



Newsletter August 2010

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
wie in unserem Schreiben vom 26.03.2010 bereits ausführlich erläutert, bleibt die Studie SIOP-LGG 2004 weiterhin aktiv. Die biostatistische Begründung für die Laufzeitverlängerung betont vor allem, dass im randomisierten Studienarm bei insgesamt verminderter Progressionsrate die für Zwischen- und Endanalyse erforderlichen "Ereignisse" ansonsten in den kommenden 10-20 Jahren nicht beobachtet werden könnten. Es geht also nicht nur darum, die Studienstrategie und Therapieempfehlungen für alle Patienten offen zu halten, sondern besonders darum, die Zahl der randomisierten Patienten zu erhöhen. Da die Prognose für alle Chemotherapiepatienten im randomisierten Studienarm günstiger erscheint, möchten wir Sie als Studienteilnehmer aufrufen, Ihre Patienten weiterhin zu randomisieren. Die Studienfrage, inwieweit späte Progressionen durch eine Induktionsintensivierung beeinflusst werden, ist noch nicht beantwortet. Die Randomisierungscompliance unserer Nachbarländer ist beeindruckend (siehe S.2). Für die bisherige Unterstützung der Studie möchten wir uns bedanken und stehen Ihnen wie bisher zur Diskussion zur Verfügung.

Histopathologische Referenzbefundung

Die histopathologische Referenzbegutachtung stellt einen Standard der Patientenbetreuung in Therapieoptimierungsstudien der GPOH dar. Im Rahmen der LGG-Studie wurden bisher 738 von 838 Tumorproben (88%, mit mehrfach OP's) durch das Hirntumorreferenzzentrum in Bonn mit beurteilt. Der hohe Prozentsatz an Referenzbefundung ist sehr erfreulich, wobei die Rate an "Diskrepanzen" bei 5% für Diagnosespezifizierungen und bei 14% für relevante Diagnoseveränderungen liegt.

Im Verlauf der Studie wurden einige Patienten bereits mehrfach operiert. Das dabei gewonnene Tumormaterial sollte ebenfalls referenzpathologisch untersucht werden. Wir möchten Sie deshalb bitten, das bei Re-OP's gewonnene Tumormaterial auch nach Bonn zu schicken. Auch bei Zweittumoren bitten wir um die referenzpathologische Bestätigung. Bitte denken Sie auch an die Materialasservierung für die Tumorbank.

Infarktinzidenz nach Chiasmagliom-OP

Da die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen bei niedrig-gradigen Gliomen vielleicht in den kommenden Jahren therapie relevant werden können, stellt sich die Frage nach der Sicherheit von Eingriffen zur histologischen Diagnosesicherung, insbesondere bei den Sehbahn gliomen. In dieser Gruppe wird ein relevanter Anteil der Patienten bislang allein auf der Basis neuroradiologischer Befunde diagnostiziert. Bei der Evaluation postoperativer LGG-MRTs durch Frau Prof. Warmuth-Metz und ihr Team sind zum Teil größere Infarkte im Versorgungsbereich der A. cerebri media bzw. im Bereich der Stammganglien nach OP von Chiasmagliomen aufgefallen. Wenn in Zukunft auch bei Chiasmagliomen eine histologische Sicherung angestrebt werden wird, muss die Inzidenz von Komplikationen nach neurochirurgischen Eingriffen evaluiert werden. Bei 88 Patienten aus den HIT-LGG 1996 und SIOP-LGG 2004 Studienkollektiven fanden 70 Resektionen und 22 Biopsien eines Chiasmaglioms statt (OP Zeitraum 1992-2009). Das Mediane Alter bei OP betrug 5 Jahre. Bei 16 Operationen (16%) kam es während der OP oder postoperativ zu einem Infarkt der



Grafiken: eAnatomy ©IMAIOS SAS, www.imaios.com

A. cerebri ant. (7 Fälle), der A. cerebri media (8) und der A. recurrens heubner (1). Alle Infarkte traten nach Resektionen und keiner nach Biopsien auf. Die Infarkttrate liegt somit in diesem Kollektiv bei 23% (16 Infarkte/ 70 Resektionen). Das Alter lag bei OP im Median bei 1

