

9.1. Primärdiagnostik präoperativ (studienpezifisch)

- 1. Neurologische Untersuchung** (einschließlich Augenhintergrund)
(siehe Dokumentationsvorlage im Ersterhebungsbogen, Anhang A12.2.)
- 2. Magnetresonanztomographie (MRT), kranial**
(Falls MRT nicht verfügbar oder früh postoperativ nicht durchführbar: Computer-Tomographie vor und nach Kontrastmittelgabe; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)
- 3. MRT, spinal**
(bei Verdacht auf ein Medulloblastom/PNET oder Ependymom sollte diese Untersuchung bereits präoperativ durchgeführt werden; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)
- 4. Allgemeine präoperative Diagnostik**
(wie z.B. körperliche Untersuchung mit Maßen, Röntgen-Lungenaufnahme, EKG sowie Labor einschließlich Blutbild, BSG, Gerinnung und LDH)

Sämtliche Originalbilder der prä- und früh postoperativen MRT (CT) bitte baldmöglichst mit dem Begleitschein an das neuroradiologische Referenzzentrum zur Beurteilung senden. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

Insbesondere Kinder unter 4 Jahren können sonst nicht in die Studie aufgenommen werden.

Zusätzliche Primärdiagnostik

Es hängt weitgehend vom Zustand des Kindes ab, welche Untersuchungen präoperativ und welche nach Erholung des Kindes postoperativ durchgeführt werden können.

A) Schwangerschaftstest

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muß eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

B) Tumor- und Metastasendiagnostik

Die studienpezifische prä- und postoperative Diagnostik umfaßt nur die Untersuchungen, die für die Durchführung und Dokumentation der Therapiestudie HIT 2000 notwendig sind. Darüber hinaus gibt es noch weitere Untersuchungen, die bei einem Patienten mit PNET/MB erforderlich oder in Einzelfällen empfehlenswert sind:

- | | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Skelett-Szintigraphie | bei Knochen-/Gelenkschmerzen oder -schwellungen |
| 2. Knochenmarkzytologie | bei Anämie (aregeneratorisch), Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie |
| 3. Schädelsonographie | bei offener Fontanelle |
| 4. Lymphknotenultraschall | bei > 2 cm vergrößerten oder progredienten wachsenden Lymphknoten |
| 5. Octreo-Scan | zur Klärung bei nicht sicherem Nachweis eines Resttumors (z.B. bei verspäteter postoperativer Resttumordiagnostik) oder bei einem unsicheren Metastasennachweis |

C) Residualschadensyndrom

Diese Untersuchungen dienen dazu, bereits bestehende Defizite zu erkennen. Darüberhinaus soll ein Basisstatus erhoben werden, damit später auftretende Defizite als therapiebedingt erkannt werden können.

1. Neurophysiologische Untersuchungen

1.1 EEG

1.2 VEP u.a. evozierte Potentiale

1.3 augenärztliche Untersuchung (Sehkraft, Gesichtsfeld usw.)

1.4 Hörprüfung

2. Neuropsychologische Testung und Lebensqualität

Da der Beurteilung der neurokognitiven Spätfolgen sowie der Lebensqualität der Patienten eine besondere Rolle zukommt, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problemkomplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Dipl. Psych. Dr. Ottensmeier verfaßt wurde. Darüber hinaus werden die Patienten der Gruppe „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter 4 - 21 Jahre“ diesbezüglich im Rahmen eines Teilprojekts des „Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ untersucht (siehe Abschnitt 18.1. Begleitstudien).

3. Neuro-Endokrinologische Diagnostik

Da auch die neuro-endokrinologischen Defizite sowie die Hormonsubstitution von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Patienten sind, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problemkomplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Prof. Dr. Dörr verfaßt wurde (siehe Abschnitt 18.2. Begleitstudien).

1. Neurologische Untersuchung

(siehe Dokumentationsvorlage im Ersterhebungsbogen, Anhang A12.2.)

2. früh postoperative (nach 24 - 48 / spätestens 72 Stunden)**Magnetresonanztomographie, kranial**

(Falls MRT nicht verfügbar: Computer-Tomographie vor und nach Kontrastmittelgabe. Zur besseren Vergleichbarkeit prä- und postoperativ die gleiche Methode einsetzen; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)

Dies ist auch bei Kindern, die postoperativ noch intubiert sind, möglich und sinnvoll.

