



## Nachrichten

Langzeitnachsorge	1
GPOH-Studien-Newsletter des KPOH	2
Nachruf auf Reza Pawaresch	3
BFM-Plenartagung 2006	3
Defibrotide-Studie	3
Neue CVAD-Empfehlungen	7

## Aus der GPOH

Symposium für G. Schellong	4
Krebshilfe Preis für K. Welte	4
Krebspreis für J. Michaelis	4

## Dokumentation

SZT-Patienten online	6
Tagung HIT-Netzwerk	13

## Aus den klinischen Studien

Lebertumorstudie HB99	7
Osteosarkomstudiengruppe	8
Tumor-Box auch für NHL	10
HIT 2000-Amendments	10
Referenzstrahlentherapie	12
CPT-SIOP-2000-Study	14
SIOP-LGG 2004-GPOH	15

## Verschiedenes

Summer School Infektionen	16
Preis Kinderkrebsnachsorge	16
Termine	16

Diese Mitteilungen gibt es auch als Internet-Ausgabe in einer PDF-Datei zum Herunterladen. Darin sind Links anklickbar und gegebenenfalls auch Aktualisierungen enthalten. Als zitierfähige Zeitschrift sind diese Mitteilungen zu erreichen unter doi:10.1591/poh.mitteilungen.20060519.1

## Langzeitnachsorge

Von Gabriele Calaminus und Peter Kaatsch

Ein Positionspapier zu (Langzeit-) Nachbeobachtung, (Langzeit-) Nachsorge und Spätfolgenerhebung pädiatrisch-onkologischer Patienten wurde erarbeitet

Mit der immer größer werdenden Gruppe der (Langzeit-) Überlebenden nach Krebs im Kindesalter treten Fragen im Hinblick auf mögliche Spätfolgen, sekundäre maligne Erkrankungen oder zur Lebensqualität und Lebenssituation zunehmend in den Vordergrund. Zur Beantwortung dieser Fragen sind Studien unter Einbeziehung von (Langzeit-) Überlebenden notwendig und erhalten damit einen besonderen Stellenwert.

Die Gruppe der Überlebenden ist für die Pädiatrische Onkologie von großer Bedeutung, weil sie den Erfolg der Therapieoptimierung der letzten 25 Jahre wirksam belegt. Deshalb ist es wichtig, Vorhaben, die diese Patientengruppe betreffen, nicht nur im Hinblick auf Mehrfachbefragungen, sondern auch aus methodischen, ethischen, datenschutzrechtlichen und inhaltlichen Erwägungen zu überprüfen. Im Auftrag der GPOH ist nach Abstimmung mit dem Vorstand, den Therapieoptimierungsstudien (TOS) und den Arbeitsgruppen Late Effects Surveillance System (LESS), RiSK, Lebensqualität, dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) sowie den Hodgkin-Nachbeobachtungsstudien [1] und einer intensiven Diskussion auf der Strukturtagung ein Positionspapier zu dem oben genannten Themenkomplex erstellt worden.

In diesem Positionspapier werden die Aufgaben zur (Langzeit-) Nachbeobachtung, (Langzeit-) Nachsorge und Spätfolgenerhebung innerhalb der Pädiatrischen Onkologie beschrieben. Aktivitäten zur Prävention, Erfassung und Erforschung von Spätfolgen sollen verbunden und transparent gemacht werden. Ebenso wird definiert, welche Arbeitsgruppen im Sinne einer übergeordneten Struktur übergreifende Aufgaben innerhalb des Themenkomplexes wahrnehmen. Diese Aufgaben werden von den Arbeitsgruppen LESS, RiSK, Lebensqualität und dem DKKR in unterschiedlicher Weise für die Therapieoptimierungsstudien, aber auch im Rahmen von Forschungsvorhaben (gemeinsam mit



Dr. med. Gabriele Calaminus und Dr. rer. physiol. Peter Kaatsch

TOS oder unabhängig) wahrgenommen. So erfasst LESS chemotherapieassoziierte Spätfolgen, während RiSK die radiogenen Veränderungen erforscht. Die AG Lebensqualität erhebt Informationen zur Lebenssituation und Lebensqualität. Das Kinderkrebsregister erhebt und hält die Kontaktinformationen zu den ehemaligen Patienten vor und erfasst Daten zu Sekundär malignomen. Von den studienübergreifenden Strukturen sollen in Zukunft regelmäßige Rückmeldungen über generierte Ergebnisse, aber auch im Sinne eines patientenorientierten „Warnsystems“ sowohl an die TOS als auch an die Klinikärzte erfolgen. Die Therapieoptimierungsstudien können ebenso eigene Spätfolgenprojekte durchführen.

Durch einen Forschungsausschuss, der aus Vertretern der Therapieoptimierungsstudien, der PSAPOH, des DKKR und einem Vertreter der erwähnten Arbeitsgruppen zusammengesetzt ist, werden in Zukunft Projekte, die sich mit (Langzeit-) Nachbeobachtung, (Langzeit-) Nachsorge und Spätfolgenerhebung in der Pädiatrischen Onkologie befassen, begutachtet und auch auf ihre Förderwürdigkeit hin geprüft.

[1] An den Gesprächen und Besprechungen (06.10.2005 in Düsseldorf, 16.12.2005 in Mainz und 13.02.2006 in Hannover) waren insgesamt beteiligt: Jörn D. Beck, Erlangen; Wolfgang Biskup, Düsseldorf; Maria Blettner, Mainz; Tobias Bölling, Münster; Gabriele Calaminus, Düsseldorf; Ursula Creutzig, Hannover; Desiree Debling, Mainz; Wolfgang Dörffel, Berlin; Norbert Graf, Homburg; Heribert Jürgens, Münster; Peter Kaatsch, Mainz; Thomas Klingebiel, Frankfurt; Thorsten Langer, Erlangen; Melchior Lauten, Freiburg; Anja Möricke, Hannover; Charlotte Niemeyer, Freiburg; Günther Schellong, Münster; Martin Schrappe, Kiel; Andreas Schuck, Münster



## GPOH-Studien-Newsletter des Kompetenznetzes

Von Irene Krämer und Julia Hannemann

### Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft

Das Begutachtungsverfahren der DKG zur Vergabe des Gütesiegels A wird gestrafft. Ein Gutachten zur Einhaltung der GCP-Kriterien wird nicht mehr erstellt. Als Grundlage der Bewertung wird in Zukunft eine Kurzfassung des Studienprotokolls, die wesentliche wissenschaftliche Aspekte der Studiendurchführung wiedergibt, ausreichen (FORUM DKG 1/06).

Zur Vorbereitung der Antragstellung bei Behörden/EK bietet die Studienunterstützung auch weiterhin eine Durchsicht der Studienprotokolle bzgl. der GCP-Kriterien an.

### Neue Beschlüsse: Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen

Der Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen hat auf seiner Internetseite <http://www.ak-med-ethik-komm.de/> (Unterpunkt: Arbeitsunterlagen/Formulare) diverse Beschlüsse veröffentlicht, auf die sich die Vertreter der Landes- und Universitäts-Ethikkommissionen in Deutschland geeinigt haben. Darunter finden sich Hinweise zur Anordnung der Antragsunterlagen, zu Begleitbriefen, Amendments bei klinischen Studien, Vorgehen bei SUSARs. Weiterhin ist eine kommentierte Version des Antragsformulars Modul 2 zu finden.

### Probandenversicherung

Die DKG bietet für alle Studien, die das Gütesiegel A erhalten, eine neue Probandenversicherung an, deren Risikostruktur u.a. auf der Komplexität der Studientherapie beruht (Infos: Frau Rossion).

### Hinweis auf die TMF-Seiten und neue Inhalte

Im Rahmen der Arbeit in der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e.V. (TMF) wurden verschiedene Hilfsmittel für die Arbeit in den Kompetenznetzen und Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) erstellt, die allen Mitgliedern zur Verfügung stehen. Die Unterlagen können über den internen Bereich der TMF-Webseite abgerufen werden, und sie sind auch über die Studienunterstützung erhältlich.

Vorlagen zur vertraglichen Festlegung der Sponsorverantwortung nach 12. AMG

Im Rahmen eines Gutachtens (juristische Ausarbeitung RA Dr. C. Burgardt, Kanzlei Sträter, <http://www.kanzleistraeter.de/>), wurden Vorlagen zur vertraglichen Festlegung der Sponsorverantwortung erstellt.

Diese Unterlagen können als Grundlage und Vorlage für eigene Verhandlungen mit der Universität verwendet werden. In den Begleitschreiben sind nähere Angaben und Erläuterungen zu den jeweiligen Dokumenten zu finden.

Inzwischen haben einige Universitätskliniken die Sponsorschaft für wissenschaftsinitiierte Studien (zum Teil auch international) übernommen. Dazu zählen unter anderem Leipzig, Halle, Köln, Münster, Freiburg. Voraussetzung für die Übernahme bei einigen Kliniken ist, dass das ortsansässige KKS involviert wird. Weiterhin plant die DKG zukünftig die Übernahme der Sponsorschaft für nicht-kommerzielle klinische Studien anzubieten, wenn diese keinen geeigneten Sponsor finden (FORUM DKG 1/06).

Checklisten zur Durchführung klinischer Studien nach den Bestimmungen des novellierten AMG und der GCP-Verordnung

Die Checklisten dienen der Übersicht über notwendige Arbeitsschritte im Zusammenhang mit Planung, Durchführung und Abschluss klinischer Studien. Sie werden durch einen Ratgeber ergänzt, der die abgefragten Inhalte definiert und ausführlich erläutert.

Die Dokumente sind zeitlich aufgeteilt (Teil A: Studienvorbereitung, unterteilt in allgemeiner Teil, Antragstellung Bundesoberbehörden [BOB], Ethikkommissionen [EK], Teil B: Studiendurchführung, Teil C: Studienende). Die Dokumente werden durch die Studienunterstützung an die Besonderheiten der GPOH-Studien angepasst und im Qualitätshaus zur Verfügung gestellt.

### AMG-Schulungsunterlagen

Schulungsunterlagen zu den Konsequenzen der 12. AMG-Novelle für Investigator initiated trials (IITs) unter besonderer Berücksichtigung von Therapieoptimierungsstudien wurden erarbeitet.

Sie gehen gezielt auf den Informationsbedarf von Studienleitern, Studienmitarbeitern und Prüfärzten ein und stellen auch erste Erfahrungen mit der praktischen Umsetzung dar. (Bestellung: elektronisch kostenlos über Studienunterstützung oder gedruckt für 15 Euro über TMF-Geschäftsstelle). Außerdem bietet die Studienunterstützung eine Unterstützung bei der Durchführung eigener Schulungen zu dem Thema an.

SOP - "Standard Operating Procedures" für die Durchführung klinischer Prüfungen einschließlich IITs nach den Bestimmungen der 12. AMG-Novelle

Im Rahmen der TMF wurden einige harmonisierte SOPs (des KKS-Netzwerkes) an die aktuellen gesetzlichen Bestimmungen (12. AMG-Novelle) angepasst. Diese stehen allen beteiligten Forschungsverbänden (d.h. auch unserem Kompetenznetz) zur Verfügung. Die Studienunterstützung wird die SOPs schrittweise an den Bedarf der GPOH-Studien anpassen und im Qualitätshaus zur Verfügung stellen.

### Studienregistrierung

Voraussetzung für die Publikation der Ergebnisse einer klinischen Prüfung in den einschlägigen internationalen Zeitschriften ist deren Registrierung bei einem öffentlich zugänglichen Studienregister vor Rekrutierungsbeginn. Betroffen sind alle klinischen Prüfungen mit Beginn der Patientenrekrutierung nach dem 01.07.2005. Vor der Publikation früher begonnener Studien ist es empfehlenswert, die Notwendigkeit einer Registrierung zu prüfen. Nähere Informationen und eine Liste der Zeitschriften sind beim „International Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE, <http://www.icmje.org/>) abrufbar.

