

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. C. P. Speer**

**Radio- und/oder Chemotherapie-induzierte Ototoxizität bei Kindern mit  
Medulloblastom im Alter von 4 bis 21 Jahren, die im Rahmen der Studie  
HIT 2000 – AB 4 mit postoperativer normofraktionierter bzw.  
hyperfraktionierter Bestrahlung und anschließender  
Erhaltungskemotherapie behandelt wurden**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Franziska Wolfschmidt  
aus Bayreuth**

**Würzburg, Dezember 2011**

**Referent:** Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2012**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhalt

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung und Fragestellung.....   | 1  |
| 2. Patienten und Methoden .....  | 6  |
| 2.1 Studie HIT 2000, Therapiezeitpunkt HIT 2000 – AB 4 .....   | 6  |
| 2.2 Operation, Staging .....   | 6  |
| 2.3 Radiotherapie .....  | 7  |
| 2.4 Chemotherapie.....   | 7  |
| 2.5 Definition Therapieende .....  | 9  |
| 2.6 Datenerhebung und –erfassung für die aktuelle Auswertung .....   | 9  |
| 2.7 Audiometrie und Audiogramme .....  | 9  |
| 2.8 Klassifizierung des Hörverlustes .....   | 11 |
| 2.9 Patienten .....  | 13 |
| 2.10 Datenverarbeitung, Statistik .....  | 14 |
| 3. Ergebnisse .....  | 15 |
| 3.1 Hörverlust 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende gemäß der<br>Klassifikationen HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO ..... | 15 |
| 3.2 Hörverlust und Radiotherapie.....  | 17 |
| 3.2.1 Hörverlust bei hyperfraktionierter und konventioneller Bestrahlung..   | 17 |
| 3.2.2 Hörverlust und cochleäre Bestrahlungsdosis.....  | 19 |
| 3.3 Hörverlust und Vincristingaben während der Bestrahlung.....  | 20 |
| 3.4 Dynamik der Hörminderungen.....  | 21 |
| 3.4.1 Dynamik während der Therapie.....  | 21 |
| 3.4.2 Dynamik im Verlauf nach Therapieende.....  | 23 |
| 3.5 Dosismodifikationen von Cisplatin und Platinderivatgabe bezüglich<br>Ototoxizität .....                              | 25 |
| 3.5.1 Hörverlust und Cisplatindosisreduktion .....   | 25 |
| 3.5.2 Hörverlust und Cisplatin-/ Carboplatindosis.....   | 28 |
| 3.6 Hörverlust und Patientenalter .....  | 29 |
| 3.7 Symmetrie, Hörgeräteversorgung, Relevanz geringer Toxizitätsgrade  | 30 |
| 3.7.1 Kollektivaudiogramme .....   | 30 |
| 3.7.2 Hörverlust im Seitenvergleich.....   | 33 |

|  |    |
|--|----|
| 3.7.3 Hörgeräteversorgung.....   | 33 |
| 3.8 Ototoxizität im Statuserhebungsbogen.....  | 34 |
| 4. Diskussion.....   | 36 |
| 4.1 Ototoxizität in der Studie HIT 2000 – AB 4, Vergleich der verwendeten<br>Klassifikationen .....                    | 36 |
| 4.2 Ototoxizität und Radiotherapie .....   | 39 |
| 4.3 Hörverlust und Vincristin.....   | 40 |
| 4.4 Dynamik der Hörminderungen.....  | 40 |
| 4.5 Risikogruppen im Hinblick auf Bestrahlung, Cisplatindosismodifikation<br>und Patientenalter .....                  | 41 |
| 4.6 Klinische Aspekte der Hörminderungen (Relevanz der geringen<br>Toxizitätsgrade/Hörgeräteversorgung/Taubheit) ..... | 43 |
| 4.7 Problembereiche .....  | 44 |
| 4.7.1 Datenerhebung.....   | 44 |
| 4.7.2 Klassifikationen.....  | 46 |
| 5. Zusammenfassung.....  | 47 |
| 6. Dosismodifikationskriterien bezüglich Ototoxizität.....   | 49 |
| 7. Literaturverzeichnis .....  | 51 |