3. MRT, spinal

(Falls diese Untersuchung nicht präoperativ durchgeführt wurde, sollte sie spätestens bis zur Stratifizierung vorliegen; siehe Durchführungsrichtlinien 9.7.)

4. Liquorzytologie

Nur wenn postoperativ Tumorzellen im lumbal gewonnenen Liquor nachweisbar sind, muß eine Untersuchung des Liquors unmittelbar vor Beginn der postoperativen Therapie -in der Regel am 14. postoperativen Tag- erfolgen (Bitte die Durchführungsrichtlinien für die Herstellung von Cytospin-Präparaten beachten; siehe Anhang A9.3.).

Eine zentrale Beurteilung ungefärbter, luftgetrockneter Zytozentrifugenpräparate für die Immunzytologie ist erforderlich. Bitte die Präparate innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung senden.

Die Verlaufsdiagnostik (einschließlich der Untersuchungszeitpunkte) und die Überwachung während der Therapie ist abhängig von der Therapiegruppe und wird bei den Erläuterungen der jeweiligen Chemotherapie (siehe Abschnitt 13) und bei den Erläuterungen der jeweiligen Patientengruppe (siehe Abschnitt 12) beschrieben. Die Verlaufsdiagnostik muß jedoch auch zusätzlich in Abhängigkeit von Beschwerden und Symptomen der Patienten durchgeführt werden. Sowohl kraniale und spinale MRT's, als auch die Liquorzytologie sollen nach den Durchführungsrichtlinien (MRT: siehe Abschnitt 9.7.; Liquorzytologie: siehe Anhang A9.3.) erfolgen.

Studienpatienten sind bei entsprechendem Alter und vorgegebener Tumorlokalisation alle Patienten mit einem PNET, d.h. Medulloblastom (einschließlich der desmoplastischen Variante), zerebralen Neuroblastom, Pineoblastom sowie Ependymoblastom, und mit einem Ependymom vom WHO °II und °III.

Für die lichtmikroskopische und immunhistochemische Untersuchung muß genügend Tumormaterial zur Verfügung gestellt werden. Es sollte in Formalin (10 %) fixiert und in Paraffin gebettet werden. Wenn möglich sollte frisches Tumormaterial auf einem feuchten Tupfer ohne Verzögerung zum Pathologen gebracht werden. Wenn darüber hinaus frisches Tumormaterial übrig ist, sollte dies für wissenschaftliche Untersuchungen sofort bei -70° eingefroren werden (siehe Anhang A9.5.: Anleitung zur Asservierung von Frischgewebe).

Die histopathologische Diagnose wird vom lokalen Neuro-Pathologen gestellt.

Bei der Beurteilung von Hirntumoren werden die Richtlinien der WHO-Klassifikation und Graduierung von Tumoren des Nervensystems zugrunde gelegt (Kleihues et al. 1993). Die Klassifikation erfolgt entsprechend dem überwiegend vorliegenden Zelltyp. Die Tumoren werden entsprechend dem Ausmaß der Anaplasie vier Malignitätsgraden zugeordnet.

Eine zentrale Beurteilung durch das **Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie** (Leiter: Prof. Dr. med. O. D. Wiestler) ist in Therapiestudien notwendig, damit die histologische Klassifizierung der Hirntumoren und die Malignitätsgraduierung nach einheitlichen Kriterien durchgeführt werden kann. Ohne eine einheitliche, zentrale histologische Klassifizierung sind Auswertungen der Behandlungsergebnisse wenig aussagekräftig und international nicht vergleichbar.

Nur Patienten, von deren Tumor eine Referenzbeurteilung vorliegt, können als Protokollpatienten geführt werden.

Die an der Therapiestudie teilnehmenden Kliniken müssen dafür Sorge tragen, dass für die histologische Beurteilung und Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen im Rahmen der Studie HIT 2000 ein repräsentativer Paraffinblock (leihweise) oder 12 Leerschnitte an das Referenzzentrum verschickt werden:

**Hirntumor-Referenzzentrum
Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: (0228) 287 6606
Fax: (0228) 287 4331
referenzzentrum@uni-bonn.de**

Am Referenzzentrum wird auch zentral Frischgewebe von Hirntumoren für molekulargenetische Untersuchungen zur weiteren Aufklärung der Biologie von Hirntumoren gesammelt. Durch Zusage von unfixiertem Tumorgewebe und Blut sollen diese durch das Kompetenznetz geförderte Studien unterstützt werden (siehe Abschnitt 18: Begleitstudien).