ClinicalTrials.gov scheint bisher als einziges Register den Anforderungen aller Zeitschriften an Studienregister zu genügen, insbesondere denen des ICMJE und aller, die sich deren Forderung voll angeschlossen haben. Um uneingeschränkt veröffentlichten zu können, ist es empfehlenswert, die Studie bei ClinicalTrials.gov zu registrieren. Die Registrierung ist kostenlos.

Current Controlled Trials ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) wird zusätzlich vor allem von europäischen Zeitschriften akzeptiert (zum Beispiel BMJ) und von einigen Förderern verlangt (unter anderem BMBF und DFG). Es ist scheinbar nicht vollständig konform mit den Anforderungen, da beispielsweise keine Validierung der Einträge stattfindet. Eine Registrierung kostet zur Zeit 180 Euro. Vorteil ist ein geringer Zeitaufwand bei der Registrierung. (Quelle: KKS-Netzwerk, Februar 2006)

*Literaturempfehlung: Krempien W, Chase D, Schwarz G: Die klinische Prüfung in Deutschland. Fragen und Antworten sowie Anmerkungen zum 12. bzw. 14. AMG-Änderungsgesetz vom 30. Juli 2004 bzw. 29. August 2005 und zur GCP-Verordnung vom 9. August 2004. Pharm Ind 2005, 67: 11, 1261-1276*

Kontakt Studienunterstützung: E-Mail [studienunterstuetzung@mh-hannover.de](mailto:studienunterstuetzung@mh-hannover.de)

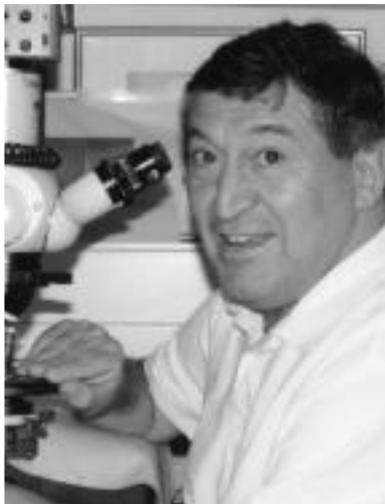


## Nachruf auf Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reza Parwaresch

Von Jörg Ritter

Am 1. November 2005 verstarb Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reza Parwaresch. Er wurde am 23. August 1940 in Tabriz/Iran geboren. Nach dem Abitur in Teheran studierte er Medizin in Tübingen und Kiel. Nach seiner Promotion 1966 mit dem Thema "Steigerung der Vaterschaftsausschlusschancen durch Einführung neuer Blutgruppensysteme" begann er seine Weiterbildung im Fach Pathologie bei Prof. Dr. med. K. Lennert in Kiel. 1973 habilitierte er sich mit dem Thema "Der basophile Granulozyt: Morphologie, Herkunft, Kinetik, Funktion und Pathologie" und wurde 1977 zum Professor für Pathologie ernannt. 1991 wurde Reza Parwaresch Direktor des Instituts für Hämatopathologie sowie des Kieler Lymphknotenregisters.

Neben der hämatopathologischen und hier insbesondere der Lymphknoten-Diagnostik sowie der studentischen Lehre, galt Reza Parwaresch besonderes Interesse der hämatopathologischen Forschung. Seine Hauptforschungsgebiete waren die biochemische und genetische sowie später die molekulargenetische Charakterisierung der hämatopathologischen Erkrankungen, hier insbesondere der malignen Lymphome. Hierzu entwickelte er verschiedene paraffingängige monoklonale Antikörper und etablierte molekulargenetische Techniken an Paraffinschnitten. Darüber hinaus koordinierte er die referenzpathologische Diagnostik von nahezu allen internistischen und pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien für die Behandlung von malignen Lymphomen. Er war stets ein kompetenter und diskussionsfreudiger Ansprechpartner bei Fragen zur Klassifikation von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen sowie den anaplastischen großzelligen Lymphomen.



Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reza Parwaresch

Reza Parwaresch hat ein großes wissenschaftliches Schriftwerk mit über 400 Publikationen und Buchbeiträgen hinterlassen. So schrieb er den pathologischen Teil des Kapitels Non-Hodgkin-Lymphome in unserem Fachbuch Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Besonders wichtig war ihm stets die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Er promovierte mehr als 300 Mediziner und Biologen und habilitierte 17 Mediziner und weitere 17 Biologen und Mikrobiologen. Vier seiner Schüler haben Lehrstühle in Deutschland inne, ein weiterer einen Lehrstuhl in Istanbul sowie zwei einen Lehrstuhl in China.

Allen, die Reza Parwaresch persönlich kannten, bleibt die Erinnerung an eine charismatische Forscherpersönlichkeit. Die pädiatrische Hämatologie und Onkologie verliert einen Freund. Unser Mitgefühl gilt seiner Frau und seinen drei Söhnen.

## BFM-Plenartagung 2006 in Kiel

Von Martin Schrappe

Die diesjährige BFM-Plenartagung fand vom 2.-4. März erstmalig in Kiel statt. Mit dem Wechsel von Professor Schrappe an die Universitätskinderklinik Kiel zog auch die ALL-BFM-Studienzentrale und das Referenzlabor im Sommer 2005 in die schleswig-holsteinische Landeshauptstadt. Somit bot es sich an, die alle 1½ Jahre stattfindende BFM-Plenartagung dieses Jahr in Kiel abzuhalten.

Trotz enormer Schneefälle in den Tagen unmittelbar vor Tagungsbeginn waren fast alle Studienkliniken der ALL-, NHL-, ALL-REZ-, ALL-SZT- und AML-BFM-Studien sowie der SAA-, MDS- und CML-Studien durch insgesamt etwas 150 ärztliche und wissenschaftliche Mitarbeiter vertreten, die an dem vielseitigen Programm aktiv teilnahmen. Schwerpunkt war die Berichterstattung über Zwischenergebnisse und Konzeptplanungen der einzelnen BFM-Studien. Neue Studienprotokolle für Säuglings-ALL (INTERFANT-06) und für die ALL-BFM-Nachfolgestudie werden vorbereitet.

Zusätzlich wurden Patienten mit besonderen klinischen Verläufen und Komplikationen im Rahmen von Fallkonferenzen vorgestellt und ausführlich, teilweise kontrovers, aber immer in fairer Atmosphäre diskutiert. Dieses erstmals gewählte Format der konkreten Falldiskussion wurde vom Auditorium sehr begrüßt und für den klinischen Alltag als sehr hilfreich empfunden. Es wird damit die Erwartung verknüpft, dass regelmäßige Veranstaltungen dieser Art zur Prävention von Komplikationen und zur verbesserten Prozessqualität beitragen können.

Die nächste BFM-Plenartagung wird vom 11.-13. Oktober 2007 in Nürnberg durch Prof. Dr. Scheurlen vorbereitet.

## Defibrotide-Studie

Von Selim Corbacioglu

Die prospektive multizentrisch-internationale Studie über die Inzidenz und den Verlauf der Venenverschlusskrankheit (VOD) bei prophylaktischem Einsatz von Defibrotide (DF, Gentium, Italien) im Rahmen der Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen ist in 13 von 30 teilnehmenden Zentren eröffnet und rekrutiert Patienten seit Januar 2006.

Details zur Studie sind veröffentlicht unter [http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e5127/e8906/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e5127/e8906/index_ger.html)



## Laudatio zur Verleihung des Deutschen Krebspreises 2006, Klinischer Teil, an Herrn Prof. Dr. med. Jörg Michaelis

Von Heribert Jürgens

Lieber Herr Michaelis, sehr geehrte Damen und Herren,

mit Herrn Prof. Dr. med. Jörg Michaelis ehrt die Deutsche Krebsgesellschaft mit dem Deutschen Krebspreis 2006 einen Wissenschaftler, der die epidemiologisch-wissenschaftlichen Grundlagen der Pädiatrischen Onkologie entscheidend mit geformt und geprägt hat. Jörg Michaelis ist der Vater des Deutschen Kinderkrebsregisters, das im Jahr 1980 seine Arbeit aufgenommen hat und in dem seitdem über 35.000 Kinder unter 15 Jahren erfasst sind. Krebserkrankungen bei Kindern sind die einzigen Krebserkrankungen in Deutschland, die bundesweit bevölkerungsbezogen registriert sind. Dieses Register ist das größte Kinderkrebsregister weltweit. In den 26 Jahren seit 1980 ist das Kinderkrebsregister entscheidende Grundlage für die Entwicklung der beispielhaften Studienkultur der Pädiatrischen Onkologie in Deutschland geworden, nach der heute über 90 % aller betroffenen Kinder nach einheitlichen Standards behandelt und drei von vier gesund werden können.

Den Namen Michaelis verbindet die wissenschaftliche Welt mit Mainz und der Johannes-Gutenberg-Universität. Geboren ist er aber in Essen, am 7. Dezember 1940. 1960 bis 1965 absolvierte er das Medizinstudium an den Universitäten Freiburg, Innsbruck und Wien, dem das Medizinische Staatsexamen und die Promotion in Freiburg folgte. Nach der Medizinalassistentenzeit in Freiburg, Hamburg, Herne und Göttingen wurde er 1968 wissenschaftlicher Mitarbeiter an dem damals sehr jungen Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, dem ersten Institut dieser Art in Deutschland. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Georgetown University und dem Veterans Administration Hospital in Washington, habilitierte Jörg Michaelis 1972 über das Thema "Zur Anwendung der Diskriminanzanalyse für die medizinische Diagnostik". Er wurde außerordentlicher Professor, übernahm die Leitung der Abteilung Humanmedizin des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen und wurde 1977 ordentlicher Professor und Direktor "seines" Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation. In diese Zeit fällt der Beginn der Entwicklung der Pädiatrischen Onkologie zu einem eigenständigen kinderheilkundlichen und onkologischen Fach. Die Seltenheit dieser Erkrankungen bildete die Grundlage für die enge Zusammenarbeit der Pioniergeneration pädia-

trischer Onkologen, eine Reihe von ihnen ebenfalls Träger des Deutschen Krebspreises. In dieser Gründerzeit entstand der Ruf nach solider Epidemiologie dieser seltenen Krebserkrankungen bei Kindern als Grundlage für die so wichtigen klinischen Studien und um Veränderungen auch in Inzidenz und Mortalität als Ergebnis der Behandlungsbemühungen dokumentieren zu können. Jörg Michaelis wurde Gründer dieses Registers und mit diesem, seinem Lebenswerk zu einem der Pioniere der Pädiatrischen Onkologie in Deutschland mit weltweiter Reputation.

Umfassende wissenschaftliche Arbeiten sind aus dieser Registertätigkeit entstanden, nicht nur zu Methodik und Inzidenz, auch zu Fragen von immer wieder diskutierten Einflussgrößen wie Magnetfeldern, Kernkraftwerken, Impfstatus, Vitamin-K-Prophylaxe und vielen anderen. Weltweite Anerkennung hat die von dem Mainzer Register initiierte Studie zum Neuroblastom-Screening erhalten, die 2002 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde. Sie zeigte den ausbleibenden Übergang des bei Säuglingen auftretenden Neuroblastoms in die kritische Form des disseminierten Neuroblastoms bei 1-5-jährigen Kindern und damit den fehlenden Wert der Screening-Untersuchung für die Verhinderung der Dissemination.