## 1. Einleitung und Fragestellung

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindesalter.<sup>1</sup> Die vom Kleinhirn und vom IV. Ventrikel ausgehende Neoplasie zeichnet sich durch lokal infiltratives Wachstum sowie Dissemination in den Liquor cerebrospinalis und Entstehung leptomeningealer Metastasen aus. Eine Fernmetastasierung außerhalb des ZNS tritt selten auf.<sup>2,3</sup> Jungen sind 1.6 mal häufiger betroffen als Mädchen, der Median des Erkrankungsalters liegt bei 6 Jahren und 9 Monaten.<sup>4</sup>

Heute sind mit Operation, adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90% bei Kindern mit Standard-Risiko Medulloblastom (keine Fernmetastasierung, keine Tumorzellen im Liquor, Resttumor postoperativ bis 1.5 cm<sup>2</sup>) möglich.<sup>5,6</sup> Mit den steigenden Überlebensraten geht die wachsende Relevanz der therapieinduzierten Folgeschäden einher. Langzeitüberlebende sind zu einem großen Teil von gravierenden Spätfolgen einerseits durch direkte und indirekte ZNS-Schädigung durch den Tumor selbst und andererseits durch lebenslang bestehende Nebenwirkungen der Therapie belastet. Endokrinologische Spätfolgen wie Wachstumshormonmangel und Hypothyreoidismus, neurokognitive Defizite mit Minderung des IQ, Lese-, Rechtschreib- und Rechenschwächen sowie Hörminderungen zählen zu den häufigsten.<sup>7-13</sup> Als eine wesentliche Ursache für die therapiebedingten Langzeitfolgen ist die Radiotherapie zu sehen, die beim Medulloblastom in der Regel als sogenannte kraniospinale Bestrahlung den gesamten Liquorraum und die Aufsättigung befallener Strukturen umfasst.<sup>7,14-16</sup> Eine Sonderstellung nimmt der Hörverlust ein, dem sowohl die Bestrahlung als auch die Chemotherapie mit Cisplatin zugrunde liegen kann. Zum einen sind beide Therapieformen für sich genommen ototoxisch und können zu Schallempfindungsschwerhörigkeit führen, zum anderen kann die Radiotherapie die ototoxischen Effekte von Cisplatin verstärken.<sup>17-22</sup>

Eine strahleninduzierte Schädigung kann alle Strukturen des auditorischen Systems betreffen: das äußere Ohr, das Mittel- oder Innenohr bis hin zu den zentralen Hörbahnen. Die schwerwiegendste Komplikation ist jedoch die Innenohrschwerhörigkeit, die als Akutreaktion oder als Spätfolge noch Jahre nach The-

rapieende auftreten kann.<sup>23-25</sup> Die Ätiologie der radiogen induzierten, spät auftretenden, irreversiblen Schallempfindungsschwerhörigkeit ist nicht vollständig geklärt. Vaskuläre Insuffizienz durch Endothelschäden in den kleinen Gefäßen mit konsekutiver Okklusion derselben, Haarzell-Degeneration als direkte Folge der Bestrahlung sowie eine Kombination aus beidem werden diskutiert.<sup>25-27</sup> Unstrittig scheint die Dosisabhängigkeit des Hörverlusts, wobei sich variierende Angaben zu einer tolerierbaren cochleären Bestrahlungsdosis finden, womöglich liegt sie unter 32 Gy.<sup>17,24,28</sup> Alle Frequenzen können betroffen sein, doch die größten Veränderungen finden sich im Hochtonbereich.<sup>29,30</sup>

