

Glossar

Aufmerksamkeitstest (CPT):

Der CPT ist ein computergestütztes Verfahren, das hier primär zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit dienen soll. In der derzeit verfügbaren Version 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.

Body-Mass-Index (BMI):

Der Körpermassen-Index (BMI) errechnet sich als Quotient aus Körperhöhe/-länge (m)² und Körpergewicht (kg). Normalgewicht: BMI < +2SD; Leichte Adipositas / Übergewicht: BMI 2-3 SD; Adipositas: BMI 3-7 SD; ausgeprägte Adipositas; BMI > 7 SD.

Carpogramm:

Handröntgenaufnahme der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters nach dem Atlas von Greulich und Pyle, 1959.

Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID III):

Der BSID stellt ein international etabliertes Verfahren zur Entwicklungsdiagnostik für das Säuglings – und Kleinkindalter (bis 42 Monate) dar.

Child Behaviour Checklist (CBCL/4-18):

Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen im Alter 4;0 bis 18;0. Der Fragebogen erfasst das Urteil von Eltern über Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren.

Bearbeitungszeit durch Eltern 20-30 Min. Auswertungsdauer ca. 30 Min.

Child Health Questionnaire (CHQ-Elternversion):

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.

Coloured Progressive Matrices Test (CPM):

Verfahren zur Erfassung der Fähigkeit zum induktiven Denken und zur Einschätzung der allgemeinen Intelligenz.

Developmental test of Visual Integration (VMI): (Altersstufen: 2;6 bis 18;0 Jahre):

Der VMI erfasst die visuomotorische Integrationsleistung. Hierzu sind geometrische Figuren unterschiedlicher Komplexität nachzuzeichnen. Die VMI-Zusatztests „Visual Perception“ und „Motor Coordination“ werden zur verbesserten Erfassung visueller Wahrnehmung und motorischer Fertigkeiten durchgeführt.

Evaluationsbogen zur Lebenssituation bei Patienten mit Kraniopharyngeom (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. Der Evaluationsbogen beansprucht einen Zeitaufwand von 10 Minuten und wird bei Patienten < 18 Jahren als Befragung der Eltern durchgeführt.

Fertigkeitenskala Münster-Heidelberg (FMH):

Fragebogen zur Messung der funktionellen Kapazität von Hirntumorpatienten. Die FMH wertet als Ausdruck für Lebensqualität die Selbständigkeit im täglichen Leben. Sie beinhaltet 57 Items. Ermittelt wird ein alle Domänen übergreifender, altersbezogener Perzentilenrang.

Gestationsalter-bezogenes Geburtsgewicht-SDS:

Geburtsgewicht (g) bezogen auf die Geschlechts- und Gestationsaltersspezifischen Referenzwerte nach Prader et al., 1988

Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIVA III) / HAWIK IV):

Der HAWIVA III ist ein Intelligenztest für das Vorschulalter. Der HAWIK IV (Intelligenztest für Kinder) wird als Neufassung des deutschen HAWIK-III eingesetzt. Er erfasst handlungsbezogene und verbale Intelligenzanteile separat und bildet über die Zusammenfassung beider Anteile die Gesamtintelligenz in einem entsprechenden Skalenwert ab. Die Durchführung erfordert bis zu 90 Minuten.

Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE):

Wird für Intelligenztestungen bei Patienten über 16 Jahren empfohlen.

Hypothalamus:

Die Frage der Hypothalamusbeteiligung wird referenzradiologisch evaluiert. Die Einteilung der Hypothalamusbeteiligung in anteriore bzw. posteriore Beteiligung orientiert sich anhand der Lokalisation zu den Corpora Mammillaria in der Bildgebung.

Hypothalamisches Syndrom:

Als Ausdruck eines hypothalamischen Syndroms treten Essstörungen auf (eingeschränktes Sättigungsgefühl, Heißhungerattacken, Heißhunger auf Süßes, ungezügelter Essverhalten), die aufgrund klinisch-anamnestische Angaben und Beobachtungen eingeordnet und nicht quantifiziert werden.

Kaufman-Assesement Battery for Children (K-ABC):

Individualtest zur Messung von Intelligenz und Fertigkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Die Durchführung der altersspezifischer Aufgabenreihen dauert zwischen 30 Min. (2;6 bis 2;11 Jahre) und etwa 90 Min. (ab 7 Jahren). Die K-ABC ist ein Testverfahren, das Intelligenz und Fertigkeiten misst. Die Grundlage der K-ABC ist die Definition der Intelligenz als Fähigkeit, Probleme durch geistiges Verarbeiten zu lösen.

Körperhöhe/-länge (SDS):

nach den Referenzwerten von Prader et al. 1988. Die Zielgrößenbezogene Körperhöhe/ -länge SDS berechnet sich als Differenz aus Körperhöhen/ -längen SDS minus Zielgrößen-SDS. Die (genetische) Zielgröße männlicher Patienten: [Summe der Körperhöhen (cm) des Vaters + Mutter] plus 6.5 cm. Genetische Zielgröße weiblicher Patienten: [Summe der Körperhöhen (cm) des Vaters + Mutter] minus 6.5 cm. Die genetische Zielgröße wird als SDS bezogen auf die Referenzwerte von Prader et al., 1988.

Komplette Resektion:

Der Grad der operativen Resektion wird basierend auf der prä- und postoperativen Bildgebung (MRT / CT) referenzradiologisch bestimmt. (s. Studienprotokoll Kapitel: Definitionen der Resektion).

Lokalisation des Kraniopharyngeoms:

Aufgrund referenzradiologischer Befundung wird die Lokalisation eingeteilt in rein selläre Lokalisation (Tumor beschränkt auf die Sella turcica), Lokalisation außerhalb der Sella turcica (paraselläre Lokalisation) oder Lokalisation innerhalb und außerhalb der Sella turcica.

Pediatric Quality of Life Questionnaire (PEDQOL):

Beim PEDQOL handelt es sich um ein krebsspezifisches Instrument mit 50 Items zur Messung der gesundheitsbezogenen LQ. Domänen: „körperliche Verfassung“, „psychisches Befinden“, „soziale Beziehungen“ und „Funktionsfähigkeit im Alltagsleben“. Diese theoriebasierten Domänen konnten durch die im Erkrankungskontext besonders relevanten Domänen „Autonomie“ und „Körperbild“ empiriebasiert ergänzt werden.

Progression des Tumorrestes:

Jeder radiologische oder klinische Hinweis auf eine Tumorprogression mit einer Tumolvolumenzunahme des soliden Anteils von **>25%** oder Nachweis neuer Läsionen. Der Tumorrest wird in allen drei Raumebenen vermessen. Dadurch ist die 3-dimensionale Größenbestimmung mittels Anwendung der Formel des Rotationsellipsoids $axbxc/2$ zur Volumenannäherung möglich. Vom gesamten Tumolvolumen werden dann Zystenanteile abgezogen, die nach demselben Prinzip ermittelt werden.

Pubarche / Thelarche:

Auftreten der Pubesbehaarung bzw. Brustentwicklung (Tanner Stadium P2 bzw. B2; Tanner 1955) als Zeichen des Pubertätsbeginns.

Strength and Difficulties questionnaire (SDQ):

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. Problemskalen: emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität, Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen).

Störungen der Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox / tarda):

Vorzeitige Pubertätsentwicklung: Pubarche / Thelarche [Tanner-Stadium PH2, B2] bei Mädchen vor dem 8. Lebensjahr; bei Jungen: Pubarche [Tanner-Stadium PH2] vor dem 9. Lebensjahr. Ausbleibende/verspätete Pubertätsentwicklung: bei Mädchen Tanner-Stadium PH1, B1 im Alter von ≥ 13 Jahren; bei Jungen: Tanner-Stadium PH 1 im Alter von ≥ 14 Jahren. (Tanner 1955).

Tumolvolumen:

Der Tumor (Primärtumor, Tumorrest oder Rezidiv) wird in allen drei Raumebenen vermessen. Dadurch ist die 3-dimensionale Größenbestimmung mittels Anwendung der Formel des Rotationsellipsoids $axbxc/2$ zur Volumenannäherung möglich. Vom gesamten Tumolvolumen werden dann Zystenanteile abgezogen, die nach demselben Prinzip ermittelt werden.

Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

(mit freundlicher Genehmigung des Zuckschwerdt Verlags. Müller HL, Sörensen N. Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter In: Schmitt-Thomas B, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (ed.): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006, 5.Auflage, W Zuckschwerdt Verlag, München, 491-498)

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 025/026	Entwicklungsstufe:	1 + IDA
--------------------------	-------------	--------------------	---------

Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

1. Definition und Basisinformation

Fehlbildungstumor ausgehend von ektodermalen Überresten der Rathke'schen Tasche. Lokalisation sellär und parasellär, morphologisch keine Malignitätszeichen. Inzidenz 0,5-2/106/Jahr, 30-50% im Kindes- und Jugendalter, zweigipflige Inzidenz: Kinder 5-10 Jahre und Erwachsene 50-75 Jahre. Häufigster nicht-glialer intracranieller Tumor im Kindesalter, 1,2-4% aller intracranieller Tumoren im Kindesalter (1). Morbidität: Visusbeeinträchtigung, Gesichtsfeldausfälle, Hirndrucksymptomatik, endokrine Ausfälle (Hypopituitarismus, Kleinwuchs, Adipositas, Diabetes Insipidus neurohormonalis), hypothalamische Störungen (Eßstörungen 25-50%), neuropsychologische Störungen (2). Mortalität: Operativ: im Kindesalter bei Erst-OP 0-2%, bei Zweit-OP 3-9%. im Erwachsenenalter bei Erst-OP 2%, bei Zweit-OP 10%. Überlebensrate nach 5 Jahren: 80%. 5/10-Jahre rückfallfreies Überleben nach kompletter Resektion: 87/81%.

2. Klassifikation

- adamantinöser Typ (vornehmlich im Kindes- und Jugendalter) gekennzeichnet durch häufige Zystenbildung, Verkalkungen,
- papillärer Typ (vornehmlich im Erwachsenenalter) selten mit Verkalkungen, mehr solide als zystische Anteile,
- gemischter adamantinös-papillärer Typ.

3. Leitsymptome

Generelle Leitsymptome der Hirntumoren siehe Kapitel Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren. Symptomkombination: Kopfschmerzen, Sehstörung, Polyurie, Polydypsie

4. Diagnostik

Diagnostik der Hirntumoren siehe Kapitel Leitsymptome und Diagnostik der Hirntumoren.

4.1. Notwendige zusätzliche präoperative Diagnostik bei Erstdiagnose

1. Ophthalmologische Diagnostik: Funduskopie, Bestimmung des Visus und Gesichtsfeldes.
2. Labordiagnostik: Prolaktin, alpha-Fetoprotein, beta-HCG. Osmolalität in Serum/Urin (besonders im ersten Morgenurin), Einfuhr/Ausfuhr.
3. Endokrinologie: Diagnose endokriner Ausfälle, die sofortiger hormoneller Substitution bedürfen (Diabetes insipidus neurohormonalis, sekundärer Hypocortisolismus).
4. Diabetes insipidus neurohormonalis: Eine erhöhte Natriumchlorid-Konzentration mit erhöhter Serumosmolalität bei gleichzeitig erniedrigtem spezifischen Gewicht oder Osmolalität des Urins aufgrund einer fehlenden Konzentrierungsfähigkeit des Urins erhärten den Verdacht auf einen Diabetes insipidus (DI) neurohormonalis. CAVE: Kein Durstversuch! Das positive Ansprechen im DDAVP-Test beweist den DI neurohormonalis und differenziert gegenüber

dem DI renalis. Nach Diagnose eines DI Einleitung einer DDAVP-Substitution (nasale Lsg via Rhinyle, i.v., oral). Ausschluss des DI bei normalen Serum-Elektrolyten, normaler Serumosmolalität, normaler Konzentrierungsfähigkeit der Niere (spez. Gewicht >1020, Urinosmolalität >750 mosm/kg).

5. Hypocortisolismus: Pathologische Befunde im Cortisoltagesprofil (Serum oder Speichel) bzw. Cortisol im 24h-Sammelurin. Eine perioperative Dexamethasontherapie muß auch bei unauffälligen laborchemischen Befunden eingeleitet werden zur Prophylaxe einer perioperativen Addisonkrise.
6. Hypercortisolismus: Hinweisend auf das Vorliegen eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms.
7. Hyperprolaktinämie: Bei extrem erhöhten Werten hinweisend auf ein Prolaktinom.
8. Alpha-Fetoprotein und beta-HCG: erhöhte Werte im Serum/Liquor bei sezernierendem Keimzelltumor.

Empfehlenswerte präoperative Diagnostik

1. Anthropometrie: Körperhöhe (Stadiometer), Körpergewicht, Pubertätsstadium nach Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n.Prader), neuropsychologischer Status.

Intraoperative und früh-postoperative Diagnostik

1. Labordiagnostik: Einfuhr/Ausfuhr, Flüssigkeitsbilanzierung, Serumelektrolyte, Serum- und Urinosmolalität, spez. Gewicht im Urin, Blutbild, Blutgasanalyse, Körpergewicht.
2. Salz/Wasserhaushalt: Monitoring des Flüssigkeitsumsatzes, frühzeitiges Erkennen polyurischer Phasen, Titration des Umsatzes mittels i.v.-Dauertropfinfusion, NaCl-Substitution und DDAVP-Dauerinfusion.
3. Apparative Diagnostik: bei präoperativem Nachweis von Tumorverkalkungen: native CT-Verlaufskontrolle in den ersten postoperativen Tagen zum Nachweis einer kompletten oder inkompletten Resektion. Da es sich um einen extraaxialen Tumor handelt, ist eine frühe postoperative Bildgebung zur Rest-Tumorbestimmung wie bei intraaxialen Tumoren nicht obligat. Ein Basis-MRT als Ausgangsbefund zur Verlaufskontrolle wird 6-12 Wochen nach Operation empfohlen.

Postoperative Diagnostik und Nachsorge

Apparative Diagnostik

- 1.a. nach kompletter Resektion: MRT des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe alle (3-) 6 Monate im 1. Jahr und alle 12 Monaten im weiteren Verlauf bis zum 5. Jahr post OP
- 1.b. bei Tumorrest: MRT des Schädels nativ und nach Gadoliniumgabe alle 3 (-6) Monate im 1. Jahr und alle (6-) 12 Monaten im weiteren Verlauf bis zum 5.-8. Jahr post OP.
- 1.c. bei klinischer Verschlechterung: sofortige bildgebende Verlaufskontrolle
2. ophthalmologische Untersuchung (Augenhintergrund, Perimetrie) zweimal pro Jahr bis zum 5. Jahr post OP, bei klinischer Verschlechterung sofort
3. Knochenalterbestimmung mittels Carpogramm einmal pro Jahr.

Labordiagnostik

1. 3 (-6) Monate post-OP: Diagnostik zum Nachweis/Ausschluss hormoneller Ausfälle (CRF-, TRH-, GHRH-Test, LHRH-Test bei Tannerstadium > I, Wachstumshormonstimulationsteste bei path. Wachstumsrate) nach vorsichtigem Ausschleichen der perioperativen hormonellen Substitutionsmedikation.
2. Im weiteren Verlauf bei unauffälligem klinischen Befund: jährliche Kontrollen von: Serumelektrolyten, IGFBP-3 oder IGF-I, TSH, T4, Prolaktin, DHEAS, Cortisol-Tagesprofil im Speichel oder Serum bzw. Cortisolausscheidung im 24h-Sammelurin.
3. Bei bislang nicht diagnostiziertem DI und Auftreten von Polyurie, Polydypsie, Nykturie: Einfuhr/Ausfuhr, spez. Gewicht im Morgenurin, Serumelektrolyte und Osmolalität, DDAVP-Test.

4. Bei pathologischem IGFBP-3 und/oder IGF-I im Serum und pathologischer Wachstumsrate: Wachstumshormonstimulationsteste
5. Bei ausbleibender Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadium PHI, BI, GI im Alter von ♀ \geq 13J.; ♂ \geq 14J.) oder vorzeitiger Pubertätsentwicklung (Pubarche/Thelarche ♀ $<$ 8J.; ♂ $<$ 9J.): GnRH-Test, Östradiol bzw. Testosteron im Serum.
6. Bei Adipositas (BMI [Körpergewicht/Körperhöhe²] kg/m² >97.Perzentile nach Kromeyer et.al [<http://www.a-g-a.de/>]): jährliche Kontrollen von HbA_{1c}, GTT, Serumlipide, Blutdruck (s.a. Empfehlungen der AGA-Leitlinien zur Komorbiditätsdiagnostik: <http://www.a-g-a.de/>).

Klinische Verlaufsdiagnostik

1. Anthropometrie: Körperhöhe (Stadiometer), Körpergewicht, Pubertätsstadium n.Tanner, Hodenvolumen (Orchiometer n. Prader) in halbjährlichen Abständen.
2. Neuropsychologische Untersuchungen: Bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf neuropsychologische Probleme (Schulleistungen, psychosomatische Symptome) wird regelmässige, jährliche Testdiagnostik empfohlen.