Weitere wissenschaftliche Schwerpunkte von Professor Michaelis sind neben der Krebs-Epidemiologie Studien zu Ursachen von Fehlbildungen, zur Frühdiagnostik und zur Identifizierung von Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, methodisch-biometrische Projekte wie die Weiterentwicklung von statistischen Verfahren in der Medizin, insbesondere im Zusammenhang mit der Durchführung von klinischen Therapiestudien, sowie auf dem Gebiet der Medizinischen Informatik die Weiterentwicklung der elektronischen Datenverarbeitung in der medizinischen Forschung auch in Bezug auf die Datensicherheit in medizinischen Informationssystemen.

Professor Jörg Michaelis ist immer jemand gewesen, der Verantwortung übernommen hat, auch über sein eigenes Fachgebiet hinaus. Zweimal war er Dekan des Fachbereichs Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, von 1984 bis 1986 und von 1999 bis 2001. Seit 1986 ist er im Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer tätig, von 1991 bis 1993 war er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie und seit Dezember 2001 ist er Präsident der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Sein wissenschaftliches Werk wird weitergeführt von Dr. Peter Kaatsch als dem Leiter des Deutschen Kinderkrebsregisters und Frau Professor Dr. Maria Blettner als seiner Nachfolgerin als Direktorin des Mainzer Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik.



Prof. Dr. med. Jörg Michaelis (li.) empfängt den Deutschen Krebspreis am 22.03.2006 aus der Hand des Präsidenten der Deutschen Krebsgesellschaft, Prof. Dr. med. Michael Bamberg, anlässlich des 27. Deutschen Krebskongresses in Berlin.  
Bildnachweis: AVISO gesundheit

Lieber Herr Michaelis, wir freuen uns, dass die Deutsche Krebsgesellschaft Ihnen heute den Deutschen Krebspreis 2006 für den Klinischen Teil verleiht und gratulieren Ihnen herzlich dazu. Wir sehen darin auch eine Auszeichnung für die Pädiatrische Onkologie in Deutschland.

## Deutsche Krebshilfe Preis verliehen

### Leistungen auf den Gebieten Versorgung und Forschung gewürdigt

Bonn (ct) – Die Präsidentin der Deutschen Krebshilfe, Frau Prof. Dr. Dagmar Schipanski, verlieh am 19. Dezember 2005 im Rahmen einer Feierstunde im Alten Rathaus Bonn den Deutsche Krebshilfe Preis 2004, gestiftet von Dr. Wilhelm Hoffmann. Preisträger sind Prof. Dr. Karl Heinrich Welte, Hannover, und Prof. Dr. Jörg Rüdiger Siewert, München.

Prof. Welte erhielt den Preis für seine hervorragenden wissenschaftlichen Arbeiten bei der Klonierung und therapeutischen Anwendung von Wachstumsfaktoren sowie der Erforschung von Blutstammzellen. Prof. Siewert wurde ausgezeichnet für seine richtungweisenden Leistungen zur Verbesserung der interdisziplinären Versorgungsstrukturen in der Onkologie. Die Deutsche Krebshilfe hat den Preis nun zum neunten Mal vergeben. Er ist in diesem Jahr mit jeweils 5.000 Euro dotiert.



## „Auf dem Weg zur Heilung von Leukämien und Lymphomen“

Symposium anlässlich des 80. Geburtstages von Herrn Prof. Dr. med. Günther Schellong

Von Jörg Ritter

Am Samstag, den 21. Januar 2006, fand in Münster ein von über 200 Zuhörern besuchtes wissenschaftliches Symposium „Auf dem Weg zur Heilung von Leukämien und Lymphomen“ anlässlich des 80. Geburtstages des ehemaligen Direktors des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin; Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, statt.

Nach einer musikalischen Einleitung durch Mitglieder des Kinderärztorchesters, dem Herr Schellong seit seiner Gründung angehört, begrüßte sein Nachfolger, der derzeitige Dekan der Medizinischen Fakultät, Herr Jürgens, die Gäste und den Jubilar.

In seiner Laudatio erinnerte Herr Niethammer daran, dass sich Herr Prof. Schellong seit den 70er Jahren intensiv mit der Erforschung und Behandlung bösartiger Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt hat. Während seiner Tätigkeit entwickelte sich die damalige Universitätskinderklinik zu einem der führenden Behandlungszentren für diese Erkrankungen. Über viele Jahre leitete Herr Schellong die bundesweiten Therapieoptimierungsstudien

„Prof. Welte hat mit seinen Arbeiten entscheidend zur Entwicklung der modernen Tumor- und Leukämie-therapie beigetragen“, sagte Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Ulm, in seiner Laudatio auf Prof. Welte. „Die von ihm mit entdeckten Wachstumsfaktoren für Blutzellen werden heute routinemäßig in der Krebstherapie, in der Knochenmarktransplantation und in der Behandlung angeborener Bluterkrankungen eingesetzt. Sie haben darüber hinaus grundlegende Bedeutung für das Verständnis der Leukämieentstehung und die Entwicklung moderner leukämie- und tumorspezifischer Therapiekonzepte“, so Debatin.

Welte, der seit 1997 die Kinderkrebsklinik der Medizinischen Hochschule Hannover leitet, hat rund 250 wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht und insbesondere die Behandlung von Blutkrebs-erkrankungen (Leukämien) bei Kindern vorangebracht. Er ist mit verantwortlich für Therapiestudien, die maßgeblich dazu beigetragen haben, die Hei-

lungschancen bei Krebs im Kindesalter deutlich zu erhöhen. Starben noch vor 30 Jahren drei von vier krebskranken Kindern, so können heute drei von vier Betroffenen geheilt werden.

Auch Prof. Siewert hat Pionierarbeit geleistet. „Rüdiger Siewert ist Wegbereiter der chirurgischen Onkologie und ein Initiator und Promotor der strukturierten, interdisziplinären Krebsdiagnostik und -therapie, und darüber hinaus ein engagierter Verfechter der auf den einzelnen Krebspatienten individuell abgestimmten Behandlungsstrategie“, sagte Prof. Dr. Volker Diehl, lange Jahre Ärztlicher Direktor der 1. Medizinischen Universitätsklinik der Universität zu Köln, in seiner Laudatio auf Prof. Siewert. Diehl war von Januar 2004 bis Juli 2005 kommissarischer Leiter des neuen Nationalen Centers für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg. „Siewerts besonderes Verdienst war die Gründung des Tumor-Therapie-Zentrums am Klinikum rechts der Isar der

für den Morbus Hodgkin und die akute myeloische Leukämie. Für sein großes Engagement für die Behandlung krebskranker Kinder und Jugendlicher, nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Ländern der früheren Sowjetunion und hier besonders in der Ukraine, wurde er 1992 mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

Die Meilensteine in der Behandlung der akuten Leukämien wurden von Herrn Riehm in sehr persönlicher Weise dargestellt. Danach gab Herr Ritter einen Überblick über die derzeitigen Strategien in der Therapie von akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen. Herr Büchner berichtete anschließend über Erreichtes und Mögliches bei akuten myeloischen Leukämien von Erwachsenen.

Im 2. Teil des Symposiums wurden die Meilensteine in der Behandlung der Hodgkin-Lymphome dargestellt. Dabei berichtete Herr Dörffel über die Wege zur erfolgreichen Behandlung und Herr Brämwig über die Balance zwischen Heilung und Spätfolgen der Therapie bei den Hodgkin Lymphomen. Perspektiven der Therapie bei Kindern und Jugendlichen wurden von Herrn Körholz, bei Erwachsenen von Herrn Engert dargestellt. Herr Claviez berichtete über die kurative Therapie des Hodgkin-Rezidivs: Erstmals konnte hier von Herrn Schellong gezeigt werden, dass Spätrezidive – mehr als ein Jahr nach Therapieende – auch ohne Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Retransfusion von eigenen hämatopoetischen Stammzellen eine günstige Prognose haben (DFS 86 %, OS 90 %) [1].



Prof. Dr. med. Günther Schellong,  
Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer,  
Prof. Dr. med. Heribert Jürgens (v.l.n.r.)

In einem persönlichen Schlusswort bedankte sich Herr Schellong bei allen Mitwirkenden des Symposiums und den Zuhörern für die große Wertschätzung des von ihm gegründeten Behandlungszentrums für krebskranke Kinder und Jugendliche.

[1] Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, Böklerink JP, Riepenhausen M, Lüders H, Pötter R, Rühl U für die DAL/GPOH: Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005, 23: 6181

Technischen Universität München“, so Diehl bei der Preisverleihung in Bonn. Mit dem Münchener Modell eines "Integrierten Onkologie-Zentrums" habe Siewert zusammen mit seinen Kollegen eine Entwicklung eingeleitet, die auch der Deutschen Krebshilfe ein großes Anliegen ist: Die Etablierung von "Onkologischen Exzellenzzentren" im Sinne einer optimalen Patientenversorgung.

„Der Deutsche Krebshilfe Preis geht zurück auf eine Erbschaft, welche die Deutsche Krebshilfe vor zehn Jahren erhielt“, sagte Frau Prof. Schipanski in Bonn. Die Erbschaft war verbunden mit der Auflage, den Erlös zinsbringend anzulegen und aus den Erträgen einen jährlichen Preis für herausragende Arbeiten in der Onkologie zu vergeben. Mit der Verleihung des Deutschen Krebshilfe Preises kommt die in Bonn ansässige Organisation somit dem letzten Wunsch der Familie Dr. Wilhelm Hoffmann nach.



## Stammzell-Transplantationszentrum mit Online-Verbindung zur Außenwelt

Von Alfred Forster, J. Winkler, B. Winkler, Matthias Eyrich, Paul-Gerhardt Schlegel

Kinder und Jugendliche, die einer Stammzelltransplantation bedürfen, sind häufig auch über einen längeren Zeitraum isoliert. Diese Phase der Isolation, die vor allem von Jugendlichen als deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität empfunden wird, wurde in der Vergangenheit nur durch Elternbesuche oder aber Telefonkontakte erleichtert.

In dem Pilotprojekt „s.Oliver-Netz“ an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg können Patienten seit der Neueröffnung des Stammzelltherapiezentrum im März 2005 sich selbst aktiv von ihrem Bett aus mit multimedialen Inhalten (PC-Spiele, Lernprogramme) beschäftigen und über das Internet in Austausch mit ihrer Umwelt treten.

Diese Möglichkeit über den Internetzugang am Krankenbett ermöglicht zwei Arten der Verständigung: das indirekte Abrufen von Inhalten. Als zweite, bedeutsamere Kommunikation, der direkte Kontakt und Austausch über das Internet mit Personen auch außerhalb der Klinik. Bei der indirekten Kommunikation stehen das Lesen und Schreiben von E-Mails, das Aufrufen von Internetadressen, der Radio- und Fernsehempfang als Möglichkeiten zur Verfügung. Hoherfreut sind die Patienten, wenn sie erstmals erleben, dass sie sich mit Freunden außerhalb der Klinik in sogenannten Chatforen unterhalten können („Chatten“).

Als zukunftsweisend in Würzburg betrachten wir die Nutzung des Internets auch für die schulische Förderung unserer Patienten. Auf eigenen Schulplattformen im Internet bekommen hier die Jugendlichen die Chance, mit ihrer Klasse und den Lehrern ihrer Heimatschule gemeinsame Schulstunden zu gestalten, sich selbst aktiv einzubringen oder direkte Rückmeldungen zu erfahren. Denkbar ist auch der Austausch mit Gleichbetroffenen aus anderen Klinikschulen. Gefördert und unterstützt wird dieses Projekt von den Lehrern der Würzburger Klinikschule und dem Bayerischen Staatsinstitut für Schulqualität und Bildungsforschung.