Analog dazu betrifft auch die Innenohrschwerhörigkeit durch Cisplatin, welches zusammen mit anderen Zytostatika im Rahmen der Kombinationschemotherapie systemisch verabreicht wird, zunächst den Hochtonbereich: die Destruktion der Cochlea durch Cisplatin beginnt wohl in ihren basalen Teilen, dort, wo hohe Frequenzen übertragen werden.<sup>31</sup> Hochtonschwerhörigkeit kann sich subklinisch darstellen - oder sich im Verlauf auf tiefere, klinisch relevante Frequenzen und damit auch auf den Sprachbereich ausweiten. Sie gilt als irreversibel und dosisabhängig.<sup>22,32-34</sup> Die Cisplatin-Kumulativedosis, die eine relevante Ototoxizität bei Kindern hervorruft, scheint zwischen 300 und 400 mg/m<sup>2</sup> zu liegen. Individuell sind Hörschäden jedoch bei deutlich geringeren Kumulativedosen möglich, was die konsequente Therapieüberwachung mit regelmäßigen Hörtests und ggf. eine Therapieanpassung erfordert.<sup>18,22,35</sup> Der zytotoxische Effekt von Cisplatin beruht auf Platinisierung von DNA, damit Inhibition der DNA-Synthese, Suppression der RNA-Transkription und schließlich der Apoptoseeinleitung über verschiedene Signaltransduktionswege.<sup>36-38</sup> Was für den Antitumor-Effekt von Cisplatin gilt, könnte auch für die Ototoxizität gelten: Van Ruijven et al. wiesen Cisplatin-DNA-Addukte in cochleärem Gewebe von Meerschweinchen nach.<sup>39</sup> In der Cochlea hat Cisplatin wahrscheinlich drei Hauptangriffspunkte: die Stria vascularis, das Spiralganglion sowie das Corti-Organ mit den äußeren Haarzellen.<sup>40,41</sup>

Hörverluste, die bereits an sich eine schwerwiegende Langzeitfolge darstellen, können dazu beitragen, ebenfalls therapieinduzierte neurokognitive Defizite zu

verstärken. Dies kann sich insbesondere auf die Sprachentwicklung, die schulischen Leistungen oder die soziale Integration auswirken.<sup>42,43</sup> Hochtonschwerhörigkeit führt zu Geräuschverzerrungen und Schwierigkeiten in der Wahrnehmung von Sprache.<sup>18,44</sup> Obwohl Phoneme der hohen Frequenzen die geringste akustische Kraft haben, tragen sie doch einen Großteil zur Sprachverständlichkeit bei. So ist ihre Wahrnehmung unabdingbar für das Hören von Konsonanten, insbesondere von Frikativen (Reibelauten) wie *f* oder *s*. Gerade im Gespräch mit anderen Kindern oder vor Hintergrundgeräuschen, wie sie etwa in einem Klassenzimmer vorkommen, treten Hörprobleme auf. Sie können so einschneidend sein, dass Hörgeräte benötigt werden.<sup>18,45-48</sup> Das bedeutet, dass auch Einschränkungen des Hörvermögens, die lediglich den Hochtonbereich betreffen, klinisch schwere Konsequenzen nach sich ziehen können.

Die Angaben in der Literatur zu gravierender Ototoxizität bei Kindern nach Therapie eines Medulloblastoms mit Radio- und Cisplatintherapie reichen von 9% bis 37%.<sup>11,13,49,50</sup> Die Variabilität der Zahlen entsteht durch unterschiedliche Behandlungsprotokolle, Patientenpopulationen oder Kumulativdosen - nicht zuletzt aber durch unterschiedliche Klassifikationen, die zur Definition und Einteilung in Grade von Ototoxizität herangezogen werden.<sup>51</sup>

Aufgrund der erheblichen Inzidenz von Hörschäden bei Kindern nach Therapie eines Medulloblastoms sind sowohl aus radiotherapeutischer als auch aus onkologischer Sicht die Anstrengungen groß, ihrer Entstehung vorzubeugen:

