperativen Verlaufskontrolle empfohlen wird. Die Auswahl der Messverfahren berücksichtigt wichtige Hauptfaktoren der zweiten und dritten Ebene (Stratum II bzw. III) des datenbasierten und gut etablierten CHC-Intelligenzmodells (Cattell-Horn-Carroll-Modell). Generell wird die Verwendung der Messverfahren in der jeweils aktuellen Version empfohlen.

1. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III – Screening Test (BSID III – Screening Test) Autor: N. Bayley (2005); (Altersbereich: <3 Jahre; Durchführungszeit 15 – 25 Min.).

Die BSID stellen ein international etabliertes Verfahren zur Entwicklungsdiagnostik für das Säuglings- und Kleinkindalter bis zum Alter von 42 Monaten dar. Die Testbatterie erlaubt die Prüfung des Entwicklungsstandes z.B. im kognitiven, sprachlichen und motorischen Bereich und gibt so erste Hinweise auf die Ausprägung der allgemeinen Intelligenz („g“ Faktor). Seit 2005 sind die BSID (derzeit noch in der 2. Auflage) gemäß Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses als Standardinstrument der Frühgeborenenennachsorge eingeführt.

Die neue, nun dritte Auflage erlaubt durch eine modifizierte Struktur eine verbesserte Interpretation einzelner Entwicklungsteilbereiche. Die BSID werden hier als alleiniges Verfahren zum Einsatz bei Patienten <3 Jahren empfohlen. Um die Untersuchungsbeanspruchung in der sehr jungen

Altersgruppe gering zu halten, wird auf die Kurzfassung des Instruments, den BSID III Screening Test, verwiesen, da das Screening für die Abschätzung zentraler Entwicklungsaspekte als hinreichend angesehen wird.

Die Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „G“ („Allgemeine Intelligenz“) interpretiert werden.

2. Coloured Progressive Matrices (CPM) Autoren: J.C. Raven, S. Bulheller & H. Häcker (3. Aufl., 2002). (Altersbereich: ≥ 4 - < 11 Jahre, Durchführungszeit 5 – 10 Min.);

Standard Progressive Matrices (SPM) Autor: J.C. Raven, J. H. Court & J. Raven (1996). Deutsche Normen in: Heller, K.A., Kratzmeier, H. & Lengfelder, A. (1998). Matrizen-Test-Manual, Band 1. Ein Handbuch mit deutschen Normen zu den Standard Progressive Matrices von J. C. Raven. Göttingen: Beltz. (Altersbereich: > 11 - > 40 Jahre; Durchführungszeit 5 – 10 Min.).

Die Matrizentests von Raven werden als Verfahren zur Erfassung der Fähigkeit zum induktiven Denken beschrieben. Da das induktive Denken einen zentralen Aspekt der fluiden Intelligenz darstellt, gelten die SPM sowie die CPM (eine vereinfachte und verkürzte Version der SPM) als gute Schätzer fluiden Intelligenz. Beide Matrizentests werden auch als Instrumente zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz („g“ Faktor gem. Spearman) diskutiert. In jedem Fall erfordern sie Fähigkeiten im Bereich räumlichen Denkens.

Durch die neueren Untersuchungen von Heller, Kratzmeier, & Lengfelder (1998) stehen nun auch für die SPM aktuelle deutsche Normen zur Verfügung, sodass der relevante Altersbereich abgedeckt werden kann.

Zur Vermeidung von Deckeneffekten ist ein Wechsel von CPM zu SPM im Einzelfall früher als zur genannten Altersgrenze sinnvoll. Im Falle leistungsschwacher Testpersonen kann der Einsatz der CPM anstelle der SPM jedoch auch nach Überschreiten der empfohlenen Altersgrenze zu besser interpretierbaren Resultaten führen.

Die Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „Gf“ (fluide Intelligenz) interpretiert werden.

3. Untertest „Wortschatz-Test“ aus:

Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter III (HAWIVA-III) Autoren: A. Fritz-Stratmann, G. Ricken, K.-D. Schuck & U. Preuß (2007); **Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK IV)** Autoren: Petermann et al. (2007); **Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)** Autoren: M. von Aster, A. Neubauer & R. Horn (2006) (Altersbereich insgesamt: 3 - < 70 Jahre; Durchführungszeit 5 – 10 Min.).

Der Umfang des Wortschatzes ist ein Maß für die kristallisierte Intelligenz, d.h. für den wissensgebundenen Anteil der Intelligenz. Mit dem Untertest „Wortschatz“ der auf Wechsler zurückgehenden Testreihe liegt ein entsprechendes Prüfverfahren in altersadaptierter Form für das relevante Altersspektrum vor. Da die Wortschatzprüfung als Power-Test erfolgt, ist auch bei verlangsamten Patienten eine zuverlässige Schätzung des Leistungspotentials möglich. Folgende Zuordnung von Alter der Patienten / Test wird empfohlen: $\geq 3;0$ Jahre / HAWIVA-III; $> 6;6$ Jahre / HAWIK IV; > 16 Jahre / WIE.

Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „Gc“ (kristalline Intelligenz) interpretiert werden.

4. Untertest „Zahlennachsprechen“ aus: Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)

Autoren: A. S. Kaufman, N. L. Kaufman, P. Melchers & U. Preuß (6. Aufl., 2001);

Kaufman Assessment Battery for Children II (K-ABC II) Autoren: A. S. Kaufman, N. L. Kaufman (Altersbereich insgesamt: 3 - 18 Jahre; Durchführungszeit 5 – 10 Min.).

Zur Abschätzung der Kapazität des Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnisses werden Leistungen bei der verbalen Wiedergabe von zuvor verbal vorgegebenen Zahlenreihen herangezogen. Eine entsprechende Prüfung ist mittels des Untertests „Zahlennachsprechen“ der K-ABC für das Alter bis 12 Jahre sinnvoll. Der K-ABC II enthält einige weitere (schwierigere) Items aufbauend auf der Itemfolge der K-ABC und erlaubt so die Erfassung bis zum Alter von 18 Jahren. Aufgrund der Aufgabenstellung wie auch des Aufgabenmaterials erscheint die Verwendung der US-amerikanischen Normen vertretbar (gilt für die Normen > 12 Jahre der K-ABC II).

Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „Gsm“ („Kurzzeitgedächtnis“) interpretiert werden.

5. The Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI) Autor: K.E. Beery (1997) (Altersbereich: 3 - 18 Jahre; Durchführungszeit ≤ 10 Min.).

Der VMI erfasst die visuomotorische Integrationsleistung. Hierzu sind 24 geometrische Figuren nachzuzeichnen (Kopieren), die bei wachsender Komplexität der Gestaltmerkmale eine aufsteigende Itemschwierigkeit aufweisen. Der Test ist in der Durchführung anwenderfreundlich und ist in allen Altersklassen für die Testpersonen nicht belastend. Für den VMI liegen US-amerikanische Normen

vor, wobei bei der hier geprüften Leistung von einer ausreichenden Vergleichbarkeit mit europäischen Verhältnissen ausgegangen werden kann.

Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „Gv“ („Visuelle Wahrnehmung“) interpretiert werden.

6. Continuous Performance Test (CPT) Autoren: M. Knye, N. Roth, W. Westhus, & A. Heine (2003) (Altersbereich: 4 – 20 Jahre; Durchführungszeit 15 Min.).

Der CPT ist ein computergestütztes Verfahren, das hier primär zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit dienen soll. Hierzu werden via Bildschirm Buchstaben (H, O, T, X, Z) dargeboten. Die Aufgabe besteht darin, mittels Tastendruck immer dann zu reagieren, wenn auf ein "O" ein "X" folgt. In der derzeit verfügbaren Version (z.B. über Testzentrale/Hogrefe beziehbar) sind zwei Testphasen durchzuführen, die von einer 2-minütigen Pause unterbrochen sind. Zur Aufmerksamkeitsdiagnostik ist die Differenzierung von Treffern und Fehlern möglich. Zusätzlich können Auslassungs- und Zusatzfehler unterschieden werden.

Ziel ist es, im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien des HIT-Netzwerkes (mittelfristig) ein verkürztes CPT-Verfahren (ohne Daueraufmerksamkeitskomponente) einzuführen.

Testresultate können im Sinne des CHC-Faktors „Gsm“ (Kurzzeitgedächtnis) interpretiert werden.

7. Instrumente zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten

Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (Altersbereich: 4;0 bis 18;0 Jahre) Autor: T.M. Achenbach.

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18) ist eine deutsche Fassung der *Child Behavior Checklist* von Achenbach. Der Fragebogen erfasst das Urteil von Eltern über Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Im ersten Teil des Fragebogens werden Kompetenzen des Kindes/Jugendlichen erfragt, der zweite Teil besteht aus 120 Items, in denen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden beschrieben werden. Bearbeitungszeit durch Eltern 20-30 Min. Auswertungsdauer ca. 30 Min.

8. Durchführung der neuropsychologischen Testungen

Neuropsychologische Testungen, zumal wenn sie einen Verlauf dokumentieren, sollten nur an Zentren zuverlässig und regelhaft durchgeführt werden, die personelle Ressourcen für ein entsprechendes Vorhaben während der Studiendauer bereithalten können.

Die Testungen werden in pädiatrisch onkologischen Zentren durchgeführt, die lt. GBA-Beschluss entsprechende Expertise auf dem Gebiet der neuropsychologischen Diagnostik vorweisen. Die Daten werden der Studienzentrale zur Verfügung gestellt. Zur Qualitätssicherung werden die diagnostisch tätigen MitarbeiterInnen der pädiatrisch-onkologischen Zentren an einem Workshop teilnehmen, um die Testdurchführung zu erläutern und Einheitlichkeit zu sichern. Die Teilnahme an dieser Fortbildung ist obligate Voraussetzung für die neuropsychologische Diagnostik im Rahmen der Studie **KRANIOPHARYNGEOM 2007**. Patienten, die an Kliniken ambulant betreut werden, die o.g. Kriterien nicht erfüllen, sollen sich zur protokollgemäßen neuropsychologischen Testung an die entsprechend qualifizierten o.g. Zentren wenden. Für diese Patienten werden die Fahrtkosten erstattet.

5.8 Detaillierte Beschreibungen der Prüfinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HIT-Leben)

Evaluationsbogen zur Erhebung der Lebenssituation bei Patienten mit Kraniopharyngeom / Hirntumor (HIT-Leben) Der Bogen zur Lebenssituation, zur sozialen Reintegration, zur schulischen und beruflichen Ausbildung stützt sich auf Erfahrungen aus der retrospektiven Befragung von jungen Erwachsenen nach Krebserkrankung aus der Arbeitsgruppe HIT-Leben. Der Evaluationsbogen wurde modifiziert bereits in anderen Befragungen eingesetzt. Aufgrund der Erfahrungen dort konnte eine weitere Verbesserung des Instruments erreicht werden. Der Evaluationsbogen beansprucht einen Zeitaufwand von 10 Minuten und wird als Befragung der Eltern durchgeführt.

PEDQOL (Pediatric Quality of Life Questionnaire); deutsche Version G. Calaminus 2000:

Beim PEDQOL handelt es sich um ein krebstpezifisches Instrument mit 50 Items. Nach der Definition der gesundheitsbezogenen LQ enthält der Fragebogen die Domänen „physische Funktion“, „Emotionalität“, „soziale Beziehungen“ und „Kognition“. Diese theoriebasierten Domänen konnten durch die im Erkrankungskontext besonders relevanten Domänen „Autonomie“ und „Körperbild“ empiriebasiert ergänzt werden.