Bei der Umsetzung dieses Projektes waren besondere hygienische Anforderungen zu erfüllen. Der Monitor ist ein eigens angefertigter Flachbildschirm, der aus der Flugzeugbauentwicklung stammt und wegen der hohen Hygieneanforderung ohne Staubeintrittsstellen und leicht zu reinigen ist. Die mit einer Folie abgedeckte Funk-Tastatur und die PC-Maus sind von den Patienten direkt im Zimmer zu bedienen. Außerhalb des Patientenzimmers steht im Vorraum der Rechner, zum Beispiel für eigene DVDs.



Tamara (15 Jahre): „Beim Chatten kann ich mich mit meinen Freundinnen treffen“



Stammzell-Transplantationszentrum Würzburg

Die Internetnutzung von Minderjährigen erfordert es, dass die Patienten über Risiken und Gefahren aufgeklärt und eingewiesen werden. Durch den Einsatz von Web-Filtern wird ermöglicht, dass der Zugriff auf nicht-geeignete Seiten (beispielsweise mit Gewalt oder Pornografie) gesperrt bleibt.

Bewährt hat sich, dass die Rechner mit einem Programm jederzeit in den Ursprungszustand zurückversetzt werden können. Ein EDV-versierter Mitarbeiter der Klinik regelt die Vergabe der Zugangsberechtigungen und steht bei Problemen zur Verfügung.

Die EDV-Systemtechnik wurde im Rahmen eines Sozio-Sponsoring Projektes von EDV-Mitarbeitern der Fa. s.Oliver aus Rottendorf und finanziell durch einen privaten Spendenaufruf („Aktion Stammzelltherapiezentrum“) ermöglicht. Die Partnerschaft der Firma „s.Oliver“ umfasst bis heute die Wartung und Pflege der EDV-Systemtechnik. Für diese Unterstützung sind wir sehr dankbar.

Die Planung und Umsetzung dieses Projektes erforderte es auch, dass die EDV-Abteilung des Klinikums von Anfang an mit einbezogen wurde und alle EDV-Mitarbeiter dieses Projekt tatkräftig unterstützt haben. Die Internetnutzung ist im Rahmen dieses Modellprojektes für die Patienten kostenfrei nutzbar.

*Redaktioneller Hinweis: Vergleichbare Projekte gibt es unter anderem auch in den Kinderkliniken in Berlin, Essen, Hannover, Heidelberg und Leipzig. Wichtige, moderierte Angebote für Jugendliche: <http://www.onko-kids.de/>, <http://www.medizity.de/> (Die Red.)*



## Evidenz-basierte GPOH-Empfehlungen zum Umgang mit dauerhaft implantierten zentralvenösen Kathetern in zweiter Auflage verfügbar

Von Arne Simon

Unter der Koordination von Dr. med. Arne Simon, Bonn, hat ein Autorenteam aus Bonn (Carola Hasan, Udo Bode) und Hamburg (Karin Beutel) die GPOH-Empfehlungen zum Umgang mit dauerhaft implantierten zentralvenösen Kathetern neu aufgelegt.

Dabei wurden neben vielen konstruktiven Kommentaren der Anwender zur ersten Auflage (2001) über 200 neue Literaturzitate eingearbeitet. Das praxisnah mit einem Kitteltaschenheft versehene Handbuch wurde um ein Kapitel zur Anwendung von CVAD (*central venous access device*) bei Kindern mit Hämophilie und um ein Kapitel zu speziellen Problemen bei heimparentaler Ernährung erweitert.

Die GPOH-Empfehlung wird inzwischen deutschlandweit als Referenz für den Evidenz-basierten Umgang mit CVAD angesehen. Der Koordinator ist berufenes Mitglied der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut, Berlin, in der auch die besonderen Aspekte der Infektionsprävention bei Immunsupprimierten von einer eigenen Arbeitsgruppe thematisiert werden.

Die neue Auflage (mit Kitteltaschenbuch) kann bei der Kinderkrebsstiftung unter der Rubrik Informationsmaterial gegen eine Spende von 10 Euro bestellt werden.

*Bibliografische Angaben: Simon A, Beutel K, Hasan C, Bode U: Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der Pädiatrie. 2., erw. Auflage, Bonn 2005*

## Lebertumorstudie HB99

Von Dietrich von Schweinitz

In den letzten zwei Jahren hat sich im Vergleich zu den Ergebnissen der SIOPEL-Lebertumorstudien (SIOPEL) gezeigt, dass einige Änderungen der deutschen Strategie in der Behandlung des Hepatoblastoms (HB) und des hepatocellulären Karzinoms (HCC) sinnvoll sind. Diese wurden von der Studienkommission am 19.11.2005 beschlossen und vom Vorstand der GPOH am 30.03.06 zustimmend zur Kenntnis genommen:

- Die Standard-Risiko (SR)-HB werden mit der Dreifachkombination Ifosfamid, Cisplatin und Doxorubicin (IPA) offensichtlich übertherapiert, da in den Studien SIOPEL-2 und SIOPEL-3 die SR-HB mit Cisplatin-Monotherapie zwar ein geringgradig schlechteres Ansprechen zeigen, aber gleichwohl das gleiche tumorfreie Langzeitüberleben von 90 % wie die HB99-Patienten aufweisen. Der SR-HB-Arm der Studie HB99 wird daher zum Jahresende 2006 eingestellt und die Kliniken werden gebeten, SR-HB-Patienten in die dann neu gestartete Studie SIOPEL-6 einzubringen.

- Die Ergebnisse der HB99-Studie bei HR-HB sind gleich gut wie in den SIOPEL Studien, bei nicht erhöhter Toxizität. Deshalb soll dieser HB99-Studienarm fortgeführt werden, bis die laufende Studie SIOPEL-4 in etwa zwei Jahren beendet ist. Dann kann die weitere Kooperation mit der SIOPEL-Gruppe bei den HR-HB geplant werden.

- Die Ergebnisse der HB99-Studie vor allem bei nicht resektablen HCC sind weiterhin schlecht. Die eingesetzte Chemotherapie mit Carboplatin/VP16 und alternativ Topotecan/Doxorubicin zeigte keine Wirkung. Deshalb wird auch der HCC-Studienarm nicht fortgeführt. Neue HCC-Patienten sollen in die vor einigen Monaten gestartete Studie SIOPEL-5 eingebracht werden.

- Die Betreuung der Kliniken durch unser klinisches Referenzzentrum an der Kinderchirurgischen Klinik der LMU wird wie bisher in vollem Umfang gewährleistet. Ebenso soll die Referenzpathologie über das Kindertumorregister in Kiel und die zentrale Materialsammlung im Rahmen des KPOH-Projektes Embryonale Tumoren wie bisher weiter laufen. Dies gilt natürlich auch für die Meldung und Erhebung der Basisdaten beim DKKR in Mainz.

Nähere Einzelheiten werden auf der wissenschaftlichen Halbjahrestagung der GPOH am 19.05.2006 vorgestellt, und das Konzept wird während der Mitgliederversammlung der GPOH zur Abstimmung gebracht.



# Cooperative Osteosarkomstudiengruppe COSS

Von Stefan Bielack, Dorothe Carrle und Matthias Kevric

## EURAMOS 1

Seit gut einem Jahr rekrutiert die EURAMOS 1-Studie erfolgreich Patienten mit Osteosarkomen. In EURAMOS 1, der ersten European and American Osteosarcoma Study, haben sich vier der weltweiten führenden multizentrischen Osteosarkomgruppen zusammengeschlossen. Neben COSS sind dies die COG (Children's Oncology Group), die EOI (European Osteosarcoma Intergroup) und die SSG (Scandinavian Sarcoma Group).

Hauptziele dieser prospektiven randomisierten Studie sind zum einen die Prüfung eine postoperativen „Salvage“-Therapie bei Patienten mit schlechtem Tumoransprechen, zum anderen die Prüfung der Wirksamkeit von pegyliertem Interferon  $\alpha$ -2b bei gutem Tumoransprechen.

EURAMOS 1 wird dankenswerterweise von der Deutschen Krebshilfe gefördert, wenn auch längst nicht in dem für „Arzneimittelstudien“ derzeit erforderlichen Umfang. Erfreulicherweise gelang es unter Federführung der COSS-Gruppe im Rahmen der Ausschreibung „Pan-European Clinical Trials – ECT“ der Europäischen Science Foundation ESF jedoch, zusätzliche Mittel für den europäischen Anteil der Studie, speziell auch für Qualitätssicherungsmaßnahmen nach GCP, einzuwerben. Infolge dessen wird EURAMOS 1 auch vom deutschen ESF-Mitglied, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, gefördert.

Obwohl EURAMOS 1 noch unter das alte AMG fällt, gelten für EURAMOS 1, unter anderem bedingt durch Auflagen der Förderer, viele der mit der EU-Direktive 2001/20/EG und ICH-GCP E6 verbundenen Verpflichtungen. Die COSS-Studienleitung hat dennoch versucht, den für alle Beteiligten resultierenden personellen, strukturellen und finanziellen Mehraufwand überschaubar zu halten.

Das offizielle Kickoff-Meeting für die COSS-Gruppe fand am 16. Februar 2005 in Münster statt. Mittlerweile ist EURAMOS 1, allen Widrigkeiten der aktuellen Studien-Gesetzgebung zum Trotz, in zwölf Ländern Europas und Nordamerikas (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Großbritannien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Schweden, Schweiz, Ungarn und USA) sowie an einzelnen Kliniken in Australien aktiv.

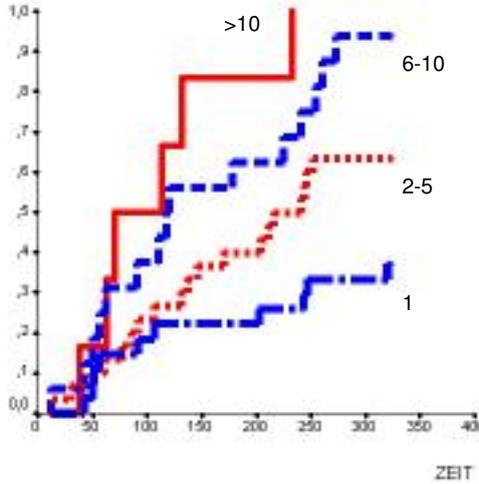


Abbildung 1: EURAMOS 1-Aktivierung in Deutschland bezogen auf Rekrutierungszahlen der Vorstudie COSS-96

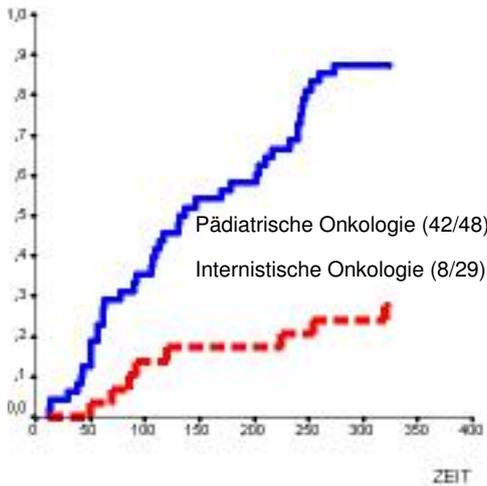


Abbildung 2: Aktivierung von EURAMOS 1 in deutschen Teilnehmerkliniken der COSS-96 Kernstudie: Vergleich Pädiatrische vs. Internistische Onkologie

Im Bereich der COSS-Gruppe ist es bisher in Deutschland und der Schweiz (nationaler Koordinator Thomas Kühne, Basel) gelungen, die Studie zu aktivieren und Patienten zu rekrutieren. Leider können hier bisher nur pädiatrische Patienten aufgenommen werden, da die Schweizer Probandenversicherung für Erwachsene nicht gilt. In Ungarn (nationale Koordinatorin Z. Papai, Budapest) konnten im April 2006 die letzten regulatorischen Hürden genommen werden. Die österreichische Teilnahme steht aus; sie ist von der Klärung der Sponsorenverantwortung abhängig.