5. Therapie

In Anbetracht vielfach kontrovers diskutierter Therapiestrategien (Versuch der mikroskopisch kompletten Resektion vs. unkomplette Resektion + Strahlentherapie; Rezidivtherapie, Management der hypothalamischen Eßstörung, Adipositas) bieten die vorliegenden Leitlinien mangels fundierter Daten aus prospektiven, kontrollierten Studien keine Vorgabe einer bestimmten Therapiestrategie. Die Entscheidung über die Therapie im Einzelfall gerade bei kontrovers diskutierten Konstellationen obliegt einem multidisziplinären, erfahrenen Team (3,5).

Chirurgische Therapie

Der Versuch einer mikroskopisch kompletten Resektion unter Erhalt der Funktion des Hypothalamus und Schonung der benachbarten Hirnnerven und Gefäße sollte die Therapie der 1.Wahl bei Erstdiagnose sein (4). Bei nicht resektablen, grossen monozystischen Kraniopharyngeomen: stereotaktische Zystenentlastung.

Strahlentherapie

Ein kombiniertes, neurochirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen (5) wird angestrebt. Folgende Strategie wird vorgeschlagen:

1. Bei neurochirurgischer Totalexstirpation (R₀) abwartendes Verhalten,
2. Im Rezidivfall erneute neurochirurgische Operation mit postoperativer Bestrahlung,
3. Bei Inoperabilität R₁ oder R₂-Resektion (inkomplett): a.) **anschliessende lokale Bestrahlung** mit 54 Gy Zielvolumendosis (ICRU₅₀) (Einzeldosis 1,8 Gy), oder: b.) **abwartendes Verhalten**, bei Progredienz: Vorgehen wie unter a.)
Mangels valider prospektiver Daten kann bislang keine fundierte Empfehlung zur unter a. oder b. geschilderten Vorgehensweise gegeben werden. Bei abwartendem Verhalten nach R1-Resektion empfehlen sich kurzfristige klinische und bildgebende Verlaufskontrollen (alle 3 Monate), um bei klinischer Verschlechterung oder Progression eine Strahlentherapie einzuleiten.
4. Für Kinder unter 6 Jahren sollte bei unkompletter Resektion ggf. zunächst eine Nachbeobachtung zur Beurteilung der Tumorprogression in Erwägung gezogen werden. Es sollte nur in Ausnahmefällen eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

Medikamentöse Therapie

1. Perioperative Prophylaxe eines Hirnödems und einer Addisonkrise bei sekundärem Hypocortisolismus: Dexamethason (ca. 8 mg / m² KO / d in 4 Einzeldosis alle 6 h).

2. **Diabetes insipidus neurohormonalis:** Intraoperativ und in der frühpostoperativen Phase exakte Bilanzierung und Titration der Salz/Wasserhaushaltes mittels kontinuierlicher DDAVP-Infusion, intravenöser Dauertropfinfusion und Salzzufuhr. Im postoperativen Verlauf nasale Applikation (DDAVP [Minirin®] via Rhinyle: Konzentration 250mg/2.5 ml; Einzeldosis: 5-20 mg; Wirkdauer: 8-20 h) oder orale Substitution (Minirin 0.2mg Tbl.; Einzeldosis: 0.1-0.8 mg, Wirkdauer: ca.12h). Therapieziel: a.) Einstellung auf eine abendliche DDAVP-Dosis, die Nachtruhe ohne Nykturie ermöglicht; b.) bei/nach morgendlicher Polyurie: Gabe einer Morgendosis, die eine Polyurie im Tagesverlauf verhindert.
3. **Hypocortisolismus:** Trotz Ausschluß eines präoperativen Hypocortisolismus (Normalbefunde im Serum/Speichel-Tagesprofil, 24h-Sammelurin) **muss** perioperativ eine Dexamethasontherapie (8 mg/m²KO/d) eingeleitet werden. Unter perioperativer Dexamethasontherapie postoperativ überlappend Umsetzen auf eine Hydrocortison-Substitution (zunächst in Stressdosis: 30-50mg/m²KO/d). Frühpostoperativ wenn möglich rasche Reduktion der Hydrocortison-Stressdosis auf eine orale Erhaltungsdosis (10-20 mg/m²KO/d, in 2-3 Dosen, ca.50% der Tagesdosis morgens, ca. 30% mittags, ca. 20% abends). Die adäquate Erhaltungsdosis muss anhand des klinischen Zustandes und der Cortisolwerte im Profil bzw. Sammelurin ermittelt werden. In Streßsituationen ist es notwendig die Substitutionsdosis passager zu verdreifachen.
4. **Hypothyreose:** Substitution mit Levothyroxin (ca. 100mg/m² KO/d p.o.).
5. **Wachstumshormonmangel:** Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon. Präpubertär und pubertär in einer Dosierung von 0.7-1.0 mg/m² KO/d als einmalige tägliche subkutane Injektion. Postpubertär in einschleichender Dosierung, beginnend mit 0.2 mg/d, nach Verträglichkeit und Effekt bis zur Erhaltungsdosis von 0.02 mg /kg KG/d (maximal 1.0 mg/d) s.c.
6. **Hypogonadismus:** Substitution mit Sexualsteroiden (Testosteron bzw. Östrogen/ Gestagen), Behandlung mit HCG oder (bei hypothalamischen Formen) LHRH-Pumpentherapie in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und vom gewünschten Therapieerfolg (Pubertätsentwicklung, Hodenwachstum bzw. Fertilität).

Therapie bei gross-zystischem Kraniopharyngeom (besonders im Säuglings- und Kleinkindalter)

Stereotaktische oder offene Katheterimplatation zur Druckentlastung ggf. mit Instillation sklerosierender Substanzen

Therapie bei Rezidiv bzw. Progression

Bei Tumorrezidiv oder Progression eines bestehenden Tumorstes kommen in Abhängigkeit von Lokalisation und Alter des Patienten eine erneute Resektion und/oder die strahlentherapeutische Behandlung oder die Drainage bzw. Instillation von sklerosierenden Substanzen/Radioisotopen in Tumorzysten (z.B. Bleomycin, ⁹⁰Yttrium) in Frage.

6. Rehabilitation

Die Rehabilitation eines Patienten mit Kraniopharyngeom erfordert 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 (2). Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten an Institutionen erfolgen, die Erfahrung und ein standardisiertes Konzept in der Rehabilitation von Kraniopharyngeompatienten aufweisen. Spezielle Maßnahmen im Bedarfsfall: Notfallausweis, regelmäßige Ernährungsberatung und ggf. psychotherapeutische Behandlung von Eßstörungen, Aufklärung und Schulung von Lehrern/Betreuern, ggf. Antrag auf Schwerbehindertenausweis, ggf. ärztliches Attest zur Befreiung von bestimmten Disziplinen im Schulsport, schulpsychologische Diagnostik.

7. Patienten-Selbsthilfegruppe

Selbsthilfegruppe von Patienten mit Kraniopharyngeom, Internet: www.kraniopharyngeom.de

Literatur:

1. Einhaus SL, Sanford RA. Craniopharyngiomas. In: Principles and practice of Pediatric Neurosurgery (Hrg.: Albright A.L., Pollack, I.F., Adelson P.D.), Thieme, New York, Stuttgart, S. 545 - 562, 1999
2. Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G. Obesity after craniopharyngioma during childhood and adolescence - German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. *Klin Pädiatr* 213: 244-249, 2001
3. Fahlbusch, R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90 237 - 250, 1999
4. Yasargil MG, Curcic M, Kis M et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73: 3-11, 1990
5. Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngeoma - indications, results, side effects. Wiegand T, Hinkelbein T, Brock M, Hoell T (eds): *Controversies in Neuro-Oncology. Front Radiat Ther Oncol.* Basel, Karger, Vol 33: 100-113, 1999

Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).

Mitglieder der Expertengruppe:

B.Alloio, Würzburg (DGE); M.Bamberg, Tübingen; M.Bettendorf, Heidelberg (APE); J.Brämswig, Münster (APE); G.Calaminus, Münster; M.Flentje, Würzburg; A.Gnekow, Augsburg; P.Gutjahr, Mainz, N.Graf, Homburg/Saar; A.Grüters-Kieslich, Berlin (APE); G.Henze, Berlin; N.Jorch, Bielefeld (APE), R.Korinthenberg, Freiburg; S. Rutkowski, Würzburg; l'Allemand, D., Zürich (APE), H.L.Müller, Würzburg (APE); C.Niemeyer, Freiburg; Ostertag, Freiburg; H.Ottensmeier, Würzburg; F.Pohl, Würzburg; C.Roth, Göttingen (APE); N.Sörensen, Würzburg; L.Solymosi, Würzburg; E.Waldeck, Murnau; M.Wabitsch, Ulm (APE); M.Warmuth-Metz, Würzburg; O.D.Wiestler, Bonn; N.Willich, Münster.