Der PEDQOL erfasst die wahrgenommene LQ des Patienten. In der Altersgruppe der 8 bis 18 Jährigen erlaubt das Instrument einen Selbstbericht der Kinder und Jugendlichen. Die Kinder werden gebeten nachzudenken, wie sie sich in der letzten Woche gefühlt haben, da dieser Zeitraum sich als optimale Referenz für den Selbstbericht von Erlebnisinhalten bzw. Funktionszuständen in der Evaluationsforschung etabliert hat. In der Altersgruppe zwischen 4 und 7 Jahre können viele Kindern bereits eine Selbstbewertung ihrer zu ihrem Wohlbefinden geben, wobei der Fragebogen von den Eltern vorgelesen werden darf. Die Eltern sollten die Entscheidung treffen, ob das Kind die Fragen schon inhaltlich erfassen kann. Die Elternversion des Fragebogens entspricht weitgehend der Version des PEDQOL 8-18 Jahre. Die Items sind altersadaptiert.

Das Rating-Instrument ist eine Likert-Skala mit einer vierstufigen Antwortmöglichkeit je Item. Es ist nach psychometrischen Kriterien entwickelt und an gesunden und krebserkrankten Kindern validiert.

Child Health Questionnaire (CHQ-Elternversion): Ursprungsversion von J. Landgraf und J. Ware 1993. Deutsche Version in der Kurzform CHQ-PF28 übersetzt und validiert von M. Bullinger und Mitarbeitern 1994.

Bei dem CHQ handelt es sich um ein generisches Instrument zur Erfassung von LQ bei Kindern und Jugendlichen. Er ist angelegt als Selbstbefragungsinstrument im Alter von 5 - 15 Jahren und liegt zur Fremdbefragung als Elternversion vor. Der Fragebogen besteht aus einer allgemeinen Gesundheitseinschätzung auf einer Skala zwischen „ausgezeichnet“ und „schlecht“ und bezieht sich auf körperliche Fähigkeiten des Kindes, Schularbeiten, Schmerzen, Beschwerden, Zurechtkommen mit anderen, allgemeines Wohlbefinden, Zufriedenheit mit verschiedenen Lebensbereichen und Einschätzung des Gesundheitszustandes.

Der SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire

Es handelt sich um ein kurzes Instrument, das Verhalten und Verhaltensauffälligkeiten bewertet. Die Altersspanne für die Selbstbewertung liegt zwischen 11 und 16 Jahren. Eine Fremdbewertung wird ab 4 – 16 Jahren durch die Eltern wahrgenommen. Das Instrument wird in vielfältiger Weise eingesetzt und ist auch Bestandteil der Lebensqualitätsevaluation in internationalen Pädiatrischen Hirntumorstudien (HIT/PNET IV).

EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) und Brain Cancer Zusatzmodul QLQ-BN20

Bei Patienten im Alter >18 Jahre werden über Lebensqualitäts- und Funktionalitätsskalen des krebstpezifischen EORTC QLQ-30 Angaben zum emotionalen, körperlichen und sozialen Wohlbefinden sowie zur kognitiven Funktion, Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion erfasst. Informationen zu spezifischen erkrankungs- und behandlungsassoziierten Symptomen und Probleme werden ergänzend über das Modul QLQ-BN20 erhoben.

Zur Vereinfachung bei der Datengewinnung werden die einzelnen Fragebögen zu sog. „Booklets“ zusammengefasst. Es liegen Booklets als Patienten- und Elternversion und differenziert nach Alter und Erhebungszeitpunkt vor (siehe Tabelle, Seite 62).

Zusammenstellung des Untersuchungsplans und Instrumentariums zur Untersuchung der Lebensqualität (HIT-Leben)						
Untersuchungszeitpunkte: 3. Mo (60-90 Tg.) postoperativ (vor XRT) und in jährlichen Abständen nach OP bzw. Randomisation (Jahr 1-5)						
Alter	Booklet Eltern				Booklet Patient	
≥4 J - ≤7 J	Lebenssituation FMH	SDQ E	CHQ	PEDQOL 4-7J E	≥4 J - ≤5 J	PEDQOL VorschuleK
					≥6 J - ≤7 J	PEDQOL (6) 8-18JK
≥7 J - ≤18 J	Lebenssituation FMH	SDQ E	CHQ	PEDQOL ≤18J E	≥8 J - ≤10 J	PEDQOL 8-18 J K
					≥11J - ≤16J	PEDQOL 8-18 J K SDQ K
					≥17 J - ≤18J	PEDQOL 8-18 J K FMH
					>19 J	EORTC QLQ-30+ FMH QLQ-BN 20

Die benutzten Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität entsprechen den testtheoretischen Qualitätsanforderungen. Sie umfassen die zu erwartende Altersspannbreite der Kinder und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom und krankheitsspezifische wie allgemeine Aspekte der Lebensqualität. Ihre Sensitivität für Veränderungen im Zeitverlauf ist überprüft und berücksichtigt so die entwicklungsbedingten Veränderungen der Kinder quantitativ. Die Instrumente sind an Populationen gesunder Kinder getestet und haben den notwendigen Hintergrund zum Vergleich der „Norm“ mit den im Projekt zu erfassenden Abweichungen bei den Patienten. Die Perspektive sowohl der Patienten, wie auch der Eltern kann abgebildet werden.

Das vorliegende Prüfinstrumentarium erscheint somit gut geeignet, mittels Skalenselektion zu einer optimierten Zusammenstellung i.S. eines komprimierten Basisinstrumentariums zu gelangen, das die Erfassung spezifischer Informationen zur Lebensqualität bei Kinder und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom einheitlich, zeitökonomisch und belastungsarm ermöglicht. Ein solches komprimiertes Basisinstrumentarium kann dann zur ergänzenden Bewertung und Wichtung von Ergebnissen aus Messungen von Spätfolgen wie auch im Bereich der Nachsorge eingesetzt werden.

Untersuchungsplan

Der Einsatz der Instrumente zur Evaluation von Lebenssituation und Lebensqualität erfolgt bezogen auf einen Patienten gemäß des folgenden Ablaufplans. Aufgrund der unterschiedlichen Befragungsinstrumente erfolgt die Darstellung für die Durchführung bei Patienten von 4 - 7, von 8 – 18 und < 19 Jahren getrennt (siehe Tabelle).

Evaluation zur Lebenssituation und Lebensqualität (Patienten: Pat. 4 - ≤7 J.)	Erhebungszeitpunkte nach OP (nOP) bzw. nach Randomisation (nR)					
	3. Monat (60-90 Tg) post OP	1 J nOP/ nR	2 J nOP/ nR	3J nOP nR	4J nOP nR	5 J nOP nR
Fragebögen						
LEBENSITUATION Fremdbewertung (Eltern)	x	x	x	X	x	X
CHQ – Elternfragebogen	x	x	x	X	x	X
SDQ – 4-16 J. Elternfragebogen	x	x	x	X	x	X
PEDQOL - Patientenbogen ≤18 J.	x	x	x	X	x	X
PEDQOL - Elternfragebogen	x	x	x	X	x	X
FMH - Elternfragebogen	x	x	x	X	x	X

Evaluation zur Lebenssituation und Lebensqualität (Patienten: Pat. >7 - ≤18 J.)	Erhebungszeitpunkte nach OP (nOP) bzw. nach Randomisation (nR)					
	3. Monat (60-90 Tg) postOP	1 J nOP/ nR	2J nOP/ nR	3 J nOP/ nR	4 J nOP/ nR	5 J nOP/ nR
Fragebögen						
LEBENSITUATION Fremdbewertung (Eltern)	x	x	x	x	x	X
CHQ – Elternfragebogen	x	x	x	x	x	X
SDQ – 4-16 J. Elternfragebogen	x	x	x	x	x	X
SDQ – Patientenbogen 11-16 J.	x	x	x	x	x	X
PEDQOL - Patientenbogen ≤18 J.	x	x	x	x	x	X
PEDQOL - Elternfragebogen	x	x	x	x	x	X
FMH - Eltern / Patientenbogen	x	x	x	x	x	X
EORTC QLQ-30 + QLQ BN 20 - Patienten > 19 J	x	x	x	x	x	X

Praktisches Vorgehen

Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 meldet der Projektgruppe HIT-Leben jeden neuen Kraniopharyngeom-Patienten (mittels Durchschlag des Meldefaxes vom Deutschen Kinderkrebsregister, dies ist bereits etabliert für HIT/PNET IV). Der Patient und seine Eltern erhalten von der Projektgruppe HIT-Leben über die behandelnde Klinik zur Untersuchung 3. Monat (60-90 Tg.) post OP:

- ein von der Projektgruppe und ggf. dem Studienleiter gezeichnetes Anschreiben mit der Bitte um Teilnahme an der Befragung,
- ein Informationsblatt zur Befragung,
- eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme, soweit nicht Bestandteil der laufenden Studie,
- einen an die Projektgruppe HIT-Leben adressierten und frankierten Rückumschlag,
- das Booklet mit den entsprechenden Untersuchungsinstrumenten (3. Monat (60-90 Tg) post OP).

Die zu den jährlichen Folgeerhebungen benötigten Booklets werden entweder durch die Klinik ausgehändigt oder durch die Projektgruppe HIT-Leben direkt an die Patienten versandt. Die weitere Verantwortlichkeit seitens der Projektgruppe HIT-Leben besteht in der Eingabe der Fragebögen und statistischen Auswertung der Daten.

5.9. Messung der Körperzusammensetzung (DEXA):

Die Messung der Ganzkörperzusammensetzung mittels **Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)** ermöglicht eine Objektivierung des Körperfettgehaltes und damit eine valide Gradierung der Adipositas (Van Loan 1992). Die DEXA-Daten sind elementarer Bestandteil der Untersuchung zu Inzidenz, Risikofaktoren und Therapie (Rehabilitation) der Adipositas von Patienten mit Kraniopharyngeom. Bei Entwicklung einer Adipositas (BMI>3SD) werden regelmäßige Untersuchungen zur Körperzusammensetzung mittels DEXA alle 2 Jahre im weiteren Verlauf empfohlen.

Vergleichbar mit der Knochenalterbestimmung mittels Carpogramm verstehen sich die nuklearmedizinischen Untersuchungen Körperzusammensetzung (DEXA) als empfohlene Indikationsuntersuchung. Die Gesamtstrahlenbelastung der Untersuchungen beträgt ca. 0,01 mSievert und entspricht damit ca. 1/100 der natürlichen jährlichen Exposition und ist um den Faktor 100 niedriger als die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung an einem modernen CT-Gerät.

Körperzusammensetzung (DEXA) alle 2 Jahre nur adipöse Patienten (BMI>3SD)

klinischer Kontrolle des Patienten ausgeschlichen werden. Bei Patienten, deren Hypophyse sicher operativ identifiziert werden konnte und reseziert werden musste, erübrigt sich der Auslassversuch und CRF-Test. Bei unklarer operativer Situation hinsichtlich einer Schonung der Hypophyse bzw. deren sicherem Erhalt wird empfohlen, die tägliche Hydrocortison-Substitutionsdosis in wöchentlichen Schritten zu halbieren und die Dosisverteilung (morgendliche Dosis ca. 50% der Tagesdosis) beizubehalten. Bei interkurrenten Infekten oder sonstigen Stresssituationen sollte das Ausschleichen der Hydrocortisonmedikation bzw. die stationäre Diagnostik aufgeschoben werden.

Thyroxin: Bei unklarer operativer Situation hinsichtlich einer Schonung der Hypophyse bzw. deren sicherem Erhalt wird empfohlen, vier Wochen vor stationärer endokrinologischer Diagnostik (basale und TRH-simulierte Schilddrüsenparameter) im 6. Monat postoperativ die L-Thyroxinmedikation abzusetzen.