Die Rekrutierungs- und Randomisierungszahlen der beteiligten Studiengruppen sind in der Tabelle (Seite 9) zusammengestellt. Der studienweit erste Patient wurde am 14. April 2005 in Deutschland rekrutiert. Zwischenzeitlich waren - von einer Ausnahme abgesehen - alle größeren kideronkologischen Zentren in Deutschland in der Lage, EURAMOS 1 zu aktivieren.

In der Abbildung 1 ist die Aktivierung der EURAMOS 1 Studie in Deutschland in Abhängigkeit von der Zentrumsgröße dargestellt, wobei für diese Größe die Rekrutierungszahlen der Vorgängerstudie COSS-96 zugrunde gelegt wurden. Hierbei zeigt sich, dass EURAMOS 1 von praktisch allen Zentren aktiviert wurde, die mehr als fünf Studienpatienten in die „Kernstudie“ COSS-96 eingebracht hatten und von denen daher auch hohe Rekrutierungsraten für die laufende Studie zu erwarten sind.

Dagegen hat nur ein wesentlich geringer Prozentsatz der Kliniken mit bislang schon niedrigen Patientenzahlen die Mühe auf sich genommen, EURAMOS 1 zu aktivieren. Deutliche Unterschiede im Aktivierungsverhalten ergeben sich auch zwischen pädiatrisch- und internistisch-onkologischen Institutionen (Abbildung 2): Während der überwiegende Anteil der Kinderonkologien die Studie aktivierte, haben dies bisher nur wenige Internistische Onkologien getan.



Abbildung 3: Trainingskurs „Pan-European Clinical Trials under current EU Regulations“ am 02.-03.12.2005 in Stuttgart

### Trainingskurs „Pan-European Clinical Trials under current EU Regulations“

Angesichts des Informationsbedarfes im Zusammenhang mit den umfassenden Neuerungen der gesetzlichen Rahmenbedingungen wurde COSS mit der Durchführung des Trainingskurses „Pan-European Clinical Trials under current EU Regulations“ initiativ und lud am 2. und 3. Dezember 2005 nach Stuttgart ein. Dank finanzieller Unterstützung durch das ECT-Programm konnten Reise- und Übernachtungskosten der Teilnehmer und Referenten übernommen werden. Ein aus 126 Ärzten, Dokumentationsfachkräften und Studienschwestern bestehendes internationales Fachpublikum aus acht Ländern nahm das Angebot wahr, sich mit den theoretischen Gegebenheiten und praktischen Konsequenzen GCP (Good Clinical Practice)-konformer Studien auseinanderzusetzen (Foto). Ein reichhaltiges Programm, gefüllt mit Plenarvorträgen, Workshops und einem Netzwerk-fördernden Abendprogramm bildete eine wichtige Plattform zur Wissensvermittlung und für einen Ideenaustausch.

Studiengruppe	Land	Zentren rekrutierend	Patienten rekrutiert	Behandlung randomisiert
COSS	Deutschland Schweiz	34	59	22
SSG	Norwegen Schweden	6	13	6
EOI	Belgien Großbritannien Niederlande	14	35	11
COG	USA Australien	22	27	2

Rekrutierungs- und Randomisierungszahlen der EURAMOS 1-Studie, Stand 31.03.2006

### COSS-Studienzentrale in Stuttgart

Inmitten dieser Aktivitäten und ohne diese zu beeinträchtigen, vollzog sich im Oktober 2005 der Umzug der Studienzentrale von Münster nach Stuttgart, wo die COSS-Studienzentrale am Olgahospital ihren neuen Sitz hat. Dort finden Sie, wie gewohnt, Herrn Matthias Kevric in der Studiendokumentation. Als neue Studienärztin und Nachfolgerin von Frau Dr. J. Potratz steht Ihnen Frau Dr. med. D. Carrle als Ansprechpartnerin zur Verfügung.

### Einladung zur Sitzung der Sarkomgruppen der GPOH am 01.-02.12.2006 in Stuttgart:

Gemeinsam mit EURO-E.W.I.N.G. und CWS laden wir herzlich nach Stuttgart zur Sarkomstudien-sitzung am 01. und 02.12.2006 ein. Neben Ergebnissen aus den abgeschlossenen Studien, Informationen aus laufenden Studien und Projekten, Berichten internationaler Partnergruppen sowie einer hoffentlich spannenden, gemeinsamen Podiumssitzung zu Überlebensfragen der klinischen kideronkologischen Forschung in Zeiten zunehmender Über- und Fehlreglementierung wird auch der gesellige Aspekt nicht zu kurz kommen.

COSS-Studienzentrale Olgahospital Bis-marckstr. 8, 70176 Stuttgart, E-Mail [coss@olgahospital-stuttgart.de](mailto:coss@olgahospital-stuttgart.de), Telefon +49 (711) 992 - 3881



# NHL-Studie schließt sich Tumor-Box für Materialversand an

Von Birgit Burkhardt und Alfred Reiter

Nach Absprache mit Herrn Prof. Dr. med. Berthold, dem Koordinator des Kompetenznetz-Projektes "Tumorbox", soll zukünftig der Versand von schockgefrorenem NHL-Biopsie-Material mit der Tumorbox erfolgen. Ziel ist damit zum Einen, den Materialversand für die einsendenden Kliniken zu vereinfachen und zum Anderen, das verfügbare Material durch geeignete Asservierung und Verteilung noch besser zur Diagnosesicherung und für Begleitforschungsprojekte nutzbar zu machen. Im Folgenden möchten wir den neuen Stand des Materialversands für NHL zusammenfassen.

## Initialer Materialversand

Die Diagnose eines Non-Hodgkin Lymphoms kann prinzipiell auf zwei Wegen gesichert werden:

- Wenn der Patient Ergüsse oder/ und einen signifikanten Knochenmarkbefall (>20 % Lymphomzellen) aufweist (Konstellation I), soll die Diagnose durch zytomorphologische (Gießen) und immunologische Untersuchungen (Prof. Ludwig, Berlin) gesichert werden.
- Bei Patienten ohne maligne Ergüsse bzw. ohne signifikanten Knochenmarkbefall (Konstellation II) erfolgt die Diagnosesicherung durch Biopsie mit histologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung durch Pathologie und Referenzpathologie.

Für die beiden Konstellationen ergeben sich durch die unterschiedlichen Untersuchungstechniken auch Unterschiede beim Versand des Materials. In der folgenden Übersicht ist der Materialversand für beide Konstellationen zusammengefasst.

Konstellation I		Konstellation II		zusätzlich alle NHL vor Therapiebeginn		
Erguss und/oder befallenes KM		Lymphom-Biopsie Aufarbeitung des Tumor-Materials gemäss der „Kurzanleitung zur Materialasservierung“ in der Tumorbox		Knochenmark	Blut	Liquor
Erguss mind. 10 ml in Medium	Erguss mind. 10 ml mit Heparin	Anteile der Biopsie schockgefroren	Anteile der Biopsie in Formalin	10 ml EDTA 10 ml Heparin	15 ml EDTA	
befallenes KM mind. 5 ml mit Heparin	befallenes KM mind. 5 ml mit Heparin	+	+	+	+	
10 Zytospins bzw. KM-Ausstriche	2 Zytospins bzw. KM-Ausstriche	10 Tumortupfpräparate		10 Ausstriche	10 Ausstriche	3 Zytospins
Versand bei Lufttemp. mit Post-Express oder Kurier an das NHL-Labor in Gießen	Versand bei Lufttemp. mit Post-Express oder Kurier an das Labor von Herrn Prof. Dr. Ludwig (Berlin)	Versand auf Trockeneis in Tumorbox an das NHL-Labor in Gießen	Weiterleitung an Pathologie Referenzpathologie	Versand bei Lufttemperatur mit Post-Express oder Kurier an das NHL-Labor in Gießen		

Von allen NHL-Patienten soll zusätzlich initiales (vor Therapiebeginn abgenommenes) Knochenmark, Blut und Zytospinpräparate der initialen Liquorpunktion mit Post-Express oder Kurier für die Mitbeurteilung von Knochenmark, Liquor, an das MRD-Projekt bei ALCL und für die Zellbank an das NHL-Labor in Gießen geschickt werden.

Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen zum initialen Materialversand haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Konstellation II Tumorbiopsie: kein Materialversand an Herrn Prof. Dr. med. Ludwig/Berlin für Immunologie (FACS)
- Konstellation II Tumorbiopsie: Versand von schockgefrorenem Tumor mit der Tumor-Box an das NHL-Labor in Gießen
- Konstellation II Tumorbiopsie: kein Materialversand in Medium; nur schockgefrorenes Material nach Gießen schicken

## Materialversand im Verlauf

Im Rahmen der NHL-BFM-Studien ist bei folgenden Patienten im Verlauf Materialversand an das NHL-Labor in Gießen vorgesehen:

- ALCL-Frontline: für MRD Versand von je 5 ml Blut und KM (EDTA) an Tag 6, vor dem 2. Kurs, vor dem 6. Kurs; Versand per Post-Express oder Kurier bei Lufttemperatur
- ALCL-Relapse: Versand von Blut und KM (EDTA) gemäß Protokoll Seite 25
- Alle NHL: nur bei initialem KM- oder ZNS-Befall Versand von KM-Ausstrichen oder Liquor-Zytospinpräparaten gemäß den Angaben in den Therapieprotokollen; Versand per Post bei Lufttemperatur

In Kürze werden die überarbeiteten und vereinfachten Einsendescheine und eine Kurzfassung der Anleitung zum Materialversand bei NHL per Post zugesandt.

# Amendments zur Studie HIT 2000

Von Stefan Rutkowski

Am 19.11.2005 wurden von der Studienkommission HIT 2000 für intrakranielle Medulloblastome, supratentorielle PNET und Ependymome zu verschiedenen Therapiegruppen die Amendments 5 bis 12 beschlossen. Für einige Therapiegruppen erfolgte eine Verlängerung in unveränderter Form. Bei anderen Therapiegruppen wurden Stratifizierungskriterien oder einzelne Therapieelemente modifiziert.

Der Randomisierungszweig HIT-SIOP PNET4 wird bis zum Erreichen der angestrebten Zahl randomisierter Patienten unter Berücksichtigung von Amendment 6 in unveränderter Form verlängert. Die Amendments für die übrigen einarmigen Therapiegruppen gelten einheitlich vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2007. Dies trägt bestmöglich zur Übersichtlichkeit der Therapiegruppen bei und fördert so für die teilnehmenden Kliniken die korrekte Zuordnung der Patienten in die jeweiligen Therapiegruppen.

Das hinsichtlich der Amendments überarbeitete Studienprotokoll HIT 2000 in der Version vom 05.12.2005 wurde den teilnehmenden Kliniken als PDF-Datei zugeschickt. Vorherige Protokollversionen haben keine Gültigkeit mehr. Im Folgenden wird nur auf Amendments eingegangen, die mit Modifikationen der Stratifizierung oder Therapie verbunden sind.

## Amendment 6: HIT-SIOP PNET4

Patienten mit dem histologischen Subtyp eines großzellig-anaplastischen Medulloblastoms und zentraler neuropathologischer Referenzbeurteilung werden von dem Randomisierungszweig HIT 2000-AB4 (HIT-SIOP PNET4) ausgeschlossen.

Anmerkung: Bei Verdacht auf ein großzellig-anaplastisches Medulloblastom ist frühzeitig eine Referenzhistologie zu veranlassen.

## Amendment 7: HIT 2000-BIS4

Kinder im Alter unter 4 Jahren mit klassischem Medulloblastom ohne Metastasierung erhalten nach 3 Zyklen SKK-Chemotherapie eine konventionell fraktionierte lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Die bisher vorgesehenen Zyklen 4 und 5 der Chemotherapie entfallen. Bei kompletter Remission erfolgt keine weitere Therapie.