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie; Deutsche Gesellschaft für Pathologie; Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (besonders die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie, die ebenfalls der GPOH angehört); Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie; Deutsche Gesellschaft für Urologie; Deutsche Röntgengesellschaft; Gesellschaft für Neuropädiatrie

Aktualisierung 2006:

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie folgenden Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren berücksichtigt.

Arbeitsgemeinschaften:

AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT), Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Deutsche Röntgengesellschaft

Redaktion: H.L. Müller, N. Sörensen

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Ursula Creutzig, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde - Hämatologie/Onkologie - Albert-Schweitzer-Straße 33, D- 48129 Münster

Prof. Dr. G. Henze, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Sonderdruck Klinische Pädiatrie

(mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags, 2006)

H. L. Müller^{1,*}
 U. Gebhardt¹
 F. Pohl²
 M. Flentje³
 A. Emser⁴
 M. Warmuth-Metz⁵
 R. Kolb¹
 G. Calaminus⁶
 N. Sörensen⁷

Relapse Pattern After Complete Resection and Early Progression After Incomplete Resection of Childhood Craniopharyngioma

Rückfall- und Progressionsraten bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

Abstract

In HIT Endo data on therapy and prognosis of 306 patients with childhood craniopharyngioma (CP) were analyzed. The 5 years overall survival rate was $94 \pm 4\%$ in irradiated patients and $93 \pm 5\%$ in non-irradiated patients. Aims of the prospective study KRANIOPHARYNGEOM 2000 were to collect data on the incidence and time course of relapses after complete surgery and tumour progressions after incomplete resection. Furthermore, the impact of irradiation therapy (XRT) on tumour relapse and recurrence rates was analyzed. Since 2001 ninety-eight patients with CP were recruited at a median age at diagnosis of 9.9 years ranging from 1.8 to 18.0 years. Complete resection was achieved in 44%, incomplete resection in 54%. XRT was performed in 24 of 98 CP patients; in 10 early after incomplete resection, in 14 of 24 after progression of residual tumour or relapse, in 3 of 14 after second surgery of relapse. XRT was performed at a median age of 12.0 years ranging from 5.0 to 18.9 years and in median after an interval of 9 months after first diagnosis. The analysis of event-free survival rates (EFS) in patients with CP showed a high rate of early events in terms of tumour progression after incomplete resection (3y-EFS: 0.22 ± 0.09) and relapses after complete resection (3y-EFS: 0.60 ± 0.10) during the first three years of follow-up. A high rate of early events (1y-EFS: 0.78 ± 0.10 ; 2y-EFS: 0.57 ± 0.15) was also found for patients after XRT (3 cystic pro-

Zusammenfassung

In der Querschnittsstudie HIT-Endo wurden 306 Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom (CP) hinsichtlich Therapie und Langzeitprognose untersucht. Die 5-Jahre-Gesamtüberlebensraten lagen bei $94 \pm 4\%$ für bestrahlte Patienten und bei $93 \pm 5\%$ für nicht bestrahlte Patienten. Die prospektive Beobachtungsstudie KRANIOPHARYNGEOM 2000 untersucht die Rezidivraten nach kompletter Resektion und die Progressionsraten nach inkompletter Resektion des CP sowie den Einfluss der Strahlentherapie (XRT) auf Häufigkeit und zeitliches Auftreten von Rezidiven und Tumorprogressionen. Seit 2001 wurden 98 CP-Patienten rekrutiert und prospektiv untersucht. Das mediane Alter bei Diagnose lag bei 9,9 Jahren (1–18 J). 24 CP-Patienten wurden bestrahlt in einem medianen Alter von 12 Jahren (5–19 J), im Mittel 9 Monate nach Diagnose. Eine Zwischenauswertung zur ereignisfreien Überlebenszeit (EFS nach 3 Jahren) ergab hohe Raten an frühen Ereignissen im Sinne von Tumorprogressionen nach inkompletter Resektion (3J-EFS: $0,22 \pm 0,09$) bzw. Rezidiven nach kompletter Resektion (3J-EFS: $0,60 \pm 0,10$). Auch nach XRT fanden sich frühe Ereignisse (1J-EFS: $78 \pm 0,10$; 2J-EFS: $0,57 \pm 0,15$) (3 Zystenprogressionen und 3 progrediente solide CP-Anteile nach XRT). Wir schlussfolgern, dass Rezidive nach kompletter Resektion bzw. Tumorprogression nach inkompletter Resektion eines CP auch nach XRT häufige Ereignisse im Fol-

Affiliation

¹ Department of Pediatrics, Klinikum Oldenburg gGmbH, Oldenburg

² Department of Radiotherapy, University Hospital, Regensburg

³ Department of Radiooncology, University Hospital, Würzburg

⁴ Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz

⁵ Department of Neuroradiology, University Hospital, Würzburg

⁶ Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, University Childrens Hospital, Düsseldorf

⁷ Department of Pediatric Neurosurgery, University Hospital, Würzburg; Germany

*On behalf of the study committee of KRANIOPHARYNGEOM 2000

Correspondence

Hermann L. Müller M.D. · Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie · Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, · Dr.-Eden-Strasse 10 · 26133 Oldenburg · Tel.: +49/441/403 2013 · Fax: +49/441/403 2887 · E-mail: mueller.hermann@klinikum-oldenburg.de

Bibliography

Klin Pädiatr 2006; 218: 315–320 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 DOI 10.1055/s-2006-942249
 ISSN 0300-8630

gressions, 3 progressions of solid tumour; in 24 patients after XRT). We conclude that tumour progression and relapse are frequent and early events even in irradiated patients. Monitoring of cerebral imaging and clinical status is recommended in follow-up of patients with childhood CP. In order to analyze the appropriate time point of XRT after incomplete resection, QoL, EFS and overall survival in patients (age ≥ 5 years) will be analyzed in KRANIOPHARYNGEOM 2007 after stratified randomization of the time point of irradiation after incomplete resection (early irradiation versus irradiation at progression of residual tumour).

Key words

Childhood craniopharyngioma · survival · irradiation · hypothalamus

low-up darstellen. Regelmäßige Kontrollen der Bildgebung und des klinischen Status insbesondere in den ersten Jahren nach Diagnose sind zu empfehlen. In KRANIOPHARYNGEOM 2007 wird für Patienten eines Alters ≥ 5 Jahre nach inkompletter Resektion die Frage des Zeitpunkts der XRT im Rahmen einer stratifizierten Randomisation geprüft (XRT direkt post OP versus XRT bei Progress). Endpunkte der Analyse 3 Jahre nach Randomisation sind QoL (PEDQOL-Domäne: physische Funktion), EFS und Gesamtüberleben.

Schlüsselwörter

Kraniopharyngiome · Gesamtüberleben · Strahlentherapie · Hypothalamus

Introduction

Craniopharyngiomas are tumorous embryogenic malformations which arise from ectoblastic remnants of Rathke's pouch. Thus craniopharyngioma can be found anywhere along the path of development of Rathke's pouch in hypothalamic and pituitary regions, which are of importance in endocrine regulation [2, 3]. Craniopharyngiomas are the most common intracranial tumors of non-gliial origin in the pediatric population, constituting between 6 to 9% of pediatric brain tumors. Overall there are 0.5 to 2 new cases per million population occurring each year, 30 to 50% of which are children and adolescents [16]. The peak incidence is at age 5 to 10 years but they can occur at any age, including infancy and pre- and neonatal periods. Although the tumour itself is of low grade histological malignancy and the overall survival rate of patients is high (92%), there is considerable morbidity even if the tumour can be resected completely [4, 7, 11–17]. In spite of sufficient substitution of hormonal deficits, obesity is present postoperatively in up to 52% of patients with at least one half of these patients having severe difficulty controlling their desire to eat [8–10, 20].

Prospective multicenter studies analyzing the impact of various therapeutic strategies on prognosis in patients with childhood craniopharyngioma do not yet exist. Therefore the dispute among advocates supporting a radical surgical treatment and those favoring a biopsy followed by radiation therapy is not settled yet. Accordingly, KRANIOPHARYNGEOM 2000 a prospective, multicenter surveillance study was initiated [18]. The major aim of the study is to evaluate diagnostic and therapeutic modalities with regard to effectiveness and implication on quality of life.

We report on an interim survival analysis of patients recruited in HIT Endo and KRANIOPHARYNGEOM 2000 and the design of the new prospective study KRANIOPHARYNGEOM 2007.