Jahr und 9 Monaten. Als Kontrollkollektiv wurden Patienten mit Operation bei Kleinhirnstrozytom herangezogen. Hier kam es bei 66 Operationen von 55 Patienten (3 Biopsien, Medianes Alter bei OP 7 Jahre) zu 1 Infarkt (PICA) nach einer Totalresektion (Alter des Patienten bei OP 10 Jahre). Bisher sind die klinischen Symptome dieser Infarkte nicht ausgewertet worden. Ergänzend sollten prä- und postoperativer Visus und Gesichtsfeld analysiert werden. In Zukunft wollen wir diese Parameter in Zusammenhang mit Chiasma OP's mit beurteilen. Darum bitten wir um die Durchführung von augenärztlichen Untersuchungen vor und nach Chiasma OP's und um die genaue Dokumentation des postoperativen Verlaufs.

Umzug Referenz-Liquorlabor HIT 2000

Zum 01.05.2010 ist das Referenz-Liquorlabor der Studie HIT 2000 an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gezogen. Im Rahmen der Diagnostik bei niedrig-gradigen Gliomen ist die Befundung von Zytozentrifugenpräparaten des (meist) lumbalen Liquors nur in Ein-

zelfällen erforderlich. Prof. Rutkowski hat für diese Fälle die Mitbeurteilung in Hamburg weiterhin angeboten.

Referenzzentrum für Liquordiagnostik
Studienzentrale HIT 2000, Frau Katja Petrasch
Klinik f. Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie, N21
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Aktueller Studienstand

Internationale Studie

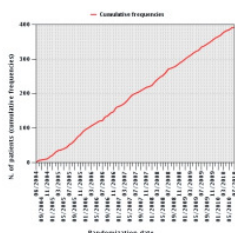
- EUDRACT-Nummer: 2005-005377-29
- NCI-Studienregister ID: SIOP-LGG 2004 EU-20555
- CINECA - Datenbank

Am 09.07.2010 umfasste die internationale Datenbank in Bologna 2368 Patienten. Der Anteil der Beobachtungspatienten lag bei 62,7% (n=1485). Von den 883 Therapiepatienten haben 144 eine Radiotherapie (7 NF 1) und 691 eine Chemotherapie (171 NF 1) erhalten, bei 48 ist die Zuordnung noch nicht bekannt.

➤ Randomisierung:

Zum 09.07.10 wurden **393** von 480 möglichen Patienten (81,8%) randomisiert. Als Grund für Nicht-Randomisierung wurden Elternentscheid in 64, Arztentscheid in 16 und Organisationsprobleme in 7 Fällen angegeben.

Von den 393 randomisierten Patienten im Chemotherapiearm wurden 197 der Standardinduktion und 196 der intensivierten Induktion zugewiesen.



Randomisierungsrate CINECA

Nationale Studie

Zeitraum 01.04.2004 - 09.07.2010

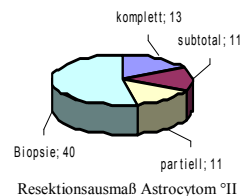
Registrierte Patienten mit LGG	1905
-Nicht gliale low-grade Hirntumoren	113
-Noch nicht in der Datenbank	58
-Nicht-Studienpatienten	654
(ausgeschlossen 97, nur Meldung 170, nur Befunde 387!)	
-Protokollpatienten:	1080
männl. : weibl.:	565:515
NF 1:	151 (13,9%)
Lokalisation:	
supratentorielle Mittellinie	392
cerebrale Hemisphären	219
Cerebellum	297
kaudaler Hirnstamm	109
Rückenmark	32
Seitenventrikel	26
Nicht bestimmbar	4
Disseminierung:	36 (3,3 %)
Operation: komplette Resektionen	309
subtotal/partiell/Biopsie	91/198/122
keine OP	360
OP-Ausmaß nicht bekannt	1
Histologie:	
Astrozytom I° PA	484
SEGA	7
Astrozytom II°	94
(PMA 20, diffus/fibr. 66, PXA 8)	
Oligodendrogliom/Oligoastrozytom II°	15
Gangliogliom I/II	57
DIGG	7
DNT	16
Andere/keine Angabe	38
Beobachtungsgruppe:	756
nicht-chirurgische Therapie:	324
➤ Chemotherapie	212 (78 NF 1)
➤ Radiotherapie	106 (6 NF 1)