Kinder unter 4 Jahren mit desmoplastischem Medulloblastom ohne Metastasierung (M0) erhalten unverändert 5 Zyklen SKK-Chemotherapie ohne Bestrahlung, wenn nach dem 3. Chemotherapiezyklus eine Remission besteht. Anmerkung: Referenzhistologie erforderlich.



## Therapiegruppen HIT 2000 (mit Amendments ab 1.1.06)

Histo	M	J	Bis 31.12.05	Amendments ab 1.1.2006
MB	M0	<4	HIT-2000-BIS4 5 x SKK	- Desmoplastische MB: 5 x SKK (unverändert) - Klassische MB: 3 x SKK + fokale konf. RT
		4- 21	HIT-2000-AB4 (PNET 4) HFRT/red, RT, Erh.-CT Randomisierung	Verlängerung (bis zum Erreichen der vorgesehenen Zahl randomisierter Patienten)
	M1	<4	MET-HIT 2000-BIS4 Carbo/Eto, HDCT (RT)	Intensivierte Induktionstherapie (3 Blöcke), danach unverändert HDCT (RT)
	M4	4- 21	MET-HIT 2000-AB4 2xSKK, RT, CT/HDCT	Verlängerung:
st- PNET	M0*	<4	P-HIT 2000-BIS4 Carbo/Eto, HDCT, RT	Verlängerung (wie Amendment von 11/04)
	M1	4- 21	P-HIT 2000-AB4 SKK, RT, CT (HDCT)	Verlängerung (wie Amendment von 11/04)
	M4*			
EP	M0*	<4	E-HIT 2000-BIS4 5 x SKK*, SL, lok. RT	Modifikation für post-OP Resttumor (R+): R+: 2 x EII/EIV vor RT, 3 x EII/EIV nach RT
		4- 21	E-HIT 2000-AB4 HFRT, SL, 5 x SKK	R0: Verlängerung RT unverändert ab 18 Monaten

Alle Therapiearme: + biologische Begleitstudien (prospektive Evaluation bzw. weitere Untersuchung potentieller prognostischer Marker)

# M0-M4: Behandlung wie MET-HIT 2000-AB4 miter-BIS4 (Amendment 11/04), \$ M1-M4: Behandlung wie MET-HIT 2000-AB4 miter-BIS4

### Amendment 9: MET-HIT 2000-BIS4

Kinder unter 4 Jahren mit metastasiertem Medulloblastom erhalten 3 Blöcke einer modifizierten intensiven Induktionstherapie mit Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid, sowie Methotrexat intravenös und intraventriculär. Die bisher vorgesehene Induktionstherapie (Carboplatin/Etoposid als 96-Stunden-Infusionen) entfällt. Die Kriterien für die anschließende HDCT und ASCT bleiben unverändert bestehen. Für die nachfolgende Bestrahlung bestehen je nach histologischem Subtyp (klassisches vs. desmoplastisches MB) gesonderte Kriterien zur Bestrahlung.

Anmerkung: Für die intensivierete Induktionstherapie ist eine besonders sorgfältige Überwachung möglicher Nebenwirkungen erforderlich. Ein Rundschreiben mit entsprechenden Hinweisen zum Toxizitätsmonitoring für diesen Therapiearm wurde den teilnehmenden Kliniken im April 2006 zugeschickt.

### Amendment 11: E-HIT 2000

Für Kinder und junge Erwachsene mit Ependymom ohne Metastasierung erfolgt die Stratifizierung nach dem Vorhandensein eines postoperativen Resttumors.

#### a) Mit postoperativem Resttumor: E-HIT 2000-R

Kinder und junge Erwachsene (Alter 0-21 Jahre) mit Ependymom WHO Grad II oder WHO Grad III und nachgewiesenem makroskopischem postoperativem Resttumor erhalten vor Bestrahlung 4 Blöcke einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid/Vincristin und Carboplatin/Etoposid (Elemente EIIS und EIVS aus HIT-SKK) im Abstand von je 3 Wochen im Wechsel. Danach erhalten Kinder ab 4 Jahren unverändert eine hyperfraktionierte lokale Bestrahlung (entsprechend E-HIT 2000-AB4) und Kinder zwischen 18 Monaten und 4 Jahren eine konventionell fraktionierte lokale Bestrahlung (entsprechend E-HIT 2000-BIS4). Für Kinder, die nach neoadjuvanten Chemotherapie noch nicht 18 Monate alt sind, gelten eigene Therapieempfehlungen (siehe Protokoll). Die Gabe einer Erhaltungschemotherapie richtet sich nach dem Ansprechen auf die postoperative Chemotherapie und nach dem Remissionsstatus (siehe Protokoll).

Anmerkung: Zur Stratifizierung nach postoperativem Resttumor ist eine frühzeitige neuroradiologische Referenz-Befundung erforderlich.

#### b) Ohne postoperativen Resttumor: E-HIT 2000

Für Kinder und junge Erwachsene ohne postoperativen Resttumor erfolgt die Therapie in Abhängigkeit von Alter und histologischem Grading (WHO Grad II oder WHO Grad III) unverändert gemäß der Therapiearme E-HIT 2000.

### Amendment 12: Biologische Begleitstudien (alle Therapiearme von HIT 2000)

Es erfolgt eine Intensivierung der biologischen Begleitstudien. Ziel ist die Identifizierung prognostisch relevanter Marker für den Einsatz in künftigen Folgestudien mit verbesserter Stratifizierung und risikoadaptierter Therapie. Biologische Marker, für die bereits Erkenntnisse zur prognostischen Relevanz vorliegen und für die eine standardisierte Untersuchungsmethodik verfügbar ist, werden im Rahmen der laufenden Studie ab dem 01.01.2006 prospektiv evaluiert. Relevante biologische Marker, für die noch keine standardisierten Untersuchungstechniken verfügbar sind, werden hinsichtlich ihrer Eignung weiter untersucht.

Anmerkung: Für Versand und Lagerung werden die im Kompetenznetz der GPOH etablierten Tumorboxen und die zentrale Gewebebank für Hirntumoren in Bonn genutzt. Um neben Formalinblöcken (Rücklauf HIT 2000 derzeit ca. 90 %) auch unfixiertes Frischmaterial (derzeit <20 %) zu erhalten, wird jede teilnehmende Klinik um Nennung einer für den Materialversand zuständigen Person (mit Vertreter) gebeten, die von den Studienzentralen angesprochen werden kann. In jeder Klinik soll mit den Pathologen und Neurochirurgen eine Absprache zur Regelung des Materialversandes getroffen werden, die die lokalen Gegebenheiten berücksichtigt (siehe Rundschreiben vom Januar 2006).

Eine ausführliche Version aller Amendments mit den jeweiligen Begründungen kann bei der Studienzentrale HIT 2000 angefordert werden.

Dr. med. Stefan Rutkowski, Studienleiter HIT 2000, Universitätskinderklinik Würzburg



# Tätigkeit des Studien- und Referenzzentrums für Strahlentherapie der GPOH und der Studie HIT 2000

Von Rolf-Dieter Kortmann und Sabine Klagges

Im Folgenden fassen wir die Ergebnisse der HIT 2000-Studie für den Bereich der Strahlentherapie zusammen, geben einen Überblick über die Qualitätskontrolle innerhalb der Strahlentherapie und stellen die Abläufe im Referenzzentrum für Strahlentherapie dar.

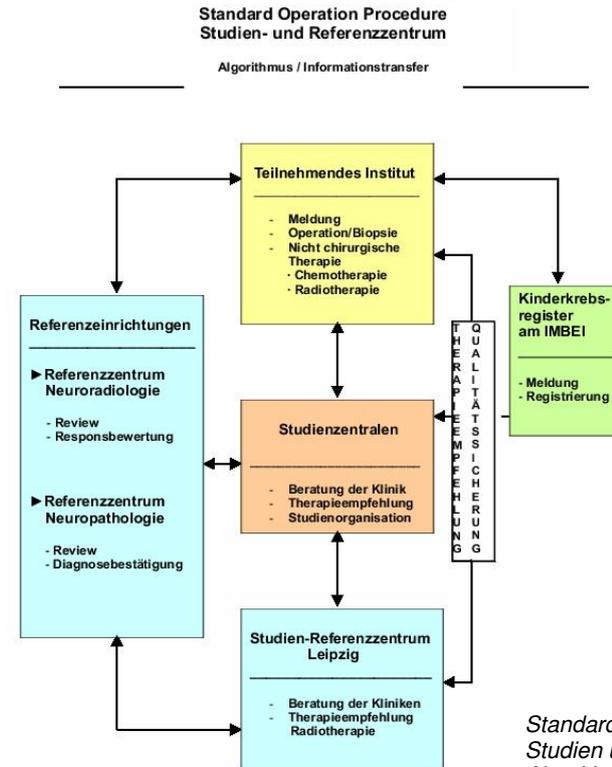
Die strahlentherapeutischen Richtlinien des überarbeiteten HIT 2000-Studienprotokolls wurden entwickelt, um die Tumorkontrolle zu erhöhen und die Effekte gegenüber Normalgewebe zu senken. Um dieses Ziel bei metastatischer Erkrankung (M2/3) zu erreichen, werden unterschiedliche maximal tolerierbare Dosierungen bei der hyperfraktionierten Strahlentherapie verwendet.

Es ist beabsichtigt, die Bestrahlung in allen beteiligten Zentren auf hohem Qualitätsniveau durchzuführen. Hierdurch wird die größtmögliche Chance auf Heilung genutzt, und gleichzeitig wird das Nebenwirkungsrisiko der Behandlung weitgehend reduziert. Wir erwarten, dass diese Konzepte ein niedrigeres Spätfolgenprofil zeigen werden. Grundsätzlich entsprechen die strahlentherapeutischen Strategien denen der HIT 2000-Studie und nutzen die neuesten technischen Entwicklungen. Zukunftsorientierte Bestrahlungstechniken auf hohem Qualitätsniveau können im Rahmen multizentrischer Studien nur in enger Betreuung durch das Referenzzentrum Strahlentherapie durchgeführt werden.

## Qualitätskontrolle Radiotherapie

Der Dokumentationsanteil liegt bei 86 %. Die folgenden Daten wurden zeitnah erfasst:

- Dosisbelastungen in den Risikoorganen
- Compliance mit der Fraktionierung
- Zeitlicher Abstand Operation zur Strahlentherapie
- Compliance mit der Bestrahlungsdauer



Standard Operation Procedure Studien und Referenzzentrum: Algorithmus / Informationstransfer

Für den einzelnen Patienten wird nach dessen Meldung eine individualisierte strahlentherapeutische Standard-Therapieempfehlung erstellt, wenn die erforderlichen Daten (Histologie, Liquorzytologie, Metastasierungsstatus, Vorhandensein eines postoperativen Resttumors, Referenzbefunde, gegebenenfalls Randomisierungsbescheid) vorliegen. Diese Informationen gehen aus dem Ersterhebungsbogen an die Studienzentrale in Würzburg hervor.

Die Therapieempfehlung wird, wenn der Therapiebeginn mit Chemotherapie erfolgt, zunächst dem behandelnden Pädiatrischen Onkologen, im weiteren Verlauf (vor dem eigentlichen Beginn der Strahlentherapie) dann in aktualisierter Form dem Strahlentherapeuten zugesandt; im anderen Fall geht die Therapieempfehlung zusammen mit einem Satz der Dokumentationsbögen zur Strahlentherapie direkt dem Strahlentherapeuten zu. In jedem Schreiben ist das Angebot einer Einzelfallberatung enthalten sowie die Bitte an die Pädiatrischen Onkologen, den Termin der anstehenden Strahlentherapie bekannt zu geben, wenn diese erst nach vorgeschalteter Chemotherapie erfolgt.