In der Radiotherapie wird anhand verschiedener Konzepte versucht, optimale Tumorkontrolle mit gleichzeitiger Schonung von gesundem, ebenfalls im Bestrahlungsgebiet liegenden Gewebe, zu vereinen. Die kraniospinale Achse soll der geringstmöglichen Bestrahlungsdosis ausgesetzt werden: Packer et al. zeigten die Effizienz einer bis auf 23.4 Gy reduzierten kraniospinalen Bestrahlung bei Kindern mit nicht metastasiertem Medulloblastom.<sup>10,52</sup> Die seit einigen Jahren in der Therapie des Medulloblastoms zur Anwendung gekommene hyperfraktionierte Bestrahlung macht sich zu Nutze, dass Zelllinien aus gesundem Gewebe potenziell über bessere Reparaturmechanismen verfügen als solche

aus neoplastischem Gewebe. Diese noch als experimentell anzusehende Bestrahlung erfolgt deshalb in zwei Fraktionen (jeweils 1.0 Gy) zwei mal täglich im Abstand von 6 bis 8 Stunden im Vergleich zu einer konventionellen Fraktionierung mit täglich einmaliger Bestrahlung (jeweils 1.8 Gy). Während sich Normalgewebe theoretisch in der Zeit zwischen den beiden Anwendungen erholen kann, profitieren Tumorzellen nicht von der Bestrahlungspause. Die Überlebensrate der malignen Zellen ist trotz der Fraktionierung gering.<sup>53-55</sup> Erste nicht randomisierte Studien wiesen sowohl auf die mögliche Effektivität als auch auf geringere Spätfolgen bei hyperfraktionierter Radiatio hin.<sup>56-58</sup> Daneben können sowohl die 3D-konformale Bestrahlungsplanung als auch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) die Bestrahlungsdosis, der das Innenohr ausgesetzt wird, minimieren.<sup>18,59-62</sup> Ob die Bestrahlung mit Protonen hinsichtlich der Ototoxizität bei Kindern mit Hirntumor Vorteile hat, ist Gegenstand aktueller Studien.<sup>63</sup>

Desgleichen werden in der Prävention des Cisplatin-induzierten Hörverlusts verschiedene Ansätze verfolgt. So kann bei Auftreten von relevanter Organtoxizität Cisplatin in der Chemotherapie durch Carboplatin ersetzt werden.<sup>6</sup> Ungeachtet der geringeren Toxizität von Carboplatin scheint ihm Cisplatin jedoch hinsichtlich des Antitumor-Effekts bei einigen Tumorentitäten überlegen zu sein, dies ist aber beim Medulloblastom bisher nicht systematisch geprüft.<sup>38,51,64,65</sup> Weiterhin konnte in einer Studie durch Chemoprotektion in Form von Amifostin, welches während der Chemotherapie verabreicht wurde, das Auftreten von gravierenden Hörminderungen bei Kindern mit Medulloblastom erheblich reduziert werden, wohingegen andere Studien keine sicheren protektiven Effekte von Amifostin zeigten.<sup>13,59,66</sup> Chemoprotektion durch andere Substanzen wie Natriumthiosulfate ist Gegenstand der Forschung.<sup>67</sup>

Eine Optimierung der Risikostratifizierung ermöglicht es, die Intensität der Radio- und Chemotherapie genauer an das Rückfallrisiko anzupassen. Kinder mit nicht metastasiertem Standardrisiko-Medulloblastom erhalten eine geringere Bestrahlungsdosis als Hochrisiko-Patienten mit ZNS-Metastasen. Bei Kindern unter 3 bis 5 Jahren soll eine kranielle Bestrahlung aufgrund der Strahlenemp-



findlichkeit des unreifen Gehirns möglichst ganz vermieden werden, weshalb hier zunächst meist eine primäre Chemotherapie zum Einsatz kommt.<sup>10,12,68-71</sup>

Die bislang nur auf klinischen Faktoren beruhende Risikostratifizierung der Patienten könnte zukünftig durch biologische Marker wie z.B. c-myc oder  $\beta$ -Catenin als Indikatoren für die Zugehörigkeit zu einem biologischen Subtyp weiter verbessert werden.<sup>72-74</sup>

Die vorliegende Arbeit soll zu einem besseren Verständnis der behandlungsbedingten Ototoxizität bei Kindern mit Standardrisiko-Medulloblastom beitragen. Dazu wird in der aktuellen Analyse die Ototoxizität der an der randomisierten, prospektiven, multizentrischen Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 – AB 4 der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) teilnehmenden Patienten evaluiert. In dieser Studie wird die hyperfraktionierte Bestrahlung mit der konventionellen Radiotherapie bei Kindern zwischen 4 und 21 Jahren mit nicht metastasiertem Medulloblastom verglichen, wobei die Hypothese galt, durch die hyperfraktionierte Radiatio sei eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes zu erreichen.