Subjects and methods

Patients were recruited between 1996 and 2000 in a multicenter cross-sectional study (HIT Endo) [8] on diagnostics, therapy and prognosis of patients after childhood craniopharyngioma

(n = 306) and in a multicenter prospective surveillance study (KRANIOPHARYNGEOM 2000) on children and adolescents with craniopharyngioma (n = 98) [18] initiated in 2001. Informed consent was obtained from parents and both studies were approved by the local standing committee on ethical practice.

In 306 patients recruited in HIT Endo childhood craniopharyngioma was diagnosed at a median age of 8.3 years (ranging from 2 weeks to 20.5 years). Focal irradiation was performed in 79 patients (43%) with a cumulative dose of 54 Gray (Gy) and single daily doses of 1.8 Gy. The median follow-up period was 8.0 years, ranging from 0.07 to 36.5 years. The median age at latest follow-up was 17.6 years (range: 1.5–44.5 years). Health related quality of life (QoL) could be analyzed in 22 irradiated patients and in 16 non-irradiated patients recruited in HIT Endo using the PEDQOL questionnaire [8].

98 patients were recruited in KRANIOPHARYNGEOM 2000 (10/01–03/06) and analyzed based on prospective evaluation. Childhood craniopharyngioma was diagnosed at a median age of 9.4 years ranging from 1 to 17 years. Tumour diagnosis was confirmed by histology in all cases. Hypothalamic involvement and the degree of surgical resection was assessed by reference evaluation of all imaging [23]. 49 patients (50%) presented with a craniopharyngioma involving hypothalamic structures. Focal irradiation was performed in 24 patients (24%) with a cumulative dose of 54 Gray (Gy) and single daily doses of 1.8 Gy.

Results are expressed as medians and ranges, unless otherwise indicated. Statistical differences between patient groups described below are estimated by Fisher's exact test for a binary variable, by t-test for a normally distributed variable and by log-rank test for survival time or event free survival time. Statistical analysis was performed using commercial software programs and supervised by the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany.

Results

The 5 years-overall survival rate in 360 patients recruited in HIT Endo was $94 \pm 4\%$ in irradiated patients and $93 \pm 5\%$ in non-irradiated patients. Differences between irradiated (n = 22) and non-

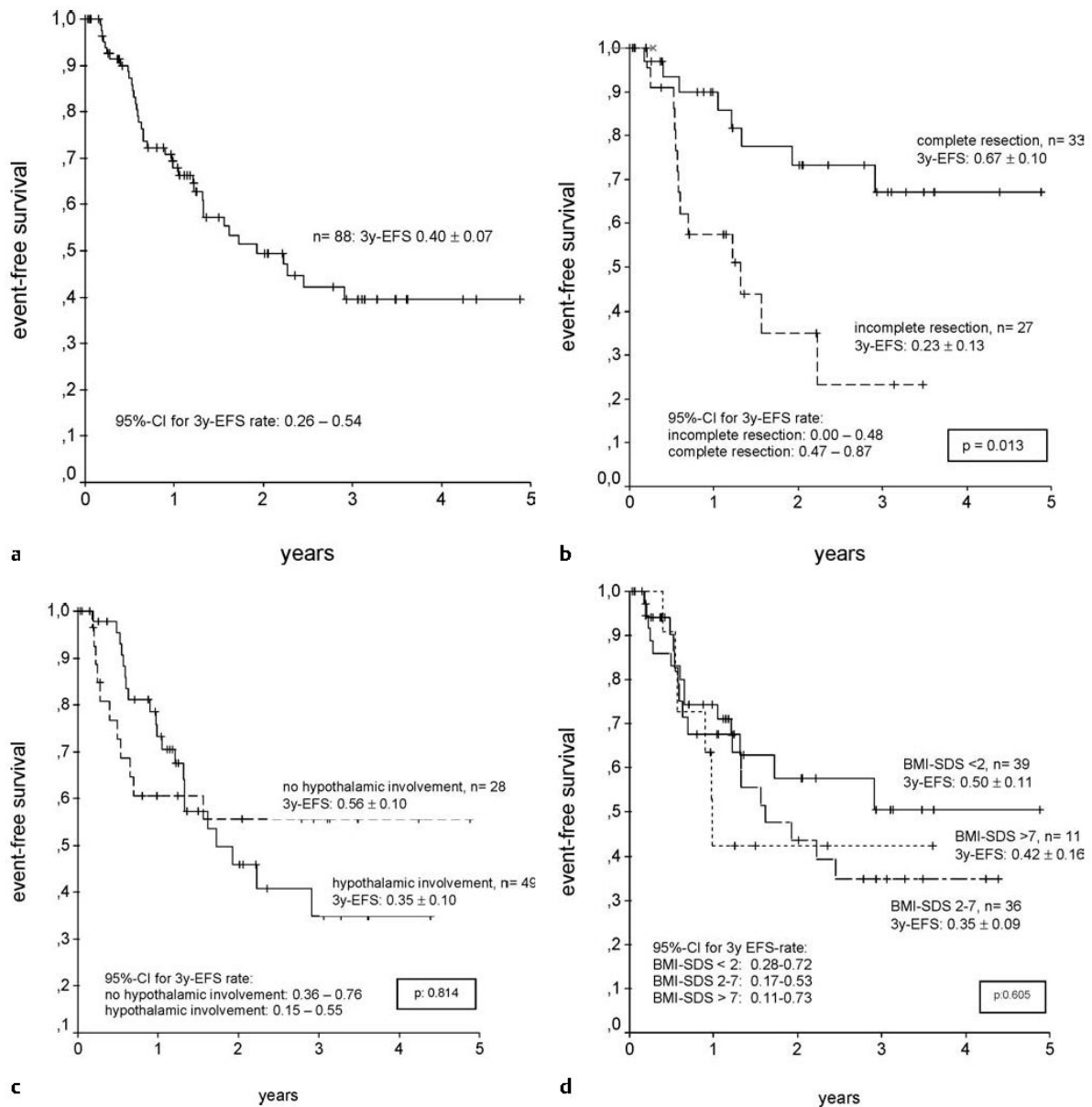


Fig. 1 Kaplan Meier curves of event-free survival (EFS) in all patients (a) and in non-irradiated patients recruited in KRANIOPHARYNGEOM 2000 [18] in relation to the degree of resection (b), to hypothalamic involvement (c), and the degree of obesity (d).

irradiated (n = 16) patients in terms of quality of life (PEDQOL questionnaire) did not reach statistical significance during long-term follow-up (data not shown).

Between October 2001 and March 2006 ninety-eight patients with childhood craniopharyngioma were reported to the German childhood cancer registry from 30 centers (51% oncological, 32% endocrine, 10% paediatric departments, 7% others). With a high degree of completeness (80–90%) data on neurosurgery, pathology, initial diagnostic imaging, irradiation, endocrine deficiencies and substitution and QoL could be collected prospectively during follow-up. Complete resection was achieved in

44%, incomplete resection in 54% of all cases (9 patients unknown). XRT was performed in 24 of 90 patients (6 patients unknown); in 10 of 24 early after incomplete resection, in 14 of 24 after progression of residual tumour or relapse. In 5 of these 14 patients XRT was performed after second surgery of relapse. Data on XRT modalities were evaluable in 17 of 24 patients. XRT was performed at a median age of 12 years ranging from 5.0 to 18.9 years and in median after an interval of 9 months after first diagnosis. All patients got a 3-dimensional CT-planning of XRT. The mean total dose was 52.5 Gray (Gy) ranging from 50.4 to 60 Gy.

We performed an interim evaluation on event-free survival rates (EFS) after four years of patients' recruitment in KRANIOPHARYNGEOM 2000 analyzing 3 years-EFS in relation to treatment strategies, risk factors for impaired QoL and late effects. The analysis showed a 3y-EFS of 0.40 ± 0.07 for the total group of evaluable patients ($n = 88$) (Fig. 1a) and a high rate of early events in terms of tumour progression after incomplete resection (3y-EFS: 0.22 ± 0.09 ; $n = 48$) and relapses after complete resection (3y-EFS: 0.60 ± 0.10 ; $n = 37$) during the first three years of follow-up ($p = 0.007$). The degree of neurosurgical resection had similar negative impact on EFS rates in the cohort of non-irradiated patients (complete resection: $n = 33$, 3y-EFS 0.67 ± 0.10 ; incomplete resection: $n = 27$, 0.23 ± 0.13 ; $p = 0.013$) (Fig. 1b).