Bei Anfrage einer individuellen Therapieempfehlung sichten wir die therapie relevanten Daten und die bildgebende Diagnostik sowie die Referenzbefunde und gegebenenfalls die strahlentherapeutischen Planungsunterlagen und senden unsere Therapieempfehlung in schriftlicher Form an die behandelnde Klinik.

Bei Erhalt der strahlentherapeutischen Dokumentationsbögen nach abgeschlossener Strahlentherapie erfolgt im Studien- und Referenzzentrum eine Plausibilitätskontrolle der Daten und, im Fall von fehlenden oder nicht plausiblen Angaben, die aktive schriftliche und/ oder telefonische Nachfrage - wenn notwendig, auch mehrfach.

Seit dem 18.12.2004 arbeitet das Referenzzentrum für Strahlentherapie in Leipzig.



## Tagung des Behandlungsnetzwerks HIT in Würzburg

Das bundesweite Behandlungsnetzwerk HIT, gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit 900.000 Euro pro Jahr, tagte am 24. und 25. März in Würzburg. Im HIT-Netzwerk sind die Therapiestudien HIT 2000, HIT-REZ, HIT-GBM, SIOP-LGG, SIOP-CNS-GCT-96, SIOP-CPT 2000 und KRANIOPHARYNGEOM 2000 mit den studienübergreifenden Referenzzentren für Neuropathologie (Bonn), Neuroradiologie (Würzburg), Liquordiagnostik (Würzburg), Strahlentherapie (Leipzig) und Biometrie (IMBEI Mainz) verbunden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche stellt einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien dar und bildet somit die Grundlage für weitere Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Im Programm für Patienten und Angehörige gab es in Workshops zu den einzelnen Hirntumorentitäten Gelegenheit, mit den Studienleitern auch individuelle Probleme zu besprechen – ein Angebot, das von den Eltern hirntumorkrankter Kinder besonders geschätzt wurde. Außerdem standen Vorträge über Möglichkeiten und Grenzen der Neurochirurgie, Anwendungshäufigkeit und Stellenwert komplementärer Behandlungsmethoden, das gesamte Spektrum der Spätfolgen sowie fertilitätserhaltende Maßnahmen bei einer Krebserkrankung im Mittelpunkt. Abschließend bestand in sechs parallelen Workshops und Gesprächsgruppen, die sich mit verschiedenen Aspekten der Krankheitsbewältigung und Reintegration beschäftigten, die Möglichkeit zum Informationsaustausch in kleineren Gruppen.

Eine Fortsetzung der Tagung, die in dieser Form nun schon zum dritten Mal von der Deutschen Kinderkrebsstiftung veranstaltet wurde, wünschen sich auch die Familien: „Ich konnte viel Kraft und Zuversicht tanken. Unserer Tochter hat es viel Freude bereitet, Gleichbetroffene kennen zu lernen, mit denen sie ein herzliches Verhältnis aufbauen konnte. Wir freuen uns auf die nächste Tagung.“

Die nächste HIT-Tagung wird voraussichtlich im Herbst 2007 in Bonn stattfinden. Die Planung und Durchführung der diesjährigen Tagung wurde von der Elterninitiative Leukämie- und tumorkrankter Kinder Würzburg e. V. maßgeblich unterstützt.



Das Tagungskonzept der Deutschen Kinderkrebsstiftung, eine Kombination von Experten- und Patientenprogramm, ist auf breite Resonanz gestoßen. Rund 450 Teilnehmer kamen nach Würzburg: Ärzte und Wissenschaftler aus den Bereichen der Kinderonkologie, Neurochirurgie, Strahlentherapie und anderer Disziplinen, Psychoonkologen, Pflegekräfte, jugendliche Patienten und mehr als 200 Eltern betroffener Kinder.

Im wissenschaftlichen Programm fanden zu Beginn Fortbildungen zu den Themen Audiometrie im Kindesalter, Hochdosis-Chemotherapie, Experimentelle Therapieansätze und AMG-Novelle statt. Studienübergreifende Maßnahmen zur Qualitätssicherung in den Bereichen Neuroradiologie, Neuropathologie und Tumorbanking, Liquordiagnostik und Strahlentherapie standen im Mittelpunkt des nächsten Vortragsblocks. Anschließend wurden relevante Aspekte aus den einzelnen Therapieoptimierungsstudien mit den Vertretern der teilnehmenden Kliniken diskutiert.

Rehabilitation, Nachsorge, Lebensqualität und Palliativmedizin waren Schwerpunktthemen des gemeinsamen Tagungsprogramms für alle Teilnehmer. Im Bereich der Rehabilitation sind Verbesserungen erreichbar, wenn die Maßnahmen so früh wie möglich einsetzen, idealerweise schon während der onkologischen Therapie. Renate Heymans von der Deutschen Kinderkrebsstiftung: „Wichtig ist uns, dass verbindliche strukturierte Nachsorgeempfehlungen im Sinne einer vertikalen Vernetzung allen beteiligten Ärzten sowie den Patienten zugänglich gemacht werden.“

„Die Diskussion mit den Betroffenen brachte uns Ärzten wichtige Impulse, die auf unsere Arbeit nachhaltig wirken wird“, resümierte Oberarzt Dr. med. Stefan Rutkowski, Kinderonkologe an der Universitätsklinik Würzburg und einer der wissenschaftlichen Leiter der Tagung.

*Teilnehmer der dritten Tagung des Behandlungsnetzwerks HIT in Würzburg*

*Würzburg/Bonn, 29.03.2006 – Dr. med. Stephan Rutkowski, Universitätskinderklinik Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, und Renate Heymans, Deutsche Kinderkrebsstiftung, Adenauerallee 134, 53113 Bonn*



## CPT-SIOP-2000-Study

### Ein update und weitere Pläne

Von Brigitte Wrede und Johannes Wolff

Die CPT-SIOP-2000 Studie ist eine internationale, randomisierte Studie für Kinder und Erwachsene mit Plexus choroidei-Tumoren (*Choroid Plexus Tumours, CPT*). Die Patienten mit *Choroid Plexus Carcinomas (CPC)* und partiell resezierten atypischen Plexus-Papillomen (APP) werden in dieser Studie zu einer Carboplatin- oder Cyclophosphamid-basierten Chemotherapie randomisiert, und alle Patienten, die älter als 3 Jahre sind, erhalten zusätzlich eine Strahlentherapie. Patienten mit *Choroid Plexus Papillomas (CPP)* werden primär beobachtet.

Im September 2005 fand in Vancouver, im Rahmen des 37. SIOP-Kongresses, die internationale Kommissionssitzung der CPT-SIOP-2000 Studie statt. 32 Ärzte aus 18 Nationen nahmen an dem interdisziplinären Treffen teil, um über die ersten Zwischenergebnisse der Studie, neue Entwicklungen in der Molekularbiologie und Behandlungsmöglichkeiten bei Rezidiv eines *Choroid Plexus Tumours* zu sprechen. Darüber wird im Folgenden berichtet.

Bei jährlich steigenden Meldezahlen konnten seit 2000 insgesamt 74 Patienten (26 CPP, 18 APP, 30 CPC) aus 15 Ländern in die Studie aufgenommen werden. Die vorläufigen Ergebnisse waren ermutigend, mit keinem Todesfall in der Gruppe der APP und CPP und einer kumulativen 2-Jahres-Überlebensrate von 60 % in der Gruppe der CPC. Eine komplette Remission wiesen zwei Patienten im frühen Ansprechen und weitere 6 Patienten zu Ende der Therapie auf. Die Strahlentherapie verbesserte das Überleben der Patienten mit CPC signifikant. Die Patientenzahlen sind jedoch noch nicht ausreichend, um einen Unterschied in den

beiden Chemotherapiearmen belegen zu können. Deshalb wurde beschlossen, die Rekrutierung fortzuführen. Die Randomisierung wird zukünftig stratifiziert nach dem Alter, um eine Gleichverteilung der über und unter Dreijährigen (und damit der Strahlentherapie) in den beiden Therapiearmen zu gewährleisten.

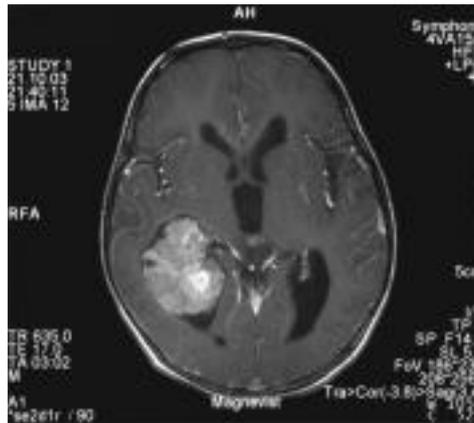


Abbildung 1: Kernspintomographie eines 2-jährigen Jungen mit einem Plexus choroideus-Papillom des rechten Seitenventrikels. Der Tumor hat eine typische blumenkohlartige Form und nimmt aufgrund der Vaskularisation stark Kontrastmittel auf.

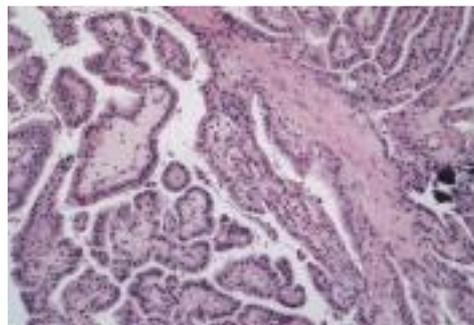


Abbildung 2: Typische Histologie eines Plexus choroideus-Papilloms. Die Unterscheidung zwischen den niedriggradigen Papillomen (WHO Grad I) und den höhergradigen Karzinomen (WHO Grad III) ist in praxi oft schwierig. Zwischenformen werden atypische Plexus Papillome (APP) genannt.

Zum ersten Mal wurde eine Auswertung der referenzhistologischen Ergebnisse vorgestellt. Die Übereinstimmung der referenzhistologisch bestätigten Befunde mit den pathologischen Befunden der behandelnden Einrichtungen war niedrig und lag bei etwa 60 %. Dabei scheint insbesondere die Diagnose der APP schwierig zu sein. Da die Differenzierung der CPT jedoch von Bedeutung für die Therapieentscheidung ist, wurde beschlossen, ein so genanntes 'fast track-neuropathology reference workflow' zu entwickeln, um sowohl den Anteil der referenzhistologisch bestätigten Befunde zu erhöhen als auch um die Befundübermittlung an den behandelnden Arzt zu beschleunigen, so dass das Ergebnis der Referenzbefundung noch Auswirkung auf die Therapie haben kann.

Als Basis eines zukünftigen Rezidivprotokolls wurden Daten aus der Literatur vorgestellt. Anschließend bildete sich eine Arbeitsgruppe, die die Ausarbeitung dieses Protokolls vorantreiben wird.

Für weitere Fragen bezüglich der Meldung von Patienten oder anderen Aspekten der Studie wenden Sie sich bitte an den Studienleiter Johannes Wolff, Houston, USA, E-Mail [jwolff@mdanderson.org](mailto:jwolff@mdanderson.org) oder die Studienkoordinatorin Brigitte Wrede, Regensburg, E-Mail [Brigitte.Wrede@barmherzige-regensburg.de](mailto:Brigitte.Wrede@barmherzige-regensburg.de)



## SIOP-LGG 2004 Studienarm GPOH: Randomisierungscompliance stärken

Von Stephan von Hornstein und Astrid Gnekow

Nach nunmehr fast zweijähriger Laufzeit des nationalen Studienarms möchten wir den aktuellen internationalen und nationalen Stand zusammenfassen. Die Patientenrekrutierung ist mittlerweile in 8 von 16 teilnehmenden Ländern angelaufen und zeigt einen gleichmäßigen Anstieg der Patientenzahlen. Da nicht alle Länder auch Beobachtungspatienten in der zentralen Datenbank erfassen, ergeben sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Rekrutierungszahlen (Tabelle).