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

Bei allen Patienten muß ca. 6 Wochen nach Ende der Therapie eine ausführliche Abschlußuntersuchung durchgeführt werden, die sowohl den Remissionstatus als auch das Residualschadensyndrom erfassen soll. Die Untersuchungen müssen nicht alle an ein und demselben Tag stattfinden.

Die Dokumentation der Abschlußdiagnostik erfolgt mit dem Stuserhebungsbogen (Anhang A12.9).

1. Neurologische und körperliche Untersuchung

(siehe Dokumentationsvorlage im Statusbogen, Anhang A12.9.)

2. MRT, kranial

3. MRT, spinal

- Obligat:
1. wenn bei der initialen Diagnostik eine spinale Metastasierung nachweisbar war
 2. bei allen Patienten, die nicht spinal bestrahlt wurden

Sämtliche Originalbilder der MRT bitte baldmöglichst mit dem Begleitschein an das neuroradiologische Referenzzentrum zur Beurteilung senden. Die kurzfristige Rücksendung der Originalbilder wird garantiert.

4. Liquorzytologie

1. wenn bei der initialen Diagnostik Tumorzellen im lumbalen Liquor nachweisbar waren
2. bei allen Patienten, die nicht spinal bestrahlt wurden

Eine zentrale Beurteilung ungefärbter und luftgetrockneter Zytozentrifugenpräparate für die Immunzytologie ist erforderlich. Bitte die Präparate innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung senden.

5. Neurophysiologische Untersuchungen

- 5.1. Augenärztliche Untersuchung:
- Sehkraft
 - Gesichtsfeld
 - brechende Medien
 - Augenhintergrund

5.2. Hörprüfung (Audiogramm)

fakultativ:

5.3. EEG

5.4. VEP u.a. evozierte Potentiale

6. Neuro-Endokrinologische Diagnostik

Unbedingt als Screening erforderlich sind: Körpermaße, Knochenalter, T3/T4/TSH, IGF-BP3.

Da auch die neuro-endokrinologischen Defizite sowie die Hormonsubstitution von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung der Patienten sind, wird eine spezielle Begleitstudie zu diesem Problemkomplex durchgeführt. Das praktische Vorgehen ist dem gesonderten Studienprotokoll zu entnehmen, das für die Studie HIT 2000 von Herrn Prof. Dr. Dörr verfaßt wurde (siehe Abschnitt 18: Begleitstudien).

7. Nephrologische Diagnostik

- 7.1. Untersuchung der glomerulären Funktion: Serum-Kreatinin und ggf. GFR-Bestimmung mittels ^{CR}EDTA-Clearance
- 7.2. Untersuchung der tubulären Funktion: Elektrolyte (Ca/Ph), Eiweiß und Kreatinin im Serum und Urin; Phosphat-Rückresorption u.s.w.; ggfls. BGA, Aminosäuren im Urin und spezielle nuklearmedizinische Tests

8. Sonstige Untersuchungen

- 8.1. Blutbild, komplett
- 8.2. Serumlaborparameter: Kalzium, Magnesium, Transaminasen, gammaGT, LDH, alkalische Phosphatase
- 8.3. Röntgen-Thorax, KMP und/oder Skelett-Szintigramm, wenn bei der initialen Diagnostik Metastasen nachweisbar waren

Nach der Abschlußuntersuchung, die 6 Wochen nach Therapieende durchgeführt wird, kommt der neurologischen und körperlichen Untersuchung die größte Bedeutung zu. Von ihr hängt ab, welche speziellen Kontrolluntersuchungen zusätzlich zur Routinediagnostik erforderlich sind. Die Untersuchungsintervalle sollten sich in den unten angegebenen Zeiträumen individuell nach dem Zustand des einzelnen Patienten richten. Bei Rezidivverdacht sollten die Richtlinien für die Primärdiagnostik beachtet werden.