Untersucht wurden:

1. Die Bedeutung der angewandten Klassifikation zur Beschreibung von Ototoxizität am Beispiel der Radio- und/oder Chemotherapie-induzierten Ototoxizität im Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende anhand der Klassifikationen HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO und deren Aussagekraft in der Beschreibung von Hörminderungen.
2. Der Einfluss der Bestrahlungsart – konventionelle bzw. hyperfraktionierte Radiatio – und der cochleären Bestrahlungsdosis auf die Ototoxizität nach Therapieende.
3. Der Einfluss von Vincristingaben während der Bestrahlung auf die Ototoxizität nach Therapieende.
4. Die Dynamik der Hörminderungen im Therapieverlauf und nach Therapieende.

5. Die Ototoxizität im Zusammenhang mit der Platinderviatgabe während der Erhaltungstherapie und der Dosismodifikation von Cisplatin.
6. Der Einfluss des Patientenalters auf die Ototoxizität nach Therapieende.
7. Die klinische Relevanz geringer Toxizitätsgrade, das seitengleiche bzw. seitendifferente Auftreten von Hörminderungen sowie die Einordnung der Hörgeräteversorgung anhand der verwendeten Klassifikationen.
8. Die Dokumentation von Hörminderungen im Stuserhebungsbogen der Studie HIT 2000.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studie HIT 2000, Therapiearm HIT 2000 – AB 4**

Bei den in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten handelt es sich um Patienten mit nicht metastasiertem Medulloblastom im Alter von  $\geq 4$  bis  $< 21$  Jahren bei Diagnosestellung, die vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2006 im Rahmen der randomisierten, prospektiven, multizentrischen Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 – AB 4 der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) behandelt wurden. Diese Therapie wurde durch die HIT 2000 Studienzentrale in der Kinderklinik in Würzburg koordiniert und betreut. Seit dem 01.09.2003 wurde die Studie im Rahmen der SIOP (International Society of Pediatric Oncology) internationalisiert (PNET-4), für die vorliegenden Analysen wurden jedoch nur deutsche und österreichische Patienten ausgewertet.

### **2.2 Operation, Staging**

Nach möglichst vollständiger neurochirurgischer Tumoresektion stellte zunächst der örtliche Pathologe die Diagnose eines Medulloblastoms. Eine Bestätigung der histologischen Diagnose durch eine referenzneuropathologische Untersuchung (Prof. Pietsch, Institut für Neuropathologie, Universität Bonn) war erforderlich für den Einschluss als Studienpatient, ebenso eine zentrale Beurteilung des primären kraniellen und spinalen MRTs zum Ausschluss von

makroskopischen Metastasen sowie der postoperativen Bildgebung zur zentralen Bestimmung des Resttumors (bis 1.5 cm<sup>2</sup>) (Prof. Warmuth-Metz; Abteilung für Neuroradiologie, Universität Würzburg) und eine zentrale Mitbeurteilung von Liquorpräparaten zum Ausschluss mikroskopischer Metastasierung (Liquorlabor, Kinderklinik der Universität Würzburg).

### **2.3 Radiotherapie**

Die Radiotherapie erfolgte je nach Randomisierung (stratifiziert nach dem postoperativen Vorhandensein eines Resttumors und dem Geschlecht der Patienten) entweder als konventionell fraktionierte Radiotherapie entsprechend dem bisherigen Therapiestandard (Standardradiotherapie, sRT) oder als hyperfraktionierte Radiotherapie (HFRT). Die konventionell fraktionierte Bestrahlung der kraniospinalen Achse wurde mit 1.8 Gy, 5 mal pro Woche, bis 23.4 Gy durchgeführt. Es folgte eine Aufsättigung der hinteren Schädelgrube bis 54.0 Gy, ebenfalls 1.8 Gy, 5 mal pro Woche.