Im ersten postoperativen Jahr:

- Anthropometrische Daten (alle 6 Monate),
- Knochenalter nach Greulich & Pyle / Carpogramm (einmal pro Jahr),
- In Anbetracht der **in 50% der Fälle früh-postoperativ, im ersten post-operativen Jahr einsetzenden Gewichtszunahme** und Entwicklung einer ausgeprägten Adipositas wird das Monitoring der folgenden Parameter in 6-monatigem Abstand im ersten postoperativen Jahr empfohlen:
 - IGF-BP-3 oder IGF-I,
 - Schilddrüsenparameter (fT4, TSH),
 - Cortisolprofil im Serum oder Speichel, oder freies Cortisol im 24h-Sammelurin,

Bei zur Bestrahlung randomisierten Patienten sollte das Ausschleichen der endokrinologischen Medikation und die Testung mit zeitlichem Abstand (ca. 3 Monate) nach der Strahlentherapie verschoben werden.

Ab dem zweiten postoperativen Jahr: Jährliche Kontrollen

- Anthropometrische Daten,
- IGF-BP-3 oder IGF-I, Schilddrüsenparameter (fT4, TSH),
- Cortisolprofil im Serum oder Speichel, oder freies Cortisol im 24h-Sammelurin,
Die Kontrolle der Schilddrüsenwerte sowie des Cortisols im Serum/Speichel/Urin erfolgt unter Fortführung der Substitution entsprechender Hormone (L-Thyroxin, Hydrocortison), die hierzu nicht unterbrochen wird. Ziel der Diagnostik ist nicht der Nachweis eines sekundären/tertiären Hypocortisolismus/Hypothyreose sondern die Beurteilung der hormonellen Substitution und ggf. Therapieoptimierung. Die im Speichel radioimmunologisch gemessenen Cortisolkonzentrationen korrelieren gut mit den Serumkonzentrationen der Patienten (Aardal 1995).
- Prolaktin im Serum,
- Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) im Serum,
- nur bei adipösen Patienten (BMI>3SD): HbA_{1c}, (einmal pro Jahr),
Oraler Glukosetoleranztest (1x pro Jahr) s. Seite 124,
Körperzusammensetzung (DEXA alle 2 J) s. Seite 63
- bei Auffälligkeiten, die den Verdacht auf endokrine Ausfälle nahelegen (Polyurie/ Polydypsie, Adynamie, extreme Gewichtszunahme, pathologische Wachstumsrate), werden vorzeitige Wiedervorstellungen zur weiteren Diagnostik notwendig,
- bei bislang nicht diagnostiziertem DI, Polyurie, Polydypsie, Nykturie: Einfuhr/Ausfuhr, spez. Gewicht im Morgenurin, Serumelektrolyte und Osmolalität, DDAVP-Test Seite 122,
- bei ausbleibender Pubertätsentwicklung (Tanner PHI, BI, GI im Alter von Mädchen≥13J. Jungen≥14J.), vorzeitiger Pubertätsentwicklung (Pubarche/Thelarche Mädchen<8J.; Jungen<9J.) oder Hypogonadismus: GnRH-Test bzw. Östradiol, Testosteron im Serum,
- bei pathologischen Serumkonzentrationen für IGF-BP-3 und/oder IGF-I, pathologischer Wachstumsrate oder ausgeprägter Gewichtszunahme: Wachstumshormon-Stimulationstestung (Clonidintest, Arginintest; soweit noch nicht durchgeführt),
- bei pathologisch erniedrigten Schilddrüsenparametern (fT4, TSH): Substitution von L-Thyroxin

Eine höhere Frequenz der Kontrollen endokrinologischer Parameter im ersten post-operativen Jahr (alle 3-6 Mo) wird bei früh einsetzender Gewichtszunahme adipöser Kraniopharyngeompatienten zum Ausschluss hormoneller Ursachen empfohlen !

6. Pathologie

Aufgrund der Schwierigkeiten, die die exakte Zuordnung von Hirntumoren im Kindesalter oft bereitet, hält die Studienleitung es für unabdingbar, dass die Tumorproben aller, in die Kraniopharyngeomstudie gemeldeter Patienten, einer einheitlichen Beurteilung unterzogen werden. Daher sollten von jedem Patienten repräsentative Paraffinblöcke bzw. Ausstriche der Zystenflüssigkeit an das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie in Bonn gesandt werden. Alle eingesandten Blöcke werden nach Bearbeitung umgehend wieder zurückgegeben. Das Material soll dort mit konventionellen lichtmikroskopischen Färbeverfahren und mit immunhistochemischen Reaktionen untersucht werden. Bei ungewöhnlichen und diagnostisch schwierigen Fällen werden dort weitere auswärtige Experten konsiliarisch zu Rate gezogen. Alle Befunde werden auf einem für diese Therapiestudie konzipierten Berichtbogen erstellt und sowohl dem einsendenden örtlichen Pathologen als auch dem Studiensekretariat übersandt. Standardisierte histopathologische Untersuchungsparameter jedes Patienten werden in einem Datenbankprogramm abgelegt. Das Untersuchungsmaterial und die Datenbank stehen allen an dieser Studie beteiligten Kollegen zur Mitbeurteilung zur Verfügung. Bei der Diagnosestellung werden die Klassifikationskriterien der WHO zu Grunde gelegt, dabei soll die neue Fassung der WHO-Klassifikation zur Anwendung kommen (Kleihues 1996).

Referenzpathologie: Prof. Dr. Torsten Pietsch
Institut für Neuropathologie
Universitätskliniken Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-2876602, Fax: 0228-2874331
E-Mail: neuropath@uni-bonn.de

Da im Rahmen wissenschaftlicher Begleituntersuchungen der Studie auch Tumormaterial untersucht wird, möchte die Studienleitung an alle Therapiezentren appellieren, Material für die folgenden Untersuchungen zur Verfügung zu stellen;

Epigenetische Regulationsstörungen in der Entstehung von Kraniopharyngeomen

Priv.Doz. Dr. M. Frühwald Ph.D.,
Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Tumorsuppressor- und Onkogene bei Kraniopharyngeom und Angiogenetisches Profil

Prof. Dr. Willem Kamps, Dr. E. de Bont
Universitätskinderklinik, Groningen, Niederlande

Aktivierung des WNT-Signalweges in Kraniopharyngeomen und ihre klinische Bedeutung

Prof. Dr. Torsten Pietsch
Institut für Neuropathologie, Universität Bonn

Der Transport erfolgt auf Trockeneis mit dem **Biocase**, der in den pädiatrisch-onkologischen Abteilungen vorhanden ist. Für die genannten Untersuchungen wird neben einer unfixierten Tumorgewebeprobe auch eine Blutprobe (5 ml Heparinblut) als Quelle für Referenz-DNA benötigt (s. Anhang, Seite 108f: Wiss. Begleituntersuchungen).

Das Tumormaterial und zeitgleich entnommene Serum-, Liquor- und Zystenflüssigkeitsproben werden in einer Gewebe-/Materialbank asserviert. Auf Anfrage und mit Zustimmung der Studienkommission wird Material für wissenschaftliche Untersuchungen anderen Untersuchern, die an der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 teilnehmen, zur Verfügung gestellt.

7. Therapie:

7.1. Neurochirurgische Therapie

Der Versuch einer op-mikroskopisch kompletten Resektion unter Erhalt der Funktion der Nachbarregionen sollte bei Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter als Therapie der ersten Wahl in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung über die operative Radikalität wird intraoperativ vom Operateur anhand der anatomischen Gegebenheiten getroffen.

Der Eingriff sollte von einem auf dem Gebiet erfahrenen Operateur vorgenommen werden. Ein Nachuntersuchung von 139 Kindern mit Kraniopharyngeom, die op-mikroskopisch komplett operiert wurden, ergab, dass die Lebensqualität der Patienten signifikant von der Erfahrung des operierenden Neurochirurgen abhing. Wenn ein Neurochirurg operierte, der zwei oder mehr Kraniopharyngeome pro Jahre resezierte, hatten die Patienten eine postoperative Lebensqualität, die in 87% der Fälle als gut eingestuft wurde. Hatte der Operateur weniger als zwei Kraniopharyngeome pro Jahr reseziert, wurde die Lebensqualität der von ihm komplett operierten Kraniopharyngeompatienten nur in 52% der Fälle als gut klassifiziert (Sanford 1994).

Die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 erhebt und analysiert Daten zum therapeutischen Vorgehen und zum postoperativen Outcome der Patienten. Empfehlungen zum operativen Vorgehen können mangels valider Daten nicht gegeben werden. Ziel der Studie ist es, anhand prospektiv erhobener Daten zum Remissionsstatus und der Lebensqualität, Hypothesen zur Effizienz und Verträglichkeit der derzeit angewandten operativen Therapiestrategien zu generieren, die es in einer Folgestudie prospektiv zu prüfen gilt.

7.2. Strahlentherapie des Kraniopharyngeoms

Grundsätzlich wird ein **kombiniertes neurochirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen** angestrebt, was auch eine gemeinsame präoperative Vorbesprechung sinnvoll und notwendig macht. Folgende Strategie wird vorgeschlagen:

- Bei neurochirurgischer Komplettextirpation (R_0) abwartendes Verhalten,
- Im Rezidivfall: Strahlentherapie nach ggf. erneuter operativer neurochirurgischer Intervention,
- Bei Inoperabilität R_1 oder R_2 -Resektion (inkomplettl):

a.) Im Alter <5 Jahre (Wahlentscheidung)

- **anschließende lokale** Bestrahlung mit 54 Gy Zielvolumendosis (ICRU₅₀) (Einzeldosis 1,8 Gy), **oder**

- **abwartendes Verhalten, MRT-Kontrollen**, bei Progredienz: Vorgehen wie unter a.)

b.) Im Alter ≥ 5 Jahren (Randomisation)

Arm I: **anschließende lokale** Bestrahlung mit 54 Gy Zielvolumendosis (ICRU₅₀) (Einzeldosis 1,8 Gy),

Arm II: **abwartendes Verhalten, MRT-Kontrollen**; bei Progredienz (>25%): XRT wie in Arm I

- Für Kinder eines Alters unter 5 Jahren nach inkompletter Resektion sollte ggf. zunächst eine Nachbeobachtung zur Beurteilung der Tumorprogression in Erwägung gezogen werden.

7.2.1 Strahlentherapeutischer Behandlungsplan bei Rezidiv

Bei Tumorrezidiv steht die Strahlentherapie therapeutisch an erster Stelle. Inwieweit der Versuch einer erneuten operativen Resektion vor Strahlentherapie in Frage kommt, hängt von Lokalisation und Alter des Patienten ab und obliegt einer verantwortungsvollen Entscheidung des multidisziplinären Behandlungsteams. Bei Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren sollte wegen der altersbedingten Vulnerabilität des umliegenden Hirngewebes eine Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Zeitpunkt/Therapiedauer der Strahlentherapie bei Rezidiv

Die Strahlenbehandlung sollte zwischen 3 und 12 Wochen postoperativ erfolgen, bzw. so rasch wie möglich nach Rezidivdiagnose, falls keine erneute Operation durchgeführt wird.

Bestrahlungspausen

Im Gesamtbehandlungszeitraum sind nur 2 Wochen mit 4 Behandlungstagen erlaubt. Wird das überschritten, muss eine Meldung an die Studienzentrale erfolgen. Muss aus medizinischen Gründen die Strahlentherapie um mehr als 2 Wochen unterbrochen werden, muss die Studienleitung informiert werden, um die weiteren Behandlungsoptionen zu besprechen.

Gesamtdosis/Fraktionierung

Alle Patienten werden 1 x pro Tag 5 x pro Woche behandelt. Alle Felder werden mit einer Fraktion von 1,8 Gy pro Sitzung behandelt. Die Gesamtdosis beträgt 54 Gy.

Plan für die Strahlenbehandlung der Tumorregion

ZNS-Abschnitt	Zahl der Fraktionen	Dosis pro Fraktion (1 x tgl.)	Gesamtdosen	Gesamtdauer (Wo.)
Tumorregion	30	1,8 Gy	54,0 Gy	6,0

Planungszielvolumen / Bestrahlungstechnik

Generell sollte heute eine CT-gestützte Therapieplanung erfolgen. Die CT-Planung erlaubt zudem die Evaluation der integralen Dosis innerhalb der Zielvolumina und Risikoorgane.