	im 1. Und 2. Jahr nach Therapieende	im 3. - 5. Jahr nach Therapieende	im 6. – 10. Jahr nach Therapieende
Neurologische Untersuchung	alle 1½ - 2 Monate	alle 3 - 6 Monate	alle 6 - 12 Monate
MRT, kranial (Ausnahme: CT)	alle 3 - 4 Monate	alle 6 - 9 Monate	alle 12 Monate
MRT, spinal	alle 6 Monate *		
Liquorzytologie	alle 6 Monate *		
Vorstellung beim Strahlentherapeuten	6 Monate nach Ende der RT, anschließend 1 x / Jahr		
Augenarzt	2 x / Jahr	1 x / Jahr	individuell
Audiogramm	1 x / Jahr	individuell	individuell
EEG / evoz.Poten.	individuell		
Neuropsychologie/ Lebensqualität	siehe entsprechende Richtlinien im Begleitstudienprotokoll		
Neuroendokrinologie (Begleitstudie)	mindestens 1 x / Jahr Basalwerte (T3/T4/TSH, IGF-BP3) Körpermaße bei jedem Untersuchungstermin		
Blutbild	alle 6 - 8 Wochen	1 x / Jahr	
Nierenfunktion Serumwerte	1 x / Jahr individuell in Abhängigkeit von den Vorergebnissen		

*) wenn primär nur chemotherapiert wurde und bei Patienten mit initialem Stadium M1-3

Die initiale Beurteilung erfolgt durch den örtlichen (Neuro-)Radiologen !

Die Beurteilung sollte so abgefaßt werden, dass der behandelnde bzw. dokumentierende Arzt die notwendigen Angaben z.B. zur Tumorgroße (prä- und ggf. postoperativ) sowie zum Ausmaß einer Metastasierung (auch quantitativ) problemlos in den Ersterhebungs- und Verlaufsbogen übertragen kann.

Das zentrale neuroradiologische Review (Neuroradiologie Würzburg, Leiter: Prof. Dr. L. Soly-mosi) sollte für alle Studienpatienten durchgeführt werden. Es ist zum Ausschluß von ZNS-Metastasen **unbedingt notwendig** vor der Randomisierung in der Patientengruppe „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter 4 - 21 Jahre“ sowie vor Therapiebeginn in der Patientengruppe „Medulloblastom -- ohne Metastasen -- Alter unter 4 Jahren“ und zur neuroradiologischen Responsebeurteilung bei einem Resttumor oder einer ZNS-Metastasierung. Die zentrale Verlaufsbeurteilung erfolgt bis zum Erreichen einer kompletten Remission.

Sämtliche Originalbilder der prä- und postoperativen kranialen MRT/CT sowie der spinalen MRT sollen komplett verschickt werden an:

HIT Neuroradiologisches Referenzzentrum
Abteilung für Neuroradiologie
der Universitäts-Kliniken
z.H. Frau PD Dr. M. Warmuth-Metz
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931-201-2626/ -5791
Fax: 0931-201-2685

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

Die prä- und erste postoperative MRT/CT muß als Nativ- und KM-Untersuchung immer in identischer Schichtung vorliegen und soll 24 - 48 Stunden nach der Operation angefertigt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit muß eine entsprechende präoperative Untersuchung vorliegen. Der vorgegebene Zeitabstand zur Operation muß eingehalten werden, da nach mehr als 48 - 72 Stunden unspezifische postoperative Schrankenstörungen nicht mehr sicher von tumorbedingten Schrankenstörungen unterschieden werden können.

Durchführung der MRT:

MRT des Kopfes:

Mindestanforderungen:

T2-SE-Doppelechosequenz axial. TSE-Sequenzen sind ebenfalls zulässig, wenn auch nicht erwünscht. Die Protonendichtesequenz kann durch FLAIR ersetzt werden. Schichtdicke maximal 6 - 7 mm.

T1-SE-Sequenz ohne und mit Kontrastmittel axial (aus Gründen der Vergleichbarkeit). Keine Gradientenechosequenz verwenden. Schichtdicke und Position möglichst wie in der T2-SE-Sequenz. Optional zusätzlich T1-SE-Sequenz nach KM-Gabe in einer oder zwei der anderen Raumachsen.

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

Spinale MRT:

Mindestanforderung:

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

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

Kontrastmittelapplikation:

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

Untersuchungszeitpunkte:

Diese sind ausführlich angegeben in den Abschnitten über die spezielle Diagnostik, in den Therapie-Erläuterungen für die verschiedenen Patientengruppen und im Nachsorgeschema. Falls therapiebedingte Veränderungen wie z.B. eine Leukenzephalopathie vermutet werden, ist das neuroradiologische Refernzzentrum daran interessiert, außerplanmäßig Kontrollen zugeschickt zu bekommen.