Subgruppenanalyse Astrocytome °II^{HIT LGG 1996}

Im Rahmen der Auswertung der Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 werden mögliche Risikofaktoren für OS, EFS und PFS analysiert. In der Multivarianten-Analyse der 1044 zwischen 1996 und 2004 registrierten Patienten konnten bereits Risikofaktoren wie z.B. Diencephales Syndrom, Alter <1 Jahr oder Disseminierung bestätigt werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines Tumors mit „nicht-pilocytischer“ Histologie mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (OS und PFS nach Chemotherapie).

In der britischen UKCCSG Kohorte hatten Patienten mit Astrocytomen WHO °II eine schlechtere Prognose. Die Subgruppe der Astrocytome °II in der HIT-LGG 1996 Studie umfasst 75 Patienten (57 Astrocytome °II, 17 fibrilläre Astrocytome °II, 1 pilomyxoides Astrocytom °II, 31 Referenzhistologie, 3 NF-1, medianes Alter bei Diagnose 6,6 Jahre (0,04-14,6)). Im Unterschied zur Gesamtkohorte liegen mehr Tumore in der cerebralen Hemisphäre (28, 37,3%), 30 (40%) in der supratentoriellen Mittellinie, 16 (21,3%) in der hinteren Schädelgrube, 1 Tumor spinal.

Ein größerer Teil, als in der Gesamtkohorte, wurde nur biopsiert (40, 53,3%); Resektionen: 13 (17,3%) total, 11 (14,6%) subtotal und 11 (14,6%) partiell.



Bei 20 Patienten ist der Status CR, bei 43 Patienten besteht ein stable disease, bei 5 Patienten ist zuletzt eine Progression aufgetreten, 6 Patienten sind verstorben (1 Patient Status unbekannt). Das mediane Follow-up beträgt 5,9 Jahre (0,4-10,4). Die Todesursache ist in 3 Fällen auf einen massiven Tumorprogress, davon 1 Patient mit Transformation zu einem Glioblastom, in 1 Fall durch akuten Hirndruck bei frontalem Tumor unter Chemotherapie und in 2 Fällen auf Unfälle (Verkehrsunfall, Badeunfall) zurückzuführen. Für zukünftige Therapieempfehlungen muss der langfristige Einfluss von Chemo- (n=15) und Radiotherapie (n=18) verfolgt werden.

Personalia

Im März 2010 hat Herr Fabian Falckenstein die Nachfolge von Frau Dr. Cora Mirow als Studienassistent angetreten. Viele von Ihnen hatten ja inzwischen schon brieflichen oder telefonischen Kontakt oder konnten ihn auf der HIT-Netzwerktagung in Münster oder der GPOH-Tagung in Berlin persönlich kennen lernen.



Studienteil Radiotherapie

Aktueller Stand (01.04.2004 – 31.05.2010)

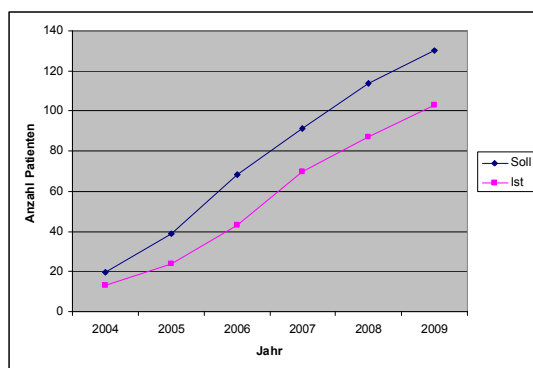
Bis jetzt konnten in Deutschland von 118 bestrahlten Patienten (101 initiale RT, 17 nach Chx) 82 Kinder (47 männlich / 35 weiblich) mit komplett vorliegender Studiendokumentation aus 31 Kliniken in der Studiendatenbank Cineca registriert werden.