Bestrahlung der primären Tumorregion

Das klinische Zielvolumen entspricht dem im **post**operativen CT oder MRT dargestellten Tumorgebiet (kontrastmittelverstärktes CT bzw. T1 - gewichtete, kontrastmittelverstärkte MRT) unter Einschluss der Areale, die präoperativ mit dem Tumor in Kontakt standen unter Einschluss eines Sicherheitssaumes von 0,5 cm. Das Planungszielvolumen erfasst das klinische Zielvolumen in Abhängigkeit von der geometrischen Präzision der angewandten Technik, in der Regel 0.3 bis 0.5 mm. Bei sehr ausgedehnter Erkrankung Rücksprache mit Referenzzentrum / Studienleitung erbeten. Folgende Risikoorgane werden zur Erstellung der integralen Dosisverteilung (DVH's) konturiert: Hirnstamm, Chiasma, Hypophyse, Nervus optikus, Bulbus, Augenlinse, Thalamus, Hypothalamus, Innenohr beidseits. Zur Definition des Planungszielvolumens und der Risikoorgane muss eine Bildfusion mit der diagnostischen Kernspintomographie erfolgen. Das Intervall zwischen der Kernspintomographie zur Therapieplanung und der CT gestützten Planung darf nicht mehr als 21 Tage betragen. In der Regel wird eine 3 dimensionale Konformationstechnik mit Stehfeldern appliziert. Bei sphärischer Konfiguration des klinischen Zielvolumens kann auch eine Konvergenztechnik angewandt werden. Die Dosispezifikation orientiert sich in dieser Situation an den Vorgaben für die stereotaktische Einzeithherapie.

Dosisspezifikation (ICRU-50/62)

Die Dosisspezifikation orientiert sich am ICRU 50/62 Report. Das Zielvolumen sollte nach Möglichkeit in den Toleranzbereichen 95 % - 107 % bestrahlt werden. Angegeben werden Dosismaximum und -minimum innerhalb des Zielvolumens sowie mögliche Dosisspitzen "hot spots" (Dosismaximum außerhalb des Zielvolumens).

Patientenlagerung / Fixierung / Qualitätssicherung

Das Fixierungssystem sollte eine geometrische Präzision von 1,0 bis 1,5 mm bei maximalen Abweichungen von 3,0 mm bieten (Becker, Kortmann 1999), um die vorgesehenen Sicherheitssäume realisieren zu können. Die Qualitätssicherungsmaßnahmen werden nach den erprobten Verfahren der teilnehmenden Zentren durchgeführt. Die stereotaktischen Zielpunktkoordinaten können durch orthogonale Verifikationen am Therapiegerät reproduziert werden und mit den projektionsradiographisch generierten Bestrahlungsplanungsdokumentationen verglichen werden. Die Reproduzierung des Isozentrums vor der ersten Bestrahlung steht im Mittelpunkt. Die geometrische Präzision sollte sich durch einmal wöchentliche Kontrollen reproduzieren lassen.

Akute maximale Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Es können während der Bestrahlung Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, die symptomatisch behandelt werden (siehe unten „Begleittherapie“).

Kontrolluntersuchungen während der Strahlentherapie

Neben neurologischen Kontrolluntersuchungen sind ggf. auch Kontrollen des Salz-Wasser-Haushaltes sowie endokriner Befunde notwendig.

Begleittherapie

Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen werden durch die Applikation von geringen Dosen Dexamethason (z.B. 3 x 1 mg/m²/Tag) abgemildert oder ganz beseitigt. Mehrere Wochen oder Monate nach Abschluss der Bestrahlung können die Kinder ein Somnolenz-/Apathiesyndrom entwickeln, das sich ebenso wie der gleichzeitig bestehende pathologische EEG-Befund wieder vollständig zurückbildet. Mit der Schädelbestrahlung ist eine Alopezie in den Bestrahlungsfeldern verbunden, die meist vollständig reversibel ist.

Abweichungen vom Bestrahlungsprotokoll

Als **geringe Abweichungen** (minor deviations) vom radiotherapeutischen Behandlungskonzept sind definiert:

- eine Unterbrechung der Radiotherapie aus technischen Gründen von nicht mehr als an 3 aufeinander folgenden Tagen
- Abweichungen der Bestrahlungsdosis +/- 5%
- Verlängerung der Bestrahlungszeit um weniger als eine Woche

Als **starke Abweichungen** (major deviations) vom Bestrahlungsprotokoll sind definiert:

- Abweichungen von der Dosis und Behandlungszeit größer als für geringfügige Abweichungen
- Abweichungen vom geplanten Gesamtbehandlungszeitraum von > 3 Wochen
- Abweichungen vom Zielvolumen-Konzept

Neben dem Erfassungsbogen für Strahlentherapie bitten wir um Zusendung des Bestrahlungsplanes sowie der Feldsimulationen mit Feldkontrollaufnahmen sowie der Ersteinstellung auch mindestens einmalig unter Therapie.

Weitere strahlentherapeutische Optionen:

Aus strahlenbiologischen Gründen hat die stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung (Linearbeschleunigung/Gamma-Knife) bei der Behandlung von Kraniopharyngeomen aus Sicht der Studienverfasser keinen Stellenwert. Wie weit jedoch im Einzelfall bei sehr kleinem Tumorrest oder R₁-Situation in einem klar umgrenzten Bereich eine stereotaktische Einzeitkonvergenzbestrahlung als primäre Behandlung oder als Aufsättigung sinnvoll sein kann, ist derzeit nicht zu klären. Aus diesem

Grund können hier auch keine verbindlichen Zielvolumen- oder Dosisangaben gemacht werden. Die Vorgehensweise liegt dann beim behandelnden Radioonkologen.

Als alternative, experimentelle Therapieform bei vorwiegend monozystischen Rezidiven eines Kraniopharyngeoms ist die stereotaktische Instillation von Radioisotopen wie ⁹⁰Yttrium zu diskutieren (Lunsford 1994). Als pathophysiologische Wirkungsweise wird die radiogene Fibrose und funktionelle Zerstörung des flüssigkeitsproduzierenden Zystenepithels postuliert. Die Rückbildung der Zyste kann in 80–88 % erreicht werden, und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80% wird angegeben (Voges 1997). Diese Behandlungsmethode ist jedoch auf zystische Kraniopharyngeome beschränkt und sollte nur bei Rezidiven nach Operation und nach perkutaner Strahlenbehandlung in Erwägung gezogen werden. Vor Instillation von Radioisotopen sollte neuroradiologisch abgeklärt werden, ob die Zyste eine Leckage zum Liquorraum aufweist. Bei Nachweis einer solchen Leckage ist die Instillation aufgrund der Nebenwirkungen nach Übertritt des Radioisotops in den Liquorraum und in die systemische Zirkulation kontraindiziert. (siehe auch Seite 34 im Hintergrundteil)

7.3. Strahlentherapeutisches Vorgehen bei Progression des Tumorrest nach inkompletter Resektion (nach postoperativer wait-and-see-Strategie (=Behandlungsarm 2) der randomisierten Studie)

Nach inkompletter Resektion ist für Patienten eines Alters ≥ 5 Jahren eine Randomisation hinsichtlich des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie vorgesehen. Bei Progression des Tumorrestes **nach** Bestrahlung im **Behandlungsarm I** (direkter Radiatio nach OP) sollten neurochirurgische Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden (Zystenkathter bei Zystenprogression). Bei Progression des Tumorrestes im **Behandlungsarm II** (Bestrahlung bei Progression) wird die Strahlentherapie protokollgemäß durchgeführt, ggf. nach erneuter neurochirurgischer Intervention. Die Durchführung der Bestrahlung ist identisch mit den Vorgehensweisen bei sofortiger post-operativer Bestrahlung.

Die Drainage vorwiegend zystischer Rezidive mittels Zystenkathter beeinflusst nicht das Wachstum solider Tumoranteile und kann kompliziert werden durch Katheterokklusionen. Das Auftreten weiterer Zysten erfordert erneute (operative) Intervention. Die Implantation eines Rickhamreservoirs eröffnet die Möglichkeit/Notwendigkeit wiederholter Zystenentlastungen und schafft häufig nur vorübergehend eine Druckentlastung. Die komplette Resektion eines Kraniopharyngeomrezidivs wird erschwert durch lokale postoperative Veränderungen nach Primär-OP, die die Abgrenzbarkeit des Rezidivs oder Resttumors gegenüber Gefäßen, Nerven und Hirngewebe (insbesondere im Hypothalamusbereich) erschweren.

Instillation von sklerosierenden Substanzen in Tumorzysten (z.B. Bleomycin)

Die Instillation von sklerosierenden Substanzen in Kraniopharyngeomzysten (Bleomycin) über einen stereotaktisch oder offen implantierten Zystenkathter hat ihre Bedeutung als therapeutische Maßnahme bei vorwiegend zystischem Rezidiv und schwieriger anatomischer Situation hinsichtlich einer erneuten Resektion (Cavalheiro 1996). Vor Instillation wird der radiologische Ausschluss eines Kontrastmittel-Lecks gefordert. Darüber hinaus sollte die Zystenmembran eine ausreichende Dicke aufweisen. Cavalheiro et al. instillierten 10 mg Bleomycin täglich über 8 Tage, nachdem zuvor jeweils Zystenflüssigkeit aspiriert wurde. Takahashi et al. behandelten 7 Kraniopharyngeompatienten (Alter: 2-13 Jahre) zwei Wochen nach Biopsie und Implantation eines Omayo-Reservoirs mittels Instillation von Bleomycin (1-5 mg/jeden 2.Tag; Range der Kumulativdosis: 13-95 mg). Eine Beeinflussung des Wachstums solider Tumoranteile durch Instillation sklerosierender Substanzen in zystische oder solide Tumorkompartimente ist nicht zu erwarten (Takahashi 1985).

Hinsichtlich weiterer, nicht strahlentherapeutischer Behandlungsstrategien, bei Tumorprogression von Patienten, die nicht randomisiert werden (Alter <5 Jahre; Z. n. kompletter Resektion) wird um Rücksprache mit der Studienleitung gebeten.

7.4. Definitionen der Resektion und des Tumorresponse nach Strahlentherapie

Für die Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 wurden in Anlehnung an Studie für niedriggradige Gliome (SIOP-LGG) in modifizierter Form die Minimalkriterien zur Definition des Resektionsausmaßes und des Response nach Strahlentherapie übernommen, wie sie durch das Hirntumor-Subcommittee der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) entwickelt wurden (Gnekow 1995).

Intendierte Operationsradikalität:

- Intendierte Totalexstirpation
- Intendierte inkomplette Resektion
- Intendierte Probenbiopsie

Ausmaß der Resektion:

Die Klassifikation des Resektionsausmaßes sollte sich auf die neuroradiologischen sowie auf die chirurgischen Angaben stützen. Sie sollte jedoch vorrangig eine neuroradiologische Klassifikation sein, die gestützt wird durch den OP-Bericht. Zu berücksichtigen sind sowohl solide als auch reproduzierbar zystische Anteile des Tumors. Die Auswertung des neuroradiologischen Referenzzentrums berücksichtigt beide Tumorformen.

Resektionsausmaß – chirurgisches Urteil

- S1** – komplette Resektion, op-mikroskopisch kein erkennbarer Resttumor, Zystenmembran komplett reseziert
S2 – erkennbarer Resttumor
S3 – Biopsie
S4 – Zystenpunktion, Zystendrainage

Ausmaß der Resektion – radiologische Befundung

- R1** – kein erkennbarer Resttumor auf dem postoperativen CT oder MRT, das ohne und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt wurde (komplett)
R2 – girlandenförmige Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Operationshöhle (Rand) bzw. Zystenmembran und / oder einzelne Verkalkungsstruktur
R3 – Resttumor einer ausmessbaren Größe (Produkt von 2 Durchmessern – „lump“) oder reproduzierbare Zyste (Produkt von 2 Durchmessern)
R4 – keine erkennbaren Veränderungen im Vergleich zur präoperativen Tumorgöße (minimale Veränderungen) bzw. Zystengröße

	Radiologie	Chirurgie
I	Komplett	R1 Komplett
II	Inkomplett	R1/R2 Komplett oder Rand/Kalk
III	Inkomplett	R3 erkennbarer Tumorrest
IV	Biopsie	R4 minimale Veränderung
V	Zystenentlastung	R2-R4
		S1 Komplett
		S2, Resttumor
		S2 Resttumor
		S3 Biopsie
		S4 Zystenpunktion/Drainage

Eine **vollständige Resektion** kann nur konstatiert werden, wenn chirurgische und radiologische Beurteilung übereinstimmen (S1-R1).

Inkomplette Resektion: Sollte intraoperativ ein kleiner Resttumor zurückgelassen werden, der möglicherweise lokal invasives Wachstum darstellt, so kann bei der neuroradiologischen Untersuchung eine girlandenförmige Kontrastmittelanreicherung oder eine isolierte Verkalkungsstruktur erkennbar sein oder auch nicht (S2, R1-2).

Inkomplette Resektion: Sollte die postoperative neuroradiologische Untersuchung einen messbaren Tumor einer definierbaren Größe zeigen, kann die chirurgische Beurteilung übereinstimmen oder nicht (S1-3, R3).

Biopsie: Falls nur eine Biopsie durchgeführt wurde, sollten der Operationsbericht und die radiologischen Befunde übereinstimmen (S3, R4).

Somit definieren sich die unterschiedlichen Ausmaße einer chirurgischen Resektion folgendermaßen:

Komplette Resektion:

Zum Zeitpunkt des Operationsendes wurde kein erkennbarer Tumor in der Operationshöhle zurückgelassen (entsprechend dem Operationsbericht). Etwaige Zysten wurde entlastet und die Zystenmembran komplett reseziert. Dieser Befund wird durch die postoperative Untersuchung mittels MRT mit Kontrastmittel bestätigt. Wurden präoperativ im CT Verkalkungen nachgewiesen, sollte zum Nachweis einer kompletten oder inkompletten Resektion eine native CT-Kontrolle ohne KM durchgeführt werden.

Inkomplette Resektion:

Jeder postoperative Tumorrest, der durch die postoperative Untersuchung mittels CT oder Kernspintomographie vor und nach KM bestätigt wird. In diesem Fall muss das Ausmaß der Tumorsektion durch den Vergleich von prä- und postoperativen CT/ Kernspin-Bildern bewertet werden.

Biopsie:

Der chirurgische Eingriff wird ausschließlich zur Materialgewinnung für die histopathologische Diagnostik unternommen.

Zystenentlastung:

Der chirurgische Eingriff wird ausschließlich zur operativen Entlastung einer Zyste per Punktion, Zystenwandfensterung oder Implantation eines Katheters vorgenommen. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der zytologischen Untersuchung der Zystenflüssigkeit.

Kriterien der neuroradiologischen Tumorresponse:

Methode der neuroradiologischen Tumolvolumenberechnung:

Der Tumor (Primärtumor, Tumorrest oder Rezidiv) wird in allen drei Raumebenen vermessen. Dadurch ist die Anwendung der Formel des Rotationsellipsoids $axbxc/2$ zur dreidimensionalen Volumenannäherung möglich. Vom gesamten Tumolvolumen werden dann Zystenanteile abgezogen, deren Volumen nach demselben Prinzip ermittelt wird.

Komplette Response:

Keine radiologischen Hinweise für einen Tumorrest auf CT/MRT-Bildern.

Partielle Response:

Tumorreduktion um über 50%, (radiologische Tumolvolumenbestimmung, s. Seite 137)

Objektive Response:

Verminderung der Größe aller eindeutigen Tumorreste zwischen 25 und 50% radiologisch. Es bestehen keine Hinweise auf Tumorprogression und keine erkennbaren neuen Tumorerkrankungen.

Stabile Erkrankung:

Tumolvolumenreduktion um weniger als 25%; gemessen an dem Punkt der zwei maximalen, senkrecht zueinander stehenden Tumordurchmesser. Es besteht kein radiologischer Hinweis für eine Tumorprogression.

Tumorprogression:

Jeder radiologische Hinweis auf eine Tumorprogression mit einer Tumolvolumen-zunahme von >25% oder Nachweis neuer Läsionen.

Die Entwicklung eines isolierten Hydrozephalus oder andere klinische Hinweise für eine mögliche Tumorprogression sollten nicht zwangsweise als Ausdruck eines Tumorwachstums gewertet werden. Es sollte sorgfältig danach gesucht werden, ob eine neurologische Verschlechterung z.B. im Gefolge eines gesteigerten Kortisonbedarfs in Stresssituationen, sonstiger endokriner Defizienzen, Krampfanfälle oder postiktaler Störungen vorliegen. Komplette, partielle, objektive Response und stabile Erkrankung werden als positive Response im Rahmen dieser Studie betrachtet.

7.5. Medikamentöse Therapie

7.5.1. Diabetes Insipidus centralis:

Mittel der Wahl zur Behandlung des Diabetes Insipidus centralis ist Desmopressin (DDAVP: 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Minirin®). DDAVP ist ein Vasopressin-Arginin Analogon, das nur an den antidiuretischen V2-Vasopressin-Rezeptoren bindet und deshalb keine pressorischen Nebenwirkungen hat. Bedingt durch die fehlende alpha-Aminogruppe hat DDAVP im Vergleich zu AVP eine deutlich verlängerte Halbwertszeit.

Derzeit in Deutschland verfügbare Präparationen von Desmopressin (DDAVP)

Handelsname	Applikation	Konzentration	Einzelosis	Wirkdauer
Minirin mit Rhinyle®	Nasenslösung	250 µg / 2.5 ml	5 – 20 µg	8 – 20 h
Minirin Rhinette®	Einzelosispipetten zur nasalen Anw.	20 µg / 0,2 ml	20 µg	8 – 20 h
Minirin-Dosierspray®	Nasenspray	ca.10 µg / Hub	10 – 30 µg	8 – 20 h
DDVP 0,1 mg Tbl.® Minirin 0,2 mg Tbl.®	Tabletten	100 µg Tbl. 200 µg Tbl.	0.1 – 0.8 mg	12 h
Minirin parenteral®	Subkutane, intramuskuläre, intravenöse Inj.	4 µg / ml	1 – 4 µg	12 – 24 h

Die antidiuretische Wirkung einer intranasalen Gabe von 20 µg DDAVP hält ungefähr 10 h an. Die Bioverfügbarkeit intranasal beträgt etwa 10% und oral 1%. 20 µg DDAVP intranasal, 1 µg DDAVP i.v. und 400-600 µg oral stellen in etwa äquivalente Einzeldosen dar mit allerdings großen intra- und interindividuellen Schwankungen.

Perioperative Therapie des Diabetes Insipidus centralis:

Maßnahmen: Substitution von ADH (DDAVP), intraoperativ und in der früh-postoperativen Phase, exakte Bilanzierung und Titration der Salz-Wasserhaushaltes mittels kontinuierlicher DDAVP-Infusion, intravenöser Dauertropfinfusion und Salzzufuhr, Blasenkatheter, Monitoring von spezifischem Gewicht / Osmolalität im Urin und Serumelektrolyten.

Behandlungsstrategie (nach Lehrnbecher 1998):

- Exakte und permanente Kontrolle von Einfuhr und Ausfuhr (Blasenkatheter),
- Bei Polyurie errechnet sich die notwendige intravenöse Flüssigkeitssubstitution aus Urinvolumen + Perspiratio insensibilis,
- Während polyurischer Phasen wird Flüssigkeit ausschließlich in Form von NaCl-freien Infusionslösungen i.v. ersetzt,
- Falls die Zeichen eines Diabetes Insipidus centralis (Polyurie) für mehr als 2 h persistieren oder die Flüssigkeitsverluste über die Urinausscheidung nicht mehr substituiert werden können:
 - 1.) DDAVP i.v. in niedriger Dosierung (4-20 ng/kg i.v. als Bolus),
 - 2.) Flüssigkeitszufuhr zurücknehmen,
 - 3.) Wechsel der Flüssigkeitssubstitution auf i.v. Infusionslösungen mit hohem NaCl-Gehalt (0.7-0.9% NaCl),
- Bei Persistenz der Polyurie: Erneute i.v. Bolus-Gabe einer höheren DDAVP-Dosis,
- Bei erneuter Polyurie: Wiederholung der i.v. Bolus-Gabe von DDAVP,

- In seltenen Fällen kann es passager zu einem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) kommen, das sich durch Oligurie ohne vorherige DDAVP-Applikation, Anstieg der Osmolalität/spez.Gewicht im Urin und Absinken der Serum-Na-Konzentration äußert.
- Bei Anzeichen eines SIADH:
 - 1.) sofortige Flüssigkeitsrestriktion der i.v. Zufuhr
 - 2.) Ersatz der i.v.-Infusionslösung durch Lösungen mit hohem NaCl-Gehalt (0.7-0.9% NaCl),

In Fällen von Diabetes Insipidus centralis und anscheinender Therapierefraktärität auf DDAVP sollte zunächst der individuell sehr unterschiedliche DDAVP-Bedarf bedacht und ggf. die Dosis weiter erhöht werden. Als Adjuvantien zur Verbesserung der DDAVP-Wirkung werden in der Literatur folgende Substanzen diskutiert (Reeves 1998):

Adjuvante Therapie bei Diabetes Insipidus centralis:

Pharmakon	Applikation	Dosis	Wirkdauer	Bemerkungen
Thiaziddiuretika	p.o.	50–100 mg/d	12 – 24 h	Hohes Serum-Na ⁺ mindert Effektivität
Chlorpropramid	p.o.	250-750 mg/d	24 – 36 h	Sinnvoll bei part. DI centr. Cave: Hypoglykämien !
Clofibrat	p.o.	250-500 mg alle 6-8 h	6 – 8 h	Sinnvoll bei part. DI centr. Cave: häufige NW !

Zentrales Salzverlustsyndrom:

Hyponatriämie vergesellschaftet mit gesteigerter Natriurese sind charakteristische Befunde eines zentralen Salzverlustsyndroms. Erhöhte Plasmakonzentrationen von brain natriuretic factor (BNF) und erniedrigte Serummineralokortikoidkonzentrationen werden als pathogenetische Faktoren postuliert (Berendes 1997). Das zentrale Salzverlustsyndrom wurde bei Patienten mit unterschiedlichen ZNS-Erkrankungen u.a. bei sellären/parasellären Prozessen beschrieben (Nakayama 1999). Bei Hyponatriämie muss das Zentrale Salzverlustsyndrom differentialdiagnostisch vom SIADH abgegrenzt werden, da ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen resultiert (Ganong 1993; Laredo 1996). Flüssigkeitsrestriktion ist im Falle eines Zentralen Salzverlustsyndroms kontraindiziert. Ausreichende Substitution von Flüssigkeit und NaCl in Form von i.v.-Infusionslösung mit hohem NaCl-Gehalt werden notwendig. Bei Therapierefraktärität werden günstige Effekte einer mineralocortikoiden Medikation beschrieben. Sowohl Hydrocortison als auch Fludrocortison waren therapeutisch wirksam (Berendes 1992; Sakarcan 1998).