Im GPOH-Studienarm befinden sich derzeit 68 Patienten in der Chemotherapiegruppe (18 NF-1) und 29 in der Radiotherapiegruppe (18 externe RT, 11 Brachytherapie, 3 NF-1). Unter den Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 liegt der Anteil mit nicht-chirurgischer Therapie bei 64 % (21/33). Dies mag daran liegen, dass Beobachtungspatienten mit NF-1 nicht oder erst bei Progression an die Studienzentrale gemeldet werden. Ziel ist, die Gesamtzahl aller NF-1 Patienten bereits bei Stellung der Tumordiagnose zu erfassen.

Land	Beobachtungsgruppe (%)	Therapiegruppe (%) CT und RT	Randomisierte CT-Patienten	Total (%)
GERMANY	191 (66,3)	97 (33,7)	35	228 (64,7)
UNITED KINGDOM	32 (52,3)	29 (47,5)	24	61 (13,7)
FRANCE	7 (23,3)	23 (76,7)	21	30 (6,7)
ITALY	13 (48,1)	14 (51,9)	12	27 (6,1)
AUSTRIA	6 (31,6)	13 (68,4)	9	19 (4,3)
SWEDEN	6 (60,0)	4 (40,0)	4	10 (2,2)
SWITZERLAND	7 (87,5)	1 (12,5)	1	8 (1,8)
DENMARK	0 (0,0)	2 (100,0)	1	2 (0,4)
Total	262 (58,9)	183 (41,1)	107	445 (100,0)

### Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie

Die für Studienpatienten im Protokoll vorgegebenen, verbindlichen Therapieindikationen zur Chemo- oder Radiotherapie werden weitgehend beachtet. Neben der radiologischen Tumorprogression stellt auch die klinische Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik (insbesondere Sehstörungen) eine Indikation zur Therapie dar. Dies trifft auch bzw. vor allem für Kinder mit Neurofibromatose-1 und Sehbahn-tumoren zu, bei denen es im Verlauf oftmals zu progredienten Sehstörungen bei unveränderter Tumorgroße kommt.

Eines der zentralen Anliegen der Studie ist die Dokumentation der ophthalmologischen Befunde im Beobachtungs- und Behandlungsverlauf. Der Erhalt des Visus ist Therapieziel und u.a. die Begründung für den Einsatz von Chemo- oder Radiotherapie. Eine unzureichende Beachtung der ophthalmologischen Befunde gefährdet die Kinder. Die regelmäßige augenärztliche Kontrolle der Patienten und die entsprechende zentrale Dokumentation ist daher Teil unserer Verantwortung und für die spätere Aussagekraft der Studie unverzichtbar.

### Randomisierung

Die internationale multizentrische Studie SIOP-LGG 2004 sieht eine Randomisierung der Chemotherapie vor. Die Einschlusskriterien sind im Textkasten dargestellt. Trotz unterschiedlicher Aktivierungszeiten der Studie innerhalb der teilnehmenden Länder liegt die Rekrutierungsrate der randomisierten Patienten im erwarteten Bereich von über 60 Patienten pro Jahr. Im GPOH Studienarm ist der Anteil der randomisierten Kinder an der Gesamtchemotherapiegruppe (ohne NF-1) in den letzten Monaten zurückgegangen und beträgt derzeit 70 % (bis Ende März 2006 insgesamt 35 von 50 Patienten, die für eine Randomisierung in Frage kamen). Die Randomisierungscompliance ist entscheidend für den Erfolg der Studie. Daher die Bitte, alle Kinder und Jugendliche ohne Neurofibromatose, die die Einschlusskriterien erfüllen (Textkasten), zu randomisieren. Bei unklaren Fällen kann die Studienzentrale (fast) jederzeit kontaktiert werden.

### Randomisierungspatient

- Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie
- bei Diagnose < 16 Jahre
- LGG WHO Grad I/II
- alle Lokalisationen
- erste nicht-chirurgische Therapie
- keine Neurofibromatoseerkrankung
- +/- Disseminierung
- Einwilligung zur Randomisierung

Randomisiert werden auch über acht Jahre alte Patienten, wenn eine primäre Chemotherapie vorgesehen ist.

### Biologische Begleitstudien

Die niedrig-gradigen Gliome stellen eine heterogene Gruppe dar, die in einer einheitlichen Studienstrategie behandelt werden. Die klinischen Verläufe variieren auch innerhalb einer histologischen Gruppe stark, jedoch konnten bisher, auch in Studien mit größeren Patientenzahlen, keine eindeutigen klinischen Merkmale zur Risikostratifizierung identifiziert werden. Es ist anzunehmen, das durch Untersuchungen an Tumorgewebe relevante biologische Marker und (epi-) genetische Veränderungen gefunden werden können, die durch den Vergleich von unterschiedlichen klinischen Verläufen eine Stratifizierung zulassen und unser Verständnis der „natürlichen Verläufe“ der Tumoren verbessern.

Mit der Gründung der Arbeitsgruppe „biologische Studien“ durch das Behandlungsnetzwerk HIT der GPOH soll eine intensivere Einbeziehung von wissenschaftlichen Forschungsprojekten in die Hirntumorstudien bei Kindern und Jugendlichen erreicht werden. Wir bitten Sie hierbei um Ihre Unterstützung durch die Bereitstellung von Tumormaterial von allen Kindern mit Hirntumoren.

Studienzentrale: HIT-LGG 1996 / SIOP-LGG 2004 National Data Center, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Telefon +49 (821) 400-3615, Fax +49 (821) 400-3616, E-Mail gnekow.hit-lgg@klinikum-augsburg.de

### Referenzdiagnostik und Datenrücklauf

Der Anteil an referenzradiologischen und -histologischen Beurteilungen hat sich im Vergleich zur Vorläuferstudie HIT-LGG 1996 deutlich verbessert und beträgt in den Therapiegruppen nun über 80 %. Wir bitten jedoch, das Bildmaterial der Patienten nicht verspätet oder unvollständig (zum Beispiel fehlende frühpostoperative MRT) zur Referenzbefundung nach Würzburg zu versenden. Zeitpunkte und Empfehlungen zur Durchführung der radiologischen Diagnostik bei niedrig-gradigen Hirntumoren finden sich im Protokoll in Kapitel 8.

Der Datenrücklauf ist insgesamt zufriedenstellend, bedarf allerdings bezüglich der Vollständigkeit und Aktualität der Daten noch einer Verbesserung. Insbesondere für den randomisierten Chemotherapiearm ist eine zeitnahe Therapiedokumentation inklusive ausführlicher Toxizität unerlässlich.



### 3. Summer School "Infektionen"

Von Hans-Jürgen Laws

Vom 15.-17.06.2006 findet am Universitätsklinikum Düsseldorf die 3. Summer School "Infektionen in der Kinderonkologie" statt.

Schwerpunktt Themen sind die Diagnostik und die Therapie von Mykosen und Virusinfektionen. Auch supportive Maßnahmen zur Ernährung onkologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher sowie übertragbare Erkrankungen durch Haustiere werden diskutiert. Die Erfahrungen der vorangegangenen Summer Schools haben gezeigt, dass die begrenzte Teilnehmerzahl einen Erfahrungsaustausch und lebhaftere Diskussionen ermöglichen. Fallbeispiele der Teilnehmer sollen dieses noch vertiefen.

Die Fortbildung ist eine gemeinsame Veranstaltung der GPOH und der DGPI und ist durch die Ärztekammer Nordrhein mit 20 Punkten zertifiziert worden.

Weitere Informationen: Dr. med. Hans-Jürgen Laws, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und -Immunologie, Moorenstr. 5, 40001 Düsseldorf, Telefon +49 (211) 811 6190, Fax +49 (211) 811 6185, E-Mail laws@med.uni-duesseldorf.de

### Preis der Deutschen Kinderkrebsnachsorge

Aus der Pressemitteilung

Um eine optimale psychosoziale Versorgung für krebs-, herz- und mukoviszidosekranke Kinder und deren Familien ermöglichen zu können, fördert die Deutsche Kinderkrebsnachsorge Projekte der ambulanten und stationären familienorientierten Nachsorge. Die Deutsche Kinderkrebsnachsorge – Stiftung für das chronisch kranke Kind hat dazu einen jährlichen Nachsorgepreis ausgelobt für zukunftsweisende Arbeiten, Projekte und Initiativen der stationären und ambulanten familienorientierten Nachsorge und Betreuung. Der Förderpreis ist mit 10.000 Euro dotiert. Für die Vergabe des Preises sind Verleihbestimmungen maßgebend, die unter <http://www.kinderkrebsnachsorge.de/> veröffentlicht sind. Die Verleihung des Preises erfolgt am 09.12.2006, die Bewerbungsfrist endet am 31.07.2006.

Deutsche Kinderkrebsnachsorge – Stiftung für das chronisch kranke Kind, Gemeindegewaldstr. 75, 78052 VS-Tannheim. Telefon +49 (0) 7705 – 920 500, Fax +49 (0) 7705 - 920 191, E-Mail [info@kinderkrebsnachsorge.de](mailto:info@kinderkrebsnachsorge.de)

#### Impressum

ISSN 1613-5687 (Internet)  
ISSN 1613-5679 (Print)

Copyright © 2006 by Coordination and Management Group, Competence Network Pediatric Oncology and Hematology, Charité, Berlin, Germany; c/o koordinationszentrale@kompetenznetz-paed-onkologie.de. Die Mitteilungen erscheinen zu den Tagungen der GPOH und/oder des Kompetenznetzes und in der Internetpräsenz der GPOH (<http://www.GPOH.de/>).

Redaktion: Prof. Dr. Ursula Creutzig, Thea-Bähnisch-Weg 12, 30657 Hannover, Telefon +49 (511) 604 66 77, Telefax +49 (511) 604 64 04, [ursula@creutzig.de](mailto:ursula@creutzig.de), und Dr. Ralf Herold (auch Gestaltung), Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Telefon +49 (30) 450 566 834, Telefax +49 (30) 450 7 566 834, [ralf.herold@charite.de](mailto:ralf.herold@charite.de). Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion, der GPOH oder des Kompetenznetzes wieder.

#### Das Kompetenznetz wird gefördert vom



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

#### Termine

- 22.-24.05.2006 48. Tagung der Psychosozialen Arbeitsgemeinschaft in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (PSAPOH), Heidelberg
  - 26.-28.05.2006 DLH-Patienten-Kongress Leukämien und Lymphome, Bonn
  - 31.05.-03.06.2006 XIX. Jahrestagung der Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung, Wilsede
  - 10.06.2006 Symposion für integrative Kinderonkologie, Herdecke
  - 15.-17.06.2006 Summerschool Infektionen in der Kinderonkologie, Düsseldorf
  - 21.-22.09.2006 Jahrestagung Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (Päd-AG-KBT), Frankfurt
  - 14.-18.10.2006 ESO-/ SIOP-Europe Masterclass in Paediatric Oncology, Orta San Giulio, Italien
  - 04.-08.11.2006 DGHO-Jahrestagung, Leipzig
  - 24.-25.11.2006 68. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Frankfurt
  - 09.-12.12.2006 ASH-Symposium, Orlando
  - 01.-02.06.2007 69. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Berlin
  - 23.-24.11.2007 70. Wissenschaftliche Halbjahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Frankfurt
- Siehe auch <http://www.kinderkrebsinfo.de/termine>