Davon erhielten 56 Kinder eine externe fokale Bestrahlung, 24 eine Brachytherapie und 2 Kinder eine Protonentherapie.

Die Compliance der Radiotherapiedokumentation beträgt aktuell 70 %. Hierbei kamen die meisten Patienten aus Freiburg (15), Köln (12), Bielefeld(7) und Heidelberg (6).

1.Rekrutierungszahlen

Die Anzahl rekrutierter Radiotherapiepatienten bis Ende 2009 aus Deutschland liegt leicht unter der Zahl der erwarteten Patienten zurück.



Rekrutierungszahl pro Jahr

2.Toxizitäten

Während der Radiotherapie wurden bisher nur °I und sehr vereinzelte °II Toxizitäten registriert. (primär bestrahlt = 72 Pat. / CTC°I: Kopfschmerz max. 28 %, Übelkeit max. 24 % und Haut max. 37 %). Die Radiotherapie wird unverändert sehr gut vertragen.

Max.-Tox. N=72/82	°I	°II
Kopfschmerz	19 (28 %)	4
Übelkeit	16 (24 %)	0
Haut	25 (37 %)	3
Schleimhaut	5	1
Ohr	5	1
Krampfanfall	0	3
Infektionen	4	1

Toxizitäten für Pat. nur mit primärer Radiotherapie

3.Visusuntersuchungen bei bestrahlten Patienten mit der Lokalisation des Tumors am Chiasma und Hypothalamus (Zeitraum 01.04.04 – 01.10.09)

33 von 68 Patienten (49 %) mit primärer Radiotherapie hatten eine Lokalisation des Tumors am Chiasma und Hypothalamus. Von diesen 33 Patienten erhielten 9 eine Brachytherapie, 23 eine extern fraktionierte Radiotherapie und ein Patient Protonentherapie. 8 der Patienten mit Radiotherapie nach initialer Chemotherapie hatten eine Tumorlokalisierung am Chiasma und Hypothalamus, aus dieser Gruppe erhielt nur ein Patient eine Brachytherapie, 6 Patienten erhielten eine extern fraktionierte Bestrahlung und ebenfalls ein Patient wurde mit einer Protonentherapie behandelt.

4.Progression

Von 100 primär bestrahlten Patienten, die in das Studienprotokoll eingeschlossen wurden, entwickelten nach Klinik und Bildgebung 22 Kinder eine Tumorprogression. 13 dieser Kinder entwickelten die Progression innerhalb eines Jahres nach Radiotherapie. Inzwischen sind 4 Kinder verstorben.

5.Gesamtbeurteilung des bisherigen Studienverlaufes

Insgesamt konnte während der laufenden Studie eine befriedigende Rekrutierung erreicht werden. Inzwischen verfügen wir über prospektive und reproduzierbare Daten zur Akuttoxizität der Therapie und auch über Daten zum Visus und Gesichtsfeld. Die bisher beobachteten Rückfälle unterscheiden sich nicht von der Vorläuferstudie HIT LGG 96. Unverändert offen ist die Klärung der sogenannten Pseudoprogession, die mit der Studienzentrale und der Referenzneuroradiologie in Würzburg geklärt wird.

An dieser Stelle möchten wir uns ganz besonders für die aktive Studienteilnahme vor allem aber die Dokumentation bedanken, die im vgl. zur Voruntersuchung auf einem deutlich höheren Qualitätsniveau liegt. Wir stehen Ihnen vom Studien- und Referenzzentrum weiterhin für Beratungen und Fragen jederzeit zur Verfügung.