In the total group of patients EFS was not related to hypothalamic tumour involvement (hypothalamic involvement: $n = 49$, 3y-EFS = 0.35 ± 0.10 ; no hypothalamic involvement: $n = 28$, EFS: 0.56 ± 0.10) (Fig. 1c) and the degree of obesity (BMI < 2 SD: $n = 39$, 3y-EFS: 0.50 ± 0.11 ; BMI 2–7 SD: $n = 36$, 3y-EFS: 0.35 ± 0.09 ; BMI > 7 SD: $n = 11$, 3y-EFS 0.42 ± 0.16) (Fig. 1d). Furthermore, a high rate of early events (6 tumour progressions; 2y-EFS: 0.57 ± 0.15) was also found for patients after XRT (3 cystic progressions, 3 progressions of solid tumour; in 24 patients after XRT) (Fig. 2).

Discussion

The survival analysis of patients prospectively recruited in the German multicenter study KRANIOPHARYNGEOM 2000 showed high rates of early events in terms of tumour progression after incomplete resection (3y-EFS: 0.22 ± 0.09) and relapses after complete resection (3y-EFS: 0.60 ± 0.10) during the first three years of follow-up. At 3 years prospective follow-up the EFS rates after complete and incomplete resection are lower when compared with reports from the literature [1–3]. A possible explanation for this discrepancy could be the fact that most reports in

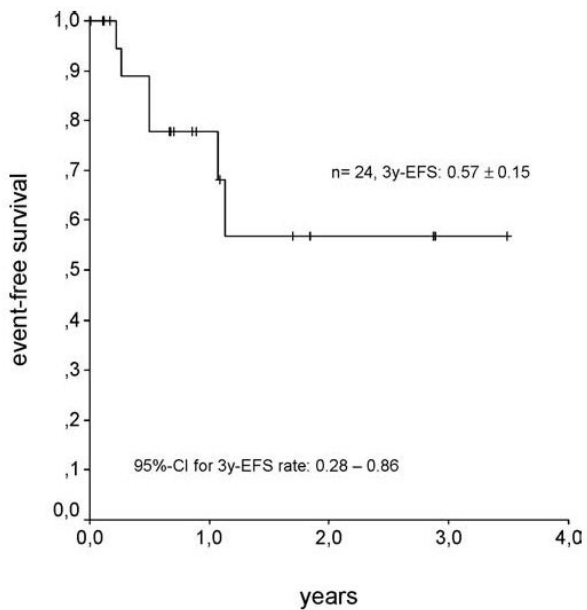


Fig. 2 Kaplan Meier curves of event-free survival (EFS) after irradiation in patients recruited in KRANIOPHARYNGEOM 2000 [18] who received irradiation. 6 of 24 patients developed progression of cystic ($n = 3$) or solid ($n = 3$) tumour parts during the first two years of follow-up after irradiation.

the literature are based on single center retrospective analysis of small patient cohorts. Such single center evaluations tend to observe better results when compared with multicenter prospective studies.

Recent reports show that tumour size, number of neurosurgical interventions, involvement of hypothalamic structures, the visual system or skull base structures have significant impact on

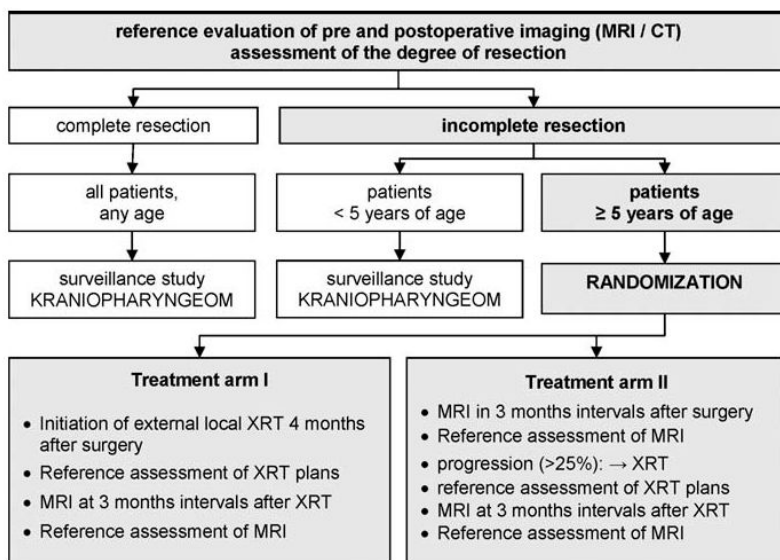


Fig. 3 Flow chart of the study design of KRANIOPHARYNGEOM 2007.

operability and long-term prognosis [11] besides the surgeon's expertise. Based on our observation of frequent and early tumour progressions after incomplete resection innovative treatment strategies should be discussed for these patients. As radical surgery is not appropriate in case of hypothalamic involvement, patients with residual tumour represent the group at risk for impaired long-term prognosis. Therapeutic alternatives such as intracavitary (P32, Bleomycin) or interstitial modalities (stereoactin) as well as gammaknife XRT should be taken into therapeutic consideration, especially in infants with mainly cystic components of craniopharyngioma.

The appropriate time point of irradiation after incomplete resection is controversial in the literature as well as in the clinical setting. Immediate postoperative irradiation is favoured due to the speculation that tumour progression associated with life threatening complications could be prevented. Supporters of irradiation at progression of residual tumour argue that such risk adapted strategy is effective and prevents unnecessary radiogenic sequelae. Stripp et al. [21] could demonstrate that immediate postoperative irradiation resulted in a longer interval to tumour progression. The overall survival was not influenced by the time point of irradiation in this study. The authors conclude that irradiation given either early after incomplete resection or at progression is effective in controlling craniopharyngioma. In our study we found early tumour progression also in patients after irradiation. However, the final study evaluation two years after end of recruitment will answer the question whether this observation reflects a short-term delay of radiogenic tumour effect. Efficacy, feasibility and prognostic impact of intracavitary and interstitial treatment options will be analyzed as well two years after end of recruitment.

Tomita et al. [22] reported on relapse-free survival rates of 83% and 70% at 5 and 10 years after complete resection, respectively. The progression-free survival rates after incomplete resection followed by irradiation were 71% and 36% after 5 and 10 years, respectively. The progression-free survival rate after incomplete resection was significantly lower in non-irradiated patients (5y-EFS: 9%). Irradiation at the time of progression of residual tumour after incomplete resection was effective and resulted in overall survival and progression-free survival rates of 90% and 70%, respectively.

Moon et al. [5] analyzed 50 patients with childhood craniopharyngioma in a single center retrospective study and found no difference in terms of progression-free survival and quality of life (QoL) between the group of patients who received early irradiation after incomplete resection and the group of patients who were irradiated at the time of tumour progression after incomplete resection. However, QoL was estimated based on ophthalmological evaluation and salt-water imbalances. Instruments for self-assessment of QoL were not used in this study.

Based on the results of our interim analysis of KRANIOPHARYNGEOM 2000 we conclude that radical surgery is no appropriate treatment strategy in patients with hypothalamic involvement of childhood craniopharyngioma. In patients with mainly cystic tumour components intracavitary and interstitial treatment options should be considered. For patients after incomplete resec-

tion innovative treatment strategies are warranted due to high progression rates of residual tumour. In HIT Endo QoL was similar in irradiated and non-irradiated patients. Accordingly, in KRANIOPHARYNGEOM 2007 QoL, EFS and overall survival in patients (age ≥ 5 years at diagnosis; incomplete resection) will be analyzed after stratified (according to postoperative QoL) randomization of the time point of irradiation after incomplete resection (early irradiation versus irradiation at progression of residual tumour) (Fig. 3). Regular monitoring and imaging is recommended also in patients after irradiation in order to detect and treat progressions at an early stage. All patients with complete resection and patients of an age < 5 years after incomplete resection will be recruited in the surveillance study KRANIOPHARYNGEOM 2007. The schedule of prospective data collection and the set and definition of parameters is based on a European consensus achieved in the craniopharyngioma subgroup of the SIOP brain tumour committee [6]. Standardized European data sets on a rare disease such as childhood craniopharyngioma will help to increase cohort sizes and facilitate common data evaluation [19].

Acknowledgements

Supported by Deutsche Kinderkrebsstiftung, Bonn, Germany.

We are grateful to all colleagues in participating and reporting centers: Aachen, Aarau, Augsburg, Berlin, Bielefeld, Braunschweig, Chemnitz, Datteln, Dornbirn, Dresden, Düsseldorf, Duisburg, Erfurt, Essen, Feldkirch, Frankfurt a.M., Freiburg i.B., Gießen, Graz, Halle, Hamburg, Hannover, Heide, Heidelberg, Herdecke, Homburg, Karlsruhe, Kassel, Kiel, Klagenfurt, Köln, Neubrandenburg, Mainz, München, Münster, Nordhausen, Rostock, Oldenburg, Regensburg, St. Gallen, Stuttgart, Ulm, Wiesbaden, Würzburg, Zürich,

Hermann L. Müller received a grant from Deutsche Kinderkrebsstiftung, Bonn, Germany (DKKS 2001.4). The other authors have no conflict of interest to disclosure.