Langzeittherapie des Diabetes Insipidus centralis:

Für den Gebrauch bei Kindern und Säuglingen empfiehlt sich DDAVP-Nasenslösung (Minirin Rhinyle[®]) zu verwenden. Kleinkinder und Säuglinge benötigen häufig niedrigere Dosierungen (0.15-0.5 ug/kg/d), so dass sich empfiehlt, die DDAVP-Nasenslösung mit physiologischer Kochsalzlösung (1:10) zu verdünnen (d.h. 1 ug DDAVP = 0.1 ml der 1:10 verdünnten Minirin Rhinyle Lsg[®]). Für Patienten, die mehr als 10 ug DDAVP als Einzeldosis benötigen steht ein Dosierspray zur Verfügung (ca. 10ug/Hub). Die parenterale Präparation von DDAVP findet ihre Anwendung als perioperative, venöse Dauertropfinfusion oder postoperativ bei beeinträchtigter nasaler Resorption insbesondere nach transssphenoidalem operativen Zugangsweg (0.03-0.12 ug/kg als ED).

Erster Schritt der Einstellung im Rahmen der Langzeittherapie des Diabetes Insipidus centralis ist die Gabe/Dosisfindung einer abendlichen DDAVP-Dosis, die es dem Patienten ermöglicht, ohne Nykturie durchzuschlafen. Die Dosis sollte so gewählt sein, dass es in den Morgenstunden zum Wiedereinsetzen der Diurese kommt. Der Minirinbedarf unterliegt großen intra- und interindividuellen Schwankungen.

Überdosierung von DDAVP oder unkontrollierte Flüssigkeitsaufnahme unter DDAVP insbesondere bei Störungen des Durstempfindens können zur Überwässerung und Hyponatriämie führen. Erst nach

Einsetzen der Polyurie darf die morgendliche DDAVP-Dosis verabreicht werden, die es idealerweise dem Patienten ermöglichen sollte ohne polyurische Phasen über den Tag zu kommen. Idealerweise erfolgt die Einstellung auf eine morgendliche und eine abendliche DDAVP-Gabe. In Einzelfällen sind häufigere Gaben nach Bedarf insbesondere um die Mittagszeit notwendig. In den ersten postoperativen Wochen muss mit einem wechselhaften DDAVP-Bedarf gerechnet werden. Im weiteren Verlauf ist bei Infekten der oberen Luftwege mit Rhinitis von einer reduzierten nasalen Resorptionsrate auszugehen, die eine Dosiserhöhung notwendig macht.

Perioperative Hirnödemp Prophylaxe (OBLIGAT):

Dexamethason (ca. 8 mg / m² / KO / d)
in vier Einzeldosen, alle 6 h)

7.5.2. Hypocortisolismus:

Unter Dexamethasongabe zur Hirnödemp Prophylaxe erübrigt sich die perioperative Hydrocortisonsubstitution. Frühpostoperativ (nach wenigen Tagen postoperativ) Ausschleichen des Dexamethasons und überlappendes Umsetzen auf eine Hydrocortisonsubstitution (10-20 mg/qmKO/d, in 2-3 Dosen, ca. 50% der Tagesdosis morgens, ca. 30% mittags, ca. 20% abends). In Stresssituationen ist es notwendig die Substitutionsdosis kurzfristig und vorübergehend zu verdreifachen. Die Substitutionstherapie mit Hydrocortison ist im Notfallausweis zu vermerken.

7.5.3. Hypothyreose:

Substitution mit Levothyroxin (ca. 100 µg/qmKO/d p.o.). Kontrolle der Schilddrüsenparameter (fT₄, TSH) 6-8 Wo nach Therapiebeginn, anschl. in (6-)12 monatigem Abstand bzw. bei klinischen Auffälligkeiten (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, etc.).

7.5.4. Wachstumshormonmangel:

Ein hypothalamisch-hypophysärer Wachstumshormonmangel sollte vor Substitution rekombinanten Wachstumshormons mittels Testung (geplant bei Nachsorgeuntersuchung ca. 6 Monate nach OP/Kraniopharyngeomdiagnose) laborchemisch nachgewiesen werden. Bei eindeutigen neurochirurgischen Angaben zur Resektion der Hypophyse und entsprechenden Befunden in der postoperativen Bildgebung erscheinen HGH-Stimulationsteste nicht sinnvoll. Allerdings wird in diesen Fällen vor der Einleitung einer Substitution von rekombinatem Wachstumshormon eine Rücksprache mit den zuständigen Kostenträgern bzw. eine Stellungnahme zur Kostenübernahme empfohlen. Ansonsten werden zwei pathologische Stimulationsteste (z.B. Clonidintest, Argininbelastung; Testprotokolle, s. Seite 119ff.) zum laborchemischen Nachweis eines Wachstumshormonmangels gefordert. Bei pathologischen Testergebnissen sollte die Substitution von rekombinatem Wachstumshormon bei pathologischer Wachstumsrate (<10. Perzentile für die Wachstumsrate nach Prader, 1988) oder bei auffälliger Gewichtszunahme in Erwägung gezogen werden.

Substitution mit rekombinatem Wachstumshormon:

Präpubertär und pubertär in einer Dosierung von 0.025–0.035 mg/kg/d als einmalige tägliche s.c. Injektion. Teilweise wird empfohlen, die Dosis während der Pubertät zu erhöhen. Kontrollierte Studien, die einen günstigen Effekt einer solchen Dosiserhöhung belegen, existieren allerdings nicht.

Postpubertär ist die Substitution von rekombinatem Wachstumshormon indiziert und wird von den Krankenkassen finanziert bei laborchemischem Nachweis eines hypothalamisch-hypophysären Wachstumshormonmangels (zwei pathologische Stimulationsteste). Die Substitution erfolgt in einer niedrigeren Substitutionsdosis beginnend mit 0.15 mg/d und einschleichend bis zu einer maximalen Erhaltungsdosis selten höher als 1.0 mg/d s.c. unter Kontrolle der IGF-I Konzentrationen im Serum.

Mögliche Nebenwirkungen: Insbesondere im Erwachsenenalter auftretende Nebenwirkungen wie Ödeme, Pseudotumor cerebri, Arthralgien, Myalgien oder psychische Alterationen veranlassen zur Dosisreduktion und ggf. zur Beendigung der Substitutionstherapie.

Ein Zusammenhang zwischen Wachstumshormonsubstitution und Rezidiv bzw. Progression eines Kraniopharyngeoms ist nicht belegt.

7.5.5. Hypogonadotroper Hypogonadismus:

Therapie bei Jungen:

Die therapeutischen Möglichkeiten einer Pubertätsinduktion und der Zeitpunkt des Therapiebeginns sollten ab einem chronologischen Alter von ca. 14 Jahren mit Patient und Erziehungsberechtigten besprochen werden (Holl 1993). Hierbei müssen die Endlängenprognose sowie der Leidensdruck des Patienten wegen Pubertas tarda bedacht werden. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten und vom gewünschten Therapieerfolg (Pubertätsentwicklung, Hodenwachstum oder Fertilität) sollte eine der drei Behandlungsmöglichkeiten des hypogonadotropen Hypogonadismus für Jungen gewählt werden:

- Substitution mit **Testosteron** zur Pubertätsinduktion: Die Gabe von Testosteron stellt für die meisten pädiatrischen Patienten die Methode der Wahl dar. Entsprechend dem physiologischen Pubertätsverlauf wird einschleichend dosiert:

Testoviron Depot®: zu Beginn: 50 mg, 1x/Mo i.m. nach 12 Monaten: 100 mg, 1x/Mo i.m. ab 24 Monaten: 250 mg, alle 3-4 Wo i.m.

Häufig beklagen die Patienten eine zu „langsame“ Entwicklung der Pubertätsmerkmale. Hier muss auf die Zeitspanne der physiologischen Pubertätsentwicklung hingewiesen werden. Das Hodenvolumen bleibt unter Testosteronsubstitution klein. Eine bleibende Hodenschädigung ist bislang nicht gesichert.

- Behandlung mit **HCG/HMG**: Wenn eine Stimulierung des Hodenwachstums aus psychologischer Indikation gewünscht wird, kann eine intramuskuläre Therapie mit HCG (Predalon®, Pregesin®, Primogonyl®) erfolgen. 2-3 Injektionen pro Woche von zunächst 500 bis 1000 E, später Erhöhung auf 2500-5000 E. Die Dosis wird anhand des klinischen Erfolges sowie des Serumtestosteronwertes gesteuert. Bei Fertilitätswunsch ist meist zusätzlich HMG i.m. (Pergonal®) notwendig (pro Woche 3 Injektionen von ½ bis 2 Ampullen à 75 E). Dies empfiehlt sich auch, wenn unter alleiniger HCG-Gabe kein ausreichendes Hodenwachstum erfolgt. Als häufige Nebenwirkung entwickelt sich unter HCG-Therapie eine Gynäkomastie.
- **Pulsatile LHRH-Therapie** ausschließlich bei hypothalamischen Formen: Dieses physiologische Verfahren ist sehr aufwendig (Pumpentherapie) und in der Kinderheilkunde kaum sinnvoll. Als Indikation gilt die Induktion der Spermatogenese bei Versagen der HCG/HMG-Therapie.

Therapie bei Mädchen:

Die therapeutischen Möglichkeiten einer Pubertätsinduktion und der Zeitpunkt des Therapiebeginns sollten ab einem chronologischen Alter von 13-14 Jahren mit Patientin und Erziehungsberechtigten besprochen werden (Holl 1993). Hierbei müssen die Endlängenprognose sowie der Leidensdruck der Patientin wegen Pubertas tarda bedacht werden.

- Zu Therapiebeginn:** tgl. niedrig-dosiert natürliches Östrogen für 3 Wo, anschl. 1 Wo Pause
0,3 mg/d natürliches Östrogen (Presomen 0,3®) für 3 Wo, 1 Wo Pause
- nach 6-12 Monaten:** Erhöhung der tgl. Östrogendosis und Zusatz von Gestagen in der 4. Wo
0,6-0,9 mg/d Östrogen (1-1.5 Tbl. Presomen 0,6®) für 3 Wo +
in der 4. Woche: Norethisteron (Primolut-Nor-5®)
oder: Wechsel auf ein Sequenzpräparat (Trisequens®, Cycloprogynova®,
Presomen 0,6 / 1,25 compositum®).
- Fertilitäts-
behandlung:** LHRH Therapie / Pumpentherapie
(Durchführung durch einen Gynäkologen)

**Planung und Durchführung der endokrinologischen Diagnostik und Therapie
muss durch einen (pädiatrischen) Endokrinologen erfolgen !**

8. Langzeitbeobachtung

Eines der wichtigsten Ziele dieser Studie ist es, die Spätfolgen der jeweils durchgeführten Behandlung zu bewerten. Daher sollten zu Beginn der Behandlung / bei Diagnosestellung zahlreiche Ausgangsbefunde in Bezug auf anthropometrische, endokrine, ophthalmologische, intellektuelle und psychologische Merkmale (s. präoperative Diagnostik, Abschnitt 4, Seite 52) erhoben werden.

Die Standardisierung, Evaluation und Qualitätskontrolle der Diagnostik und Therapie im Langzeitverlauf war eine der Hauptaufgaben der Studie Kraniopharyngeom 2000 und gehört auch zu den Zielen der Nachfolgestudie KRANIOPHARYNGEOM 2007. Hierzu wurde ein Nachsorgeprogramm (s. Abschnitt 8.1, Seite 78) entwickelt, das folgende Ziele verfolgt:

- Standardisierung der endokrinologischen Diagnostik und Substitutionstherapie,
- Qualitätssicherung der endokrinologischen, bildgebenden, ophthalmologischen und neuropsychologischen Nachsorgediagnostik,
- Qualitätssicherung der hormonellen Substitutionstherapie.

Der Umfang der Datenerhebung zur postoperativen endokrinen Substitutionstherapie wurde eingeschränkt. Daten zu Substitutionsdosen der substituierten Hormone werden in KRANIOPHARYNGEOM 2007 nicht erhoben. Der Dokumentationsaufwand wird dadurch erheblich reduziert und erleichtert. Die Erfassung beschränkt sich auf die Angaben, welche hormonellen Achsen einer Substitution bedürfen.

**Jede Klinik sollte bemüht sein, die Patienten lange und auch jenseits
der pädiatrischen Altersgruppe in Zusammenarbeit mit einem
(pädiatrischen) Endokrinologen zu verfolgen.**

Radioonkologisches Follow-up gemäß Strahlenschutzgesetzgebung

Die Patienten müssen einmal pro Jahr dem Radioonkologen unter Vorlage sämtlicher durchgeführter Kontrolluntersuchungen vorgestellt werden. Die entsprechenden Dokumentationsbögen sollen ausgefüllt und dem Referenzzentrum Strahlentherapie, Leipzig, zugesandt werden

Dokumentation: Dokumentationsbogen Spätfolgen Radiotherapie (s. Anhang, Seite 167)

Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Studienleiter: Prof. Dr. Willich, Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster, Tel.: 0251-8347384, Fax: 0251-8347355, E-Mail: radtox@uni-muenster.de

Hintergrund:

Die Radiotherapie ist eine wesentliche Therapiemodalität in der Behandlung von Tumoren im Kindes- und Jugendalter, speziell auch des Kraniopharyngeoms. Wie bei jedem therapeutischen Verfahren wird beim Einsatz der Strahlentherapie eine Abwägung zwischen zu erwartendem Nutzen und in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen getroffen. Insofern kommt neben der Erfassung der lokalen Kontrollraten der Erfassung der radiogen induzierten Nebenwirkungen, vor allem der Spätnebenwirkungen, eine wesentliche Rolle zu. In der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO) wurde ein Konzept zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter studienübergreifend erarbeitet. Die zentrale Erfassung der Dokumentation wird im „Register für radiogene Spätnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen“ (RISK) durchgeführt.

Konzept zur Erfassung radiogener Spätfolgen:

Bei der Durchführung der Radiotherapie wird vom Radioonkologen eine Dokumentation der Technik der Strahlentherapie sowie der Bestrahlungsdosen an Risikoorganen durchgeführt und an das zentrale Register eingeschendet. Zwei Monate nach Abschluss der Radiotherapie sowie in der Folge in jährlichem Abstand erfolgt die Wiedervorstellung beim behandelnden Strahlentherapeuten zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen, die nach dem Strahlentherapie-spezifischen RTOG/EORTC-Score klassifiziert werden. Die tumorbezogene Nachsorge bleibt weiterhin ausschließlich beim betreuenden Pädiater.

8.1. Zeitlicher Ablauf, Untersuchungsprogramm und Dokumentation des Nachsorge-Programms KRANIOPHARYNGEOM 2007 im Langzeitverlauf (>1 Jahr post-OP):

Untersuchung	Programm	Zeitpunkt	Dokumentation/ Erhebungsbogen
Anthropometrie	Körperhöhe, Körpergewicht, Kopfumfang,	jährlich	Formblatt 5, Seite 160
Anamnese	s. Erhebungsbogen	jährlich	Formblatt 5, 6, Seite 160, 161
Knochenalter	Rö. linke Hand, Knochenalter	jährlich	
Körperzusammensetzung	DEXA (nur bei adipösen Patienten, BMI > 3SD)	alle 2 Jahre	
Endokrinologie (Basalwerte)	IGF-I oder IGFBP-3, fT4, TSH, Prolaktin, Testosteron bzw. Östradiol, Cortisol: 24h-Sammelurin oder Tagesprofil Speichel bzw. Serum, HbA1c (bei Adipositas BMI>3SD),	jährlich	Formblatt 5, Seite 160
Endokrinologie (Testung)	Clonidintest, Argininbelastung, TRH-Test, GHRH-Test, GnRH-Test, CRH-Test OGTT (bei Adipositas BMI>3SD)	Nur bei Bedarf (Indikationen zur Testung s. Seite 139f)	
Hormonelle Therapie (Dokumentation)	Erfassung der Substitution von: Rek. Wachstumshormon, L-Thyroxin, Hydrocortison, Sexualsteroid, DDAVP	jährlich	Formblatt 5, Seite 160
Lebensqualität	HIT-Leben Instrumentarium (s. Booklet)	jährlich	Instrumentarium, wird an Patienten/ Kliniken versandt.
Neuropsychologische Diagnostik	für randomisierte Patienten ≥5J nach inkompl. Resektion	präoperativ, 3 Mo post OP und jährlich	Instrumentarium und Auswertung in den durchführenden Zentren
Neuroradiologie	MRT: vor und nach KM-Gabe, T1, T2. CT ohne KM: (b. Bedarf)	alle (6-) 12 Mo 5-8 J. post OP, bei Bed. öfter	bei randomisierten Patienten: Formblatt 4,7, Seite 159, 162
Ophthalmologie	Visus, Fundus, Gesichtsfeld, ggf. Farbsehen, Okulomotorik	min. 1x / Jahr	Formblatt 5, Seite 160
Strahlentherapeutische Nachsorge	Nachsorgebogen Radiotherapie	1 x / Jahr	Formblatt 11, Seite 166
Rehabilitations-Maßnahmen	Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen	bei Bedarf: alle 1-2 Jahre	s.a. Wiss. Begleituntersuchung (s. Seite 116)

8.2. Rehabilitation

Die Behandlung und Rehabilitation eines Patienten mit Kraniopharyngeom erfordert in Anbetracht der möglichen Defizite im endokrinologischen, neuropsychologischen und ophthalmologischen Bereich ein multidisziplinäres Team unter Einbeziehung von pädiatrischen Endokrinologen, Neurologen/Neuropädiatern, Psychologen, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten und Sozialpädagogen. Die Nachsorge sollte langfristig und insbesondere im Kindes- und Jugendalter familienorientiert erfolgen. Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten an Institutionen erfolgen, die spezielle Erfahrung und ein standardisiertes Konzept für die Rehabilitation von Kraniopharyngeompatienten aufweisen.

Folgende Maßnahmen sollten als vorbereitende Maßnahmen zur Wiedereingliederung im Rahmen der Rehabilitation in Erwägung gezogen werden:

Maßnahme	Zeitpunkt	Bemerkung
○ Notfallausweis	Bei Entlassung aus stat. Behandlung	Zu beziehen über: Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V.
○ Aufklärung / Schulung von Lehrern u. Betreuern	Vor Entlassung aus stat. Behandlung	Minirin®-Applikation nasal bei Polyurie, orale Glukosegabe bei Hypoglykämien, flexible Stressadaptation der Hydrocortisonmedikation (dreifache Dosis!)
○ Schulpsychologische Diagnostik	Bei Bedarf	Auswahl des adäquaten Schultyps
○ Hausunterricht	Bei Bedarf	Zu beantragen über Heimatschule beim zuständigen Schulamt
○ Ärztliches Attest zur Befreiung von Disziplinen im Schulsport	Bei Entlassung aus stat. Behandlung	Befreiung von Ausdauersportarten, ggf. Wettkampfsport, Sportunterricht ohne Benotung (eine generelle Befreiung vom Sportunterricht wird nicht empfohlen)
○ Selbsthilfegruppe	Bei Bedarf	Jährliche Familientreffen der Kraniopharyngeom-Selbsthilfegruppe (Informationen und Anmeldung unter www.kinderkrebsstiftung.de)
○ Junge-Leute-Seminare	Bei Bedarf	Veranstaltung für Patienten eines Alters > 16 Jahre zum Erfahrungsaustausch. (Information und Anmeldung unter www.kinderkrebsstiftung.de)
○ Internet-Homepages	Infos & Kontakt zu Betroffenen	www.kraniopharyngeom.de www.kinderkrebsstiftung.de
○ Leistungen der Pflegeversicherung	Bei Bedarf	Geldleistungen für die Familie (und) / oder ambulante Pflegeleistungen
○ Antrag auf Schwerbehindertenausweis	Bei Bedarf	Steuerliche Vergünstigungen, Förderung durch Arbeitsamt, div. Vergünstigungen.
○ Ernährungsberatung	Bei Bedarf	Fettreduzierte, ballaststoffreiche Kost
○ Erweiterte ernährungspsychologische Diagnostik	Bei Bedarf	Rücksprache mit Studienleitung (e-mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de)
○ Psychotherapeutische Therapie bei Essstörungen	Bei Bedarf	Rücksprache mit Studienleitung (e-mail: kikra.doku@klinikum-oldenburg.de)
○ Krankengymnastik	Bei Bedarf	
○ Rehabilitations-Maßnahmen	In 1-2 jährlichem Abstand	ggf. Anschlussheilbehandlung nach Diagnose in Erwägung ziehen

8.3. Adressen:

Selbsthilfegruppe von Patienten mit Kraniopharyngeom

Internet: <http://www.kraniopharyngeom.de>

Deutsche Kinderkrebsstiftung

Adenauer-Allee 134, 53113 Bonn
Tel.: (0228) 688460, Fax: (0228) 6884644
E-Mail: info@kinderkrebsstiftung.de
Internet: www.kinderkrebsstiftung.de

Junge-Leute-Seminare

Anmeldung: Frau Frackepohl, Deutsche Kinderkrebsstiftung
Adenauer-Allee 134, 53113 Bonn
Tel.: (0228) 688460, Fax: (0228) 6884644
E-Mail: info@kinderkrebsstiftung.de
Internet: www.kinderkrebsstiftung.de

Deutsche Krebshilfe

Thomas Mann Str. 40, Postfach 1467, 53111 Bonn
Tel.: (0228) 729900, Fax: (0228)-7299011
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de
(Finanzielle Unterstützung bedürftiger Familien)

Kindernetzwerk e.V.

Hanauer Str. 15, 63739 Aschaffenburg
Tel.: (06021) 12030 oder (0180) 5213739
Internet: <http://www.kindernetzwerk.de>

Bundesverband Kleinwüchsiger Menschen und ihre Familien e.V.

Westerstr. 98-104, 28199 Bremen
Tel.: (0421) 502122, Fax: (0421) 505752
E-Mail: BKMF.Bremen@t-online.de,
Internet: <http://www.bkmf.de>

Bundesarbeitsgemeinschaft Hilfe für Behinderte e.V.

Kirchfeldstr. 149, 40215 Düsseldorf
Tel.: (0211) 310060 (Rechtsberatung möglich)

Herzenswünsche e.V.

(Verein für erkrankte Kinder und Jugendliche, der Herzenswünsche erfüllt)
Nienkamp 75, 48147 Münster, Tel.: (0251) 20202124
Internet: www.herzenswuensche.de

Klinik Hochried

OÄ Fr. Dr. Edith Waldeck
Hochried 1-12, 82418 Murnau
Tel.Nr.: 08841-474-1116, Fax: 08841-474-222
E-Mail: waldeck@klinikhochried.de

9. Befürwortung durch die Ethikkommission und des Bundesamtes für Strahlenschutz

Die Zustimmung des Ethikkomitees der teilnehmenden Institutionen muss gesucht werden. Für die Gesamtstudie wurde von der Studienleitung das Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg eingeholt. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg hat in ihrer Sitzung am 24.07.2006 die Studie **KRANIOPHARYNGEOM 2007** anhand des vorliegenden Studienprotokolls geprüft und ein positives Votum abgegeben (s.nächste Seite). Die Studie steht im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki vom 10.10.1975.

Vor Aufnahme von Patienten in die Studie muss im Rahmen eines Eltern- und (bei Einsichtsfähigkeit) Patientengespräches die Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten und ggf. des Patienten zur Datenerhebung, Datenverarbeitung und Weiterleitung der Daten sowie zur Studienteilnahme schriftlich eingeholt werden.

Bei der Aufklärung der Patienten und ihrer Sorgeberechtigten soll Folgendes erklärt werden:

- Das Studiendesign als Beobachtungsstudie, die keine therapeutischen Entscheidungen vorschreibt, sondern Daten sammelt zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge, bei Patienten nach kompletter Resektion und Patienten eines Alters < 5 Jahre.
- Für Patienten eines Alters ≥ 5 Jahren wird nach inkompletter Resektion des Kraniopharyngeoms bei schriftlichem Einverständnis der Sorgeberechtigten und bei Einsichtsfähigkeit auch des Patienten eine Randomisation hinsichtlich des Zeitpunkts der Einleitung einer postoperativen strahlen-therapeutischen Behandlung durchgeführt
- die erbetene Erlaubnis zur elektronischen Datenverarbeitung personenbezogener Informationen,
- die Gewähr, dass aus einer Ablehnung der Teilnahme keinerlei Nachteile in der Behandlung des Patienten entstehen,
- die Abnahme und Verwendung von Tumormaterial, Blut, Liquor und Zystenflüssigkeit zu wissenschaftlichen Zwecken.

Diese Informationen sind im Informationsblatt für Eltern/Patienten enthalten. Dieses Informationsblatt ersetzt aber nicht die persönliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten und des Patienten.

Von jeder an Diagnostik und Therapie beteiligten Disziplin (Neurochirurgie, Radiotherapie, Endokrinologie, Neuroradiologie) muss ein gesondertes Aufklärungsgespräch über die spezifischen Nutzen und Risiken der angebotenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geführt werden.

9.1. Befürwortung durch das Bundesamt für Strahlenschutz

Im Rahmen der geplanten Untersuchung KRANIOPHARYNGEOM 2007 kommen keine neuen strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden zum Einsatz. Die Randomisation betrifft lediglich den Zeitpunkt der strahlentherapeutischen Behandlung. Im Rahmen der Heilkunde entspricht die strahlentherapeutische Behandlung in beiden Randomisationsarmen der Untersuchung den typischen strahlentherapeutischen Behandlungsmodalitäten, die für Patienten mit Resttumor eines Kraniopharyngeoms nach inkompletter Resektion anerkannt sind und zur Verfügung stehen.

In diesem Zusammenhang wird auf die „Hinweise zum Antrag auf Genehmigung zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung nach § 23 StrlSchV“ verwiesen:

II (1): Die Abgrenzung zwischen Heilkunde und der gemäß §23 StrlSchV genehmigungsbedürftigen Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung im Rahmen der klinischen Forschung kann im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten. Ein wichtiges Kriterium ist dabei die Frage, ob die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung nach Art und Umfang dem entspricht, was im Rahmen der Heilkunde bei Patienten mit der für das Forschungsvorhaben relevanten Erkrankung typischerweise durchgeführt wird. Ist dies nicht der Fall, so ist die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung gemäß §23 StrlSchV genehmigungsbedürftig.

9.2. Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg vom 24.07.2006

Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Elisabeth-Kinderkranke
Eingegangen:
27. Juli 2006
Hdz.:



Ethik-Kommission Med. Fakultät Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg

Herrn
PD Dr. med. Hermann Müller
Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Odenburg gGmbH
Dr. -Eden-Straße 10
26133 Oldenburg

97080 Würzburg
Josef-Schneider Straße 2, D7
Telefon (0931) 201 53856
Telefax (0931) 201 53860
E-Mail: Schmidt_S1@klinik.uni-wuerzburg.de

Bearbeitungsnummer: **94/06**
(bei Rückfragen immer angeben)

Wö/Schm

Würzburg, den 26.07.2006

Studie: **Kraniopharyngeom 2007 - Multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kranioopharyngeom**

Sehr geehrter Herr Doktor Müller,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 24.07.2006 wurde o. g. Studie auf der Basis folgender Unterlagen beraten:

- Antrag vom 04.07.2006
- Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vom 22.11.1999 zur Studie 140/99
- Aufklärungsbogen für Erziehungsberechtigte und Patienten vom 06.06.06
- Folgeantrag an die Deutsche Krebshilfe vom Juni 2006
- Studienprotokoll Kranioopharyngeome 2007 vom 06.06.06

Seitens der Ethik-Kommission bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung der geplanten klinischen Studie, vorbehaltlich der Prüfung, ob das Versuchsvorhaben einer Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz bedarf. Gegebenenfalls wird die Kommission ein Gutachten nachfordern. Hierüber erfolgt eine gesonderte Benachrichtigung. Sollte zwischenzeitlich eine Entscheidung hierüber vorliegen, so bitten wir Sie, die Ethik-Kommission davon in Kenntnis zu setzen.

Sie werden gebeten, der Ethik-Kommission das Studienende anzuzeigen.

Sie werden gebeten, Ihrem Antrag und Studienprotokoll entsprechend vorzugehen und die im Fragebogen zum Antrag aufgeführten Angaben bzw. Auflagen sowie die Deklaration des Weltärztebundes von Washington 2002 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so dass alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Die Ethik-Kommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

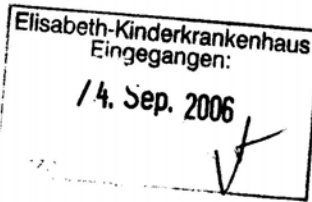
Mit freundlichen Grüßen

i. V.

Prof. Dr. F. Grehn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

9.3. Stellungnahme bzw. Genehmigung von Seiten des Bundesamtes für Strahlenschutz vom 31.08.2006

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |



Bundesamt für Strahlenschutz

Bundesamt für Strahlenschutz, Postfach 10 01 49, 38201 Salzgitter

Bundesamt für Strahlenschutz
Willy-Brandt-Straße 5
38226 Salzgitter

Klinikum Oldenburg GmbH
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
(Elisabeth-Kinderkrankenhaus)
Herrn PD Dr. Herrmann Müller
Dr.-Eden-Str. 10
26133 Oldenburg

Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Telefon: (01888) 3 33 - 0
Telefax: (01888) 3 33 - 18 85

E-Mail: ePost@bfs.de
Internet: www.bfs.de

Datum und Zeichen Ihres Schreibens:	Mein Zeichen:	Durchwahl:	Datum:
	SG21-22461-1-2006-014	-1413 Fax -1415	31.08.2006

Genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß §§ 23 und 24 StrlSchV

Betreff: Klinische Studie:
Kraniopharyngeom 2007
Prospective, multizentrische Beobachtungsstudie von Kindern und Jugendlichen mit Kranioopharyngeom

Bezug: Ihre Schreiben vom 10.07.2006 (PD Dr. Müller) mit Studienprotokoll und vom 01.08.2006 und 21.08.2006 inklusive Bestätigungen der Leitlinienkommissionsmitglieder

Sehr geehrter Herr PD Dr. Müller,

aufgrund der o.g. eingereichten Unterlagen stelle ich fest, dass eine Genehmigungsbedürftigkeit für folgende von Ihnen vorgesehene Anwendung ionisierender Strahlung im Rahmen der o.g. Studie nach §§ 23 und 24 StrlSchV nicht besteht:

Art der Strahlentherapie:

Postoperative lokale Bestrahlung bei inkompletter Resektion eines Kranioopharyngeoms. Die Bestrahlung erfolgt nach den AWMF-Leitlinien Nr. 025/026, Kranioopharyngeom im Kindes- und Jugendalter, letzter Bearbeitungsstand März 2006.

Die Kosten meiner Prüfung haben Sie zu tragen.
Die Kostenfestsetzung erfolgt mit gesondertem Bescheid.

Begründung:

Nach § 23 StrlSchV bedarf derjenige einer Genehmigung, der zum Zwecke der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwendet.

Der Begriff der medizinischen Forschung ist in § 3 Abs. 2 Nr. 14 StrlSchV definiert. Danach müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine medizinische Forschung vorliegt. Die Anwendung von radioaktiven Stoffen / ionisierender Strahlung

- dient der Fortentwicklung der Heilkunde oder der medizinischen Wissenschaft und
- dient nicht in erster Linie der Untersuchung oder Behandlung des einzelnen Patienten.

Die Abgrenzung zwischen Heilkunde und genehmigungsbedürftiger Anwendung ionisierender Strahlung im Rahmen der medizinischen Forschung gemäß § 23 StrlSchV kann im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten. Ein wichtiges Kriterium ist dabei u.a. die Frage, ob die Anwendung von ionisierender Strahlung nach Art und Umfang dem entspricht, was im Rahmen der Heilkunde bei Patienten mit der für das Forschungsvorhaben relevanten Erkrankung in typischer Weise durchgeführt wird. In diesem Fall ist die Anwendung von ionisierender Strahlung nicht als genehmigungsbedürftige Forschung gemäß § 23 StrlSchV einzustufen.

Bezüglich Ihres Vorhabens ergibt sich Folgendes:

1. Im Schreiben vom 10.07.2006 mit dem Studienprotokoll in der Anlage wird nachvollziehbar dargelegt, dass bei Kindern und jugendlichen Patienten, die an einem Kraniopharyngeom erkrankt sind und bei denen nur eine inkomplette Resektion erfolgen konnte, die klinische Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Dies entspricht dem derzeitigen Stand der Heilkunde bei dieser Diagnose.
2. Hinsichtlich des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie werden mangels valider prospektiver Daten keine fundierten Empfehlungen gegeben. Z. Zt. werden zwei Strategien in der Heilkunde verfolgt: Zum einen wird direkt nach inkompletter Operation bestrahlt, zum anderen wird zunächst abgewartet und in 3-monatigen Abständen mittels MRT kontrolliert. Die Bestrahlung erfolgt, wenn eine Progression nachzuweisen ist.
3. In der o.g. Studie sollen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Strahlentherapie bei Patienten ≥ 5 Jahren, deren Kraniopharyngeom inkomplett reseziert wurde, hinsichtlich des Zeitpunktes der postoperativen Bestrahlung untersucht werden. Es werden zwei Therapiestrategien, die z. Zt. in der Heilkunde bei der postoperativen Strahlentherapie des inkomplett resezierten Kraniopharyngeoms bei Kindern und Jugendlichen angewandt werden, verglichen.
Die Studienleitung hat nachvollziehbar dargelegt, dass die untere Altersgrenze von 6 Jahren, wie in den Leitlinien festgelegt, lediglich zur Abgrenzung von Säuglingen und jungen Kleinkindern dient. Die Einbeziehung von Kindern ab dem ≥ 5 .Lebensjahr widerspricht nicht der Intention der Leitlinie. (Bestätigungen aller Mitglieder der Leitlinienkommission liegen vor.)
4. Angewandt wird eine 3-dimensionale Konformationstechnik mit Stehfeldern, die Einzeldosis beträgt 1,8 Gy, 1 x tägl., 5 x wöchentlich. Die Gesamtdosis beträgt 50,4 – 54 Gy.
Es erfolgt eine Randomisierung in zwei Arme:

Behandlungsarm I:

Strahlentherapie innerhalb von 3 Monaten nach der Operation

Behandlungsarm II:

Beginn der Strahlentherapie bei Nachweis der Progression im MRT (MRT-Nachkontrollen bei o.g. Patienten in 3-monatigen Abständen).

5. Das radioonkologische Follow-Up zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter erfolgt gemäß dem Konzept der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie (APRO).

Fazit:

Unter Berücksichtigung der Darlegungen in Punkt 1-5 erfolgt o.g. Strahlentherapie in erster Linie zur Behandlung im Rahmen der Heilkunde und nicht zum Zweck der medizinischen Forschung.

Ein Antrag auf Genehmigung zur Anwendung von ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß § 23 und § 24 StrlSchV ist somit nicht zu stellen.

Die Entscheidung über die Kosten erfolgt gemäß § 21 Abs. 1 Nr. 4 Atomgesetz in Verbindung mit § 23 Abs. 2 StrlSchV und den §§ 1 und 2 Satz 1 Nr. 6 der Kostenverordnung zum Atomgesetz (AtKostV).

Ihre Kostenpflicht - als Veranlasser dieser Prüfung - ergibt sich aus § 1 Satz 2 AtKostV in Verbindung mit § 13 Abs. 1 Nr. 1 Verwaltungskostengesetz (VwKostG).

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Straße 5, 38226 Salzgitter, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag



Dr. B. Goetze