Die hyperfraktionierte Radiatio sah eine Bestrahlung der kraniospinalen Achse mit 2 mal 1.0 Gy pro Tag in einem Abstand von 6 bis 8 Stunden, 5 mal pro Woche, bis insgesamt 36.0 Gy vor. Danach wurde die hintere Schädelgrube bis 60.0 Gy und schließlich die primäre Tumorregion bis kumulativ 68.0 Gy weiter aufgesättigt.

### **2.4 Chemotherapie**

Während der Strahlentherapie erhielten die Patienten eine Chemotherapie in Form von Vincristin einmal pro Woche (1.5 mg/m<sup>2</sup>/Tag i.v., max. 2 mg). Im Anschluss an die Radiatio folgten 8 Blöcke Erhaltungskemotherapie gemäß dem ‚Philadelphia-Protokoll‘.<sup>52</sup> Ein Block bestand aus Lomustin (CCNU, 75 mg/m<sup>2</sup>, oral, Tag 1), Cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup>, als 6-h-Infusion, Tag 1) und Vincristin (1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v., max. 2 mg, Tag 1, 8 und 15). Tag 42 entsprach dem ersten Tag des nächsten Blocks. Richtlinien für die Dosismodifikationen der Medikamente im Falle von Toxizität waren definiert. Bei schwerer Hämatotoxizität oder Nephrotoxizität und bei Auftreten von Ototoxizität sollte Cisplatin reduziert, bzw. durch

Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> ersetzt werden, bei weiterer Verschlechterung ganz auf Platinderivate verzichtet werden (vgl. Dosismodifikationskriterien für Cisplatin im Anhang). Abbildung 1 zeigt eine Übersicht des beschriebenen Therapiezweiges.

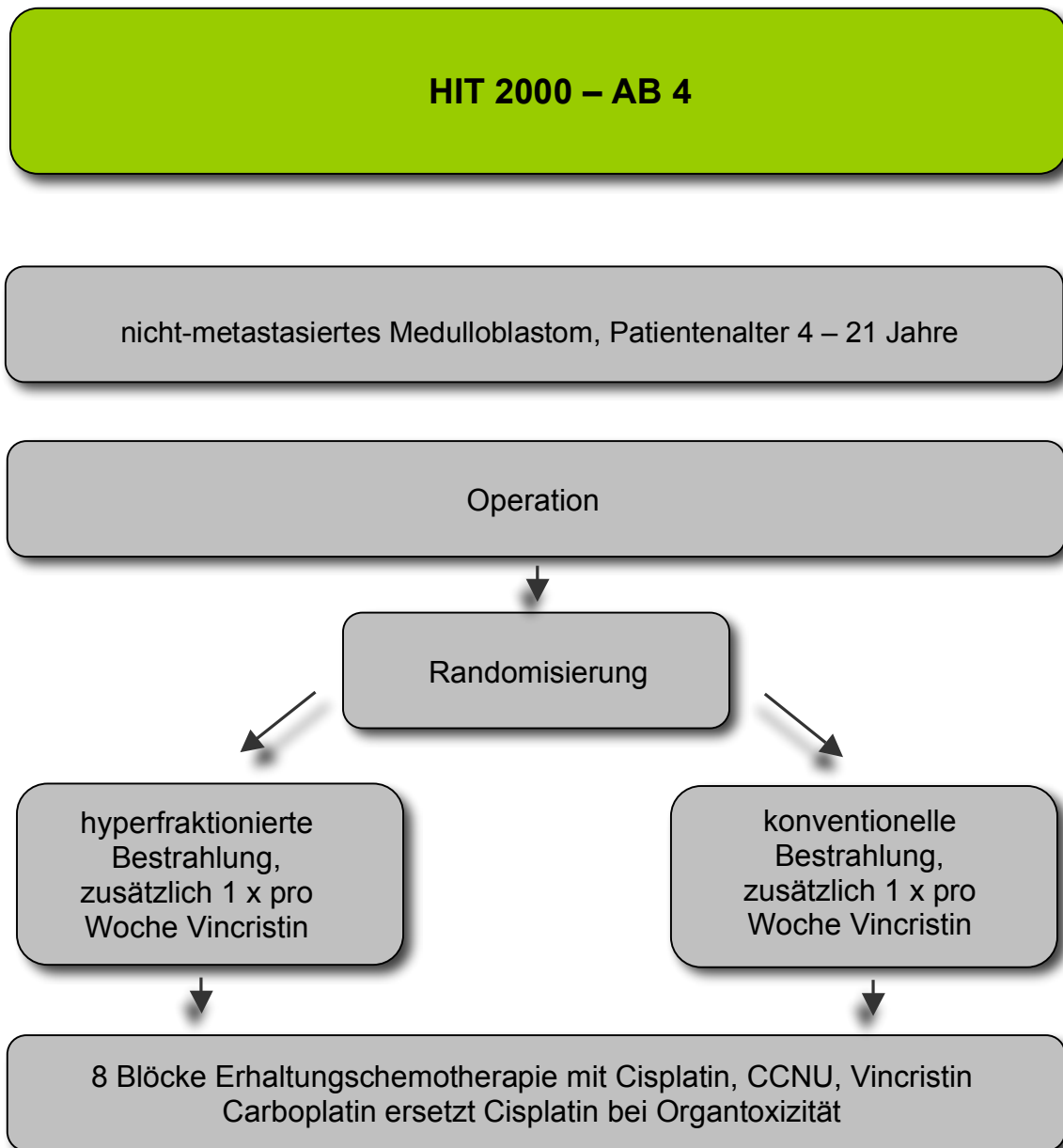


Abb. 1: Therapiezeitpunkt HIT 2000 – AB 4

## **2.5 Definition Therapieende**

Die Dauer der gesamten Therapie betrug ca. 1 Jahr, als Therapieende wurde der 14. Tag nach der ersten Chemotherapiegabe im letzten Block festgelegt. Das entspricht der letzten Vincristingabe an Tag 15.

## **2.6 Datenerhebung und –erfassung für die aktuelle Auswertung**

Zunächst wurde geprüft, ob in den einzelnen Patientenakten der HIT-Studienzentrale ausreichend Daten zur Bewertung der Ototoxizität nach Therapieende vorlagen. In einem Statusbogen, der den aktuellen Status (Remission, Rezidiv, Tod, Therapiefolgen) der Patienten dokumentiert, sollen die an HIT 2000 teilnehmenden Kliniken auch vorliegende Hörstörungen erfassen und in regelmäßigen Abständen an die Studienzentrale weiterleiten. Stichproben ergaben jedoch, dass die Angaben zum Hörvermögen auf dem Statusbogen teilweise auf weit zurückliegenden Untersuchungen basierten oder die Gradierung eines Defizits nicht zutreffend erfolgt waren. Um stichhaltige Daten zu gewinnen, wurden die verschiedenen Kliniken gebeten, der Studienzentrale alle vorhandenen Audiogramme zukommen zu lassen. Besonderes Interesse galt hierbei den Audiogrammen aus dem Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende. Die Audiogramme wurden entsprechend den nachfolgend beschriebenen Klassifikationen ausgewertet. Die so entstandenen Informationen wurden in eine Datenbank eingegeben und durch weitere relevante Angaben aus den Datenbanken und Patientenakten der Studienzentrale ergänzt.

## **2.7 Audiometrie und Audiogramme**

Laut Studienprotokoll sollte eine Hörprüfung vor jedem Block der Erhaltungstherapie, 6 Wochen nach Therapieende, einmal im 1. und einmal im 2. Jahr nach Therapieende, sowie weitere nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Ausgewertet wurden Reintonaudiogramme, zu deren Erstellung der Patient in einem schalldichten Raum sitzt und über Kopfhörer Tonsignale in den Frequenzen 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz in den Lautstärken 5 bis 120 dB dargeboten bekommt. Nimmt der Patient den Ton wahr, gibt er ein

Zeichen, beispielsweise durch Drücken eines Knopfes. Beide Ohren werden getrennt geprüft. Die jeweils wahrgenommenen Töne werden im Audiogramm eingetragen, durch Verbinden der Werte für die einzelnen Töne entsteht die individuelle Hörkurve. Vor einer Audiometrie sollte stets eine Spiegelung der Gehörgänge durchgeführt werden. Die Reintonaudiometrie kann bei Kindern ab 3 Jahren durchgeführt werden.<sup>18</sup> Abbildung 2 zeigt ein Audiogramm mit dem für die Cisplatintherapie typischen Hochtonabfall beidseits.

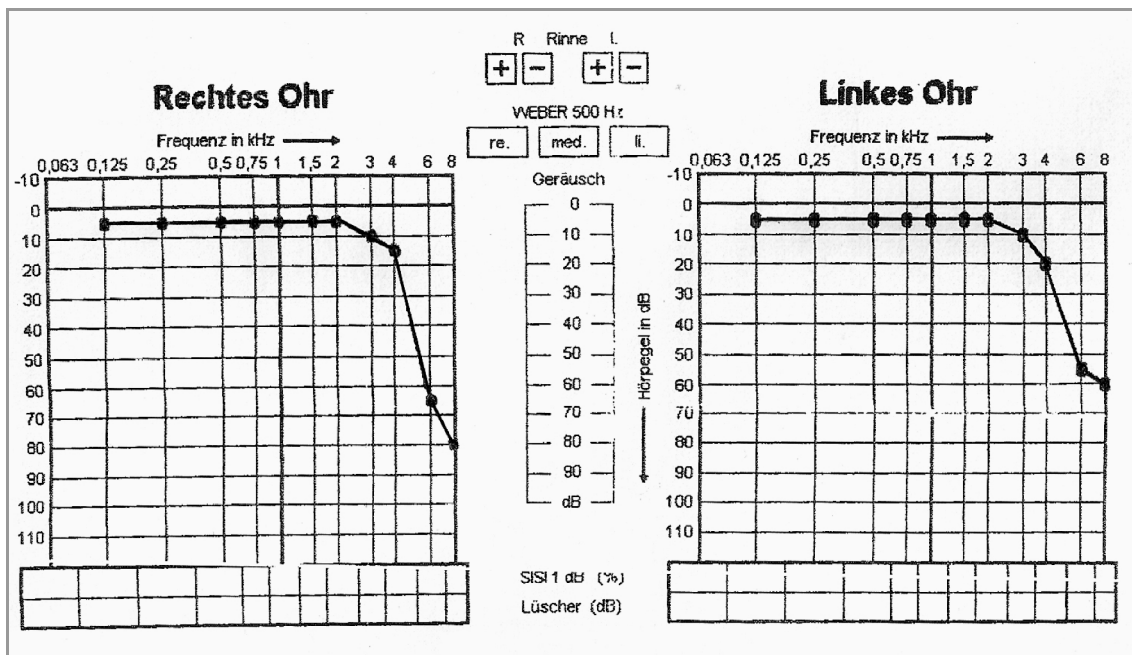


Abb. 2: Audiogramm mit Hörverlust im Hochtonbereich bds.

## 2.8 Klassifizierung des Hörverlustes

Tab. 1: Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten Klassifikationen für Ototoxizität gemäß HIT 2000 (laut Studienprotokoll<sup>71</sup>), Brock et al.<sup>18</sup>, St. Jude<sup>13</sup> und WHO<sup>75</sup>.

| Grad            | Kriterium  |
|-----------------|--|
| <b>HIT 2000</b> |  |
| 0               | Abfall der Hörschwelle bis 10 dB in allen Frequenzen   |
| I               | Hörverlust 10-15 dB, ≤ 2000 Hz   |
| II              | Hörverlust 16-30 dB, ≤ 2000 Hz   |
| III             | Hörverlust 31-60 dB, ≤ 2000 Hz   |
| IV              | Hörverlust > 60 dB, ≤ 2000 Hz  |
| <b>Brock</b>    |  |
| 0               | Hörverlust < 40 dB in allen Frequenzen   |
| I               | Hörverlust ≥ 40 dB, 8000 Hz*   |