References

- Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma – indications, results, side effects. In: Wiegand T, Hinkelbein T, Brock M, Hoell T (eds). *Controversies in Neuro-Oncology*. Front Radiat Ther Oncol. Vol 33. Karger, Basel 1999; 100–113
- Choux M, Lena G, Genitori L. Craniopharyngioma in children. *Neurochirurgie* 1991; 37 (Suppl 1): 1–174
- Einhaus SL, Sanford RA. Craniopharyngiomas. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds). *Principles and practice of Pediatric Neurosurgery*. Thieme, New York 1999; 545–562
- Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: Assessment of physical activity and food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5227–5231
- Moon SH, Kim IH, Park SW, Kim I, Hong S, Park CI, Wang KC, Cho BK. Early adjuvant radiotherapy toward long-term survival and better quality of life for craniopharyngiomas – a study in single institute. *Childs Nerv System* 2005; 21: 799–807
- Müller HL, Albanese A, Calaminus G, Hargrave D, Garré ML, Gebhardt U, Saran F, Sörensen N, Spoudeas HA. Consensus and perspectives on treatment strategies in childhood craniopharyngioma – Results of a

- meeting of the craniopharyngioma study group (SIOP), Genova 2004. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2006; 19: 453–454
- ⁷ Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 975–980
- ⁸ Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G. Obesity after childhood craniopharyngioma – German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Pädiatr* 2001; 213: 244–249
- ⁹ Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3298–3305
- ¹⁰ Müller HL, Etavard-Gorris N, Korenke E, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Calaminus G, Sörensen N. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma – Results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klin Pädiatr* 2004; 216: 343–348
- ¹¹ Müller HL, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Oeverink R, Kolb R, Sörensen N. Functional capacity, obesity and hypothalamic involvement – cross-sectional study on 212 patients with childhood craniopharyngioma. *Klin Pädiatr* 2003; 215: 310–314
- ¹² Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Etavard-Gorris N, Kolb R, Sörensen N. Functional capacity and body mass index in patients with sellar masses – Cross-sectional study on 403 patients diagnosed during childhood and adolescence. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 539–545
- ¹³ Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, Sörensen N. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes and Control* 2006; 17: 583–589
- ¹⁴ Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3993–3996
- ¹⁵ Müller HL, Heinrich M, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma – Influence on short-term and long-term weight development. *J Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 330–334
- ¹⁶ Müller HL, Kaatsch P, Warmuth-Metz M, Flentje M, Sörensen N. Craniopharyngiome im Kindes- und Jugendalter – Diagnostische und therapeutische Strategien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151: 1056–1063
- ¹⁷ Müller HL, Müller-Stöver S, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N, Handwerker G. Secondary narcolepsy may be an underrated cause of increased daytime sleepiness in obese patients after childhood craniopharyngioma. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2006; 19: 423–429
- ¹⁸ Müller HL, Sörensen N (eds). *Kraniopharyngiome 2000 – Prospective, multicenter surveillance study of children and adolescents with craniopharyngioma*. Universitätsverlag Aschenbeck & Isensee, Oldenburg 2001
- ¹⁹ Müller HL. More or less – Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 156–157
- ²⁰ Roth C, Lakomek M, Müller HL, Harz KJ. Adipositas im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 329–336
- ²¹ Stripp DC, Maity A, Janss AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, Moshang T, Rorke LB, Phillips PC, Sutton LN, Shu HK. Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngioma in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 714–720
- ²² Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv System* 2005; 21: 729–746
- ²³ Warmuth-Metz M, Gnekow A, Müller HL, Sörensen N. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children. *Klin Pädiatr* 2004; 216: 323–330

Zertifizierungsschreiben der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vom 15.12.2006

DURCH WISSEN ZUM LEBEN

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. · Steinlestraße 6 · 60596 Frankfurt

Herrn PD Dr. H. Müller
Hämatologie/Onkologie
Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde
Dr.-Eden-Straße 10
26133 Oldenburg



nachrichtlich: Frau Heymans

Frankfurt, den 15. Dezember 2006

S:\KKS\Studienleiter\06-06_Müller_Gütesiegel A Erteil.Doc

KOMMISSION KLINISCHE STUDIEN IN DER ONKOLOGIE

06-06 Kraniopharyngeom 2007

Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom.

Sehr geehrter Herr Doktor Müller,

vielen Dank für die Übersendung Ihrer ausführlichen Stellungnahme zu den Anmerkungen des Fachgutachtes sowie dem überarbeiteten Studienprotokoll. Aus Sicht der Kommission sind damit die Anmerkungen und Kommentare ausreichend beantwortet. Dem o.g. Studienprotokoll wird daher das

Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft

verliehen.

Dies setzt noch voraus, dass Sie die Studie im Deutschen Krebsstudienregister unter www.studien.de eintragen (ist Bestandteil des Gütesiegel A).

Weiterhin erwarten wir, dass Sie zeitgerecht einen Zwischen- und Abschlussbericht der Studie erstellen und uns zur Kenntnis geben. Falls während der Laufzeit der Studie Änderungen im Studienprotokoll vorgenommen werden, bitten wir um Mitteilung. Dies gilt ebenso für die Beendigung der Patienteneinbringung oder den vorzeitigen Abbruch der Studie.

Wir bedanken uns bei Ihnen für die konstruktive Zusammenarbeit und wünschen Ihnen und den Studienteilnehmern viel Erfolg bei der Durchführung der Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. K. Possinger
Kommissionsvorsitzender

Inga Rossion
Koordination Studienhaus Onkologie

Präsident
Prof. Dr. M. Bamberg

Generalsekretär
Dr. J. Bruns

Kongresspräsident
Prof. Dr. M. Kaufmann

Schatzmeister
Dr. R.A. Kudielka

Schriftführer
Prof. Dr. C. Bokemeyer

Vorstandsmitglieder Sektion A
Prof. Dr. H.G. Bender
Prof. Dr. W. Tilgen

Vorstandsmitglieder Sektion B
Prof. Dr. B. Groner
Prof. Dr. K. Miller

Vorstandsmitglieder Sektion C
Dr. A. Löw
P. Pfulmann

**Spenden sind
steuerbegünstigt
Spendenkonto 10 10 10
Frankfurter Sparkasse AG
BLZ 500 502 01**

Stichwortverzeichnis

Stichwort	Seite	Stichwort	Seite
Abbruchkriterien	46, 48	Coloured Progressive Matrices Test (CPM).....	59, 117f
Ablaufplan Ersterhebung (Deckblatt)	155	Computertomographie	14, 50, 53, 68
Accelerometrie	24f	Cover-Test	24, 54
Acompla [®]	28	Datenmonitoring	49
ACTH	14, 24, 55, 106, 119, 139	DDAVP	17, 122, 55, 73ff
Addison-Krise	40, 107, 139f	DDAVP-Test.....	122
ADH	73f, 106	Deutsche Kinderkrebsstiftung	80
Adipositas.....	24ff, 31, 33, 41f, 116	Deutsches Kinderkrebsregister	104
Alpha-1-Fetoprotein	52, 55, 139f	Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI)	60, 135
Amphetamamine	26	DHEAS.....	28, 65, 139
Anamnese	14, 52, 77	DEXA	63
Anatomie	66	Dexamethason.....	15, 55, 69, 75, 139
Aneurysmen	15, 54	Diabetes insipidus	24, 55, 73f
Angiogenese	110	Diagnostik	14, 52, 57, 64, 117f
Anthropometrie.....	52, 58, 64, 78, 108, 139f	Dokumentation	50, 117
Arachnoidalzysten	15	Dokumentationsbögen	155ff
Arginintest	122	Einschlusskriterien	37
Aufklärungsbögen	94ff	Einverständniserklärungen.....	94ff
Aufmerksamkeitstest (CPT)	39, 41, 60, 117f, 135	Embryologie	13
Bayley Scales – Screening Test.....	59	Emotionalität	30f
Begleitschein Radiologischen Referenzbefundung (Formblatt 4).....	159	Endokrinologie	23, 54, 64, 77, 94
Behandlungsstrategien	15, 17, 70	Epidemiologie.....	13, 125
Bestrahlung	16ff, 19ff, 33f, 35, 65, 67ff, 140	Epidermoidtumoren.....	15
Bestrahlungsplanung	20, 68	Ersterhebung (Formblatt 1)	156
Beta-HCG.....	52, 55, 75, 117, 139f	Essstörungen	24, 79
Bewegungsarmut	25	Ethik-Votum.....	82
Biometrie	5, 47	Fachgesellschaften	142
Biopsie	16, 22, 40, 71f	Fallzahlplanung	45
Bleomycin.....	22, 70, 141	Fertigkeitenskala (FMH).....	58, 129ff, 136
Body-Mass-Index (BMI)	25ff, 42, 52, 128, 135	Fertilitätstherapie.....	76, 141
Cannabinoidrezeptoren	28	Funktionelle Kapazität.....	6, 58, 136
Carpogramm	64, 135	Gamma-knife Therapie	21, 69
Checklisten.....	117f	Germinome	15
Chemotherapie.....	22	Gesichtsfeld	20, 29, 52, 54, 117
Chiasma optikum	15, 22, 68	Gewichtszunahme.....	14, 23f, 116
Child Behaviour Checklist (CBCL/4-18).....	60, 117f, 135	Gliome.....	15
Child Health Questionnaire (CHQ)	61ff, 118, 135	Glukokortikoide.....	74
Clonidintest	64f, 75, 121	GnRH	23, 64, 78, 119
		Gonadotropin	14, 23, 56, 119
		Hausunterricht.....	79
		Hawik	58, 136

- HGH – Mangel23, 119
 Hirndruck 12, **15**, 54, 69
 Histologie 12, 66, 114
 HIT Endo..... 14, 17, 31, 33
 HIT-Leben.....31, 57, **61f**, 105, 135
 Homepage79f
 Hydrocephalus 15
 Hydrocortison..... 55, 64f, 107, 141
 Hypercortisolismus..... 55, 139
 Hyperprolaktinämie 55, 139
 Hypocortisolismus.....24, 55, 75, 141
 Hypogonadismus 56, **76**, 141
 Hyponatriämie.....74
 Hypophyse 13, 75
 Hypophysenadenome 15, 36, 37, 55
 Hypophysenstiel..... 18
 Hypothalamus 18, 24, 33, 136
 Hypothalamusgliome 15
 Hypothyreose..... 24, 55, 75, 141
 IGF-BP-3..... 55, 64f, 78, 139
 IGF-I..... 55, 64f, 75, 78, 139
 Infundibulum 13, 18
 Intelligenztestung58f, 136
 Intensified Modulated Radiation Therapy.....**20**
 Intracavitäre Beta-Bestrahlung.....**21**
 Inzidenz 13, 37, 47
 Ishiara-Tafeln54
 Jahrestreffen der Kraniopharyngeomgruppe79
 Junge Leute Seminar79
 Katecholaminmetabolite.....25
 Kaufman-Assessment-Battery for Children
 (K-ABC)59, 136
 Klinik Hochried Murnau..... 80, 116
 Klinische Symptomatik.....**14**
 Knochenalter 58, 64ff, 78
 Knochendichte28
 Kolloidzysten 15
 Kopfschmerzen 14, 54, 69, 138
 Körperzusammensetzung (DEXA)**63**
 KRANIOPHARYNGEOM 2000 6,17, 31, 33, 46, 77
 Krankengymnastik79
 Labordiagnostik..... 54, 57
 Langerhanszellhistiozytose 15
 Lebensqualität.....**31**, 61
 Leitlinien..... 138
 Leptin24, 25
 Letalität32
 Liquor..... 15, 49, 55, 66
 Literatur85
 Lokalisation **14ff**, 50, 53f, 137
 L-Thyroxin65, 78
 Magenbanding25
 MRT 14, 35, 49ff, **53**, 57
 Malignität 12, 15, 22
 Materialasservierung..... 113, 114
 Medikamentöse Therapie73
 Melatonin27
 Meldebogen des DKKR 37, 50, **153**
 Meldung schwerwiegender unerwünschter
 Ereignisse (Formblatt 13).....168
 Meningeome36
 Methylphenidat.....27
 Minirin®24, 73f, 79, 107
 Modafinil27
 Molekulargenetik..... 65, 108-115
 Monitoring**49**
 Mortalität32
 Murnau Klinik Hochried80, 116
 Nachsorge – Endokrinologie..... 78
 Nachsorge – Strahlentherapie..... 78
 Narkolepsie27
 Nebenniereninsuffizienz..... 55, 64
 Neurochirurgisches Vorgehen**66**, 69
 Neuropädiatrie5, 147
 Neuroradiologie.....5, 53, 57, 78
 Neuropsychologie 30, 54, **58ff**
 Notfallausweis..... 79, 78, 107
 Octreotide®**26**
 Omayo-Reservoir22, 70
 Onkogene67, **109**, 111
 Operation 16ff, 20f, 32f, **71f**
 Operative Techniken..... **18**, 32
 Operatives Vorgehen (Formblatt 2).....157
 Operativer Zugangsweg..... 12, **16**, 40ff
 Ophthalmologie.....**29**, **54**, **58**
 Oraler Glukosetoleranztest
 (oGTT)54, 64f, 78, 124
 Orlistat**27**
 Osmolalität 54f, 65, 73f, 122
 Osteoporose.....28
 Östradiol56, 65

Pathologie	13, 66	Somatostatinanaloga	26
Inkomplette Resektion.....	16ff , 40, 48, 57, 71f	Spätfolgen	16, 31f
Patientenaufnahme	37	Standard Progresseve Matrices (SPM).....	59
PEDQOL	6, 31ff, 36, 38, 47, 61ff, 142	Statistik.....	38 , 47
Physische Aktivität	26, 36	Stauungspapille.....	54
Polydypsie/ Polyurie	14, 65, 73, 75, 122	Strahlenschutz	77, 82ff
Progression Tumorrest... 16ff, 33ff, 67, 70 , 72 , 137		Strahlentherapie	19f , 32 , 68f, 71
Prolaktin	23, 52, 55, 64f, 78, 120	Stratifizierung	12, 35, 38, 44
Protonenbestrahlung	21	Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ).....	39, 42, 61 , 137
Prüfvereinbarung	127	Studienkommission	3, 5 , 48f, 125
Pubertas präcox.....	23, 137	Studienziele.....	36
Pubertas tarda.....	76, 137	Studienablauf	7, 34,35
Pubertät.....	23 , 54, 65, 75, 137	Inkomplette Resektion.....	16f , 46, 71
Pubertätsinduktion	23 , 76	Teilnehmende Zentren	48, 51, 127
Publikationsregeln.....	49	Testosteron	56, 65, 78, 106f
Komplette Resektion	16ff	Therapiestrategien	12, 16, 17 , 35f, 47, 67
Radioisotope	21, 70	TRH / TSH.....	14, 55, 65, 78, 119ff
Radiologische Referenzbeurteilung (Formblatt 7).....	162	Tumorbank	112f
Radiotherapie.....	19f, 32, 50, 69, 77	Tumormaterial	18, 35, 66, 114f
Radiotherapie (I) (Formblatt 10).....	165	Tumorresponse	71f
Radiotherapie (II) (Formblatt 11).....	166	Tumorsuppressorgene	67, 108, 109
Radiotherapie (III) (Formblatt 12).....	167	Tumorverkalkungen	41, 43, 57, 139
Radiotherapie – Therapietechnik (Formblatt 3).....	158	Tumorvolumen	13, 40, 54, 72, 137
Randomisation	3, 12, 34 , 38, 67f, 97ff	Überlebensraten.....	6, 16ff, 21, 32 , 138
Randomisierungsabfrage (Formblatt 8).....	163	Verlaufsdokumentation (I) Formblatt 5.....	160
Randomisierungsbestätigung (Formblatt 9)	164	Verlaufsdokumentation (II) Formblatt 6.....	161
Reductil®	27	Visus	15, 21, 29 , 54, 58
Referenzzentren.....	4	Vorsorgeuntersuchungen.....	14, 23
Rehabilitation	79f, 116	Wachstum	23
Releasing-Hormonteste	64, 119f	Wachstumshormon	64, 74, 106f
Resektionsgrad	14, 17f, 31f, 48, 50	Wachstumshormonexzess	55
Rezidiv	16ff, 32, 68ff	Wachstumshormonmangel.....	23, 55 , 75, 121
Rhinoliquorrhoe.....	18	Wachstumsrate	14, 23, 75
Rickham-Reservoir.....	70	WIE	48, 136
Rimonabant	28	Wiss. Begleituntersuchungen.....	3, 55, 108
SAE.....	168	WNT-Signalweg	66, 111
Schule	31, 39, 79	Xanthogranulom.....	13, 36f, 102ff
Schwerbehindertenausweis	141	Xenical®	27
Sella turcica.....	137	Zystenkateter	15, 22, 70
Selbsthilfegruppen	80	Zyste Rathke`sche Tasche.....	12, 15, 36f
Sexualhormone	106f		
SIADH	74		
Sibutramin.....	27		
Somatostatin	13, 119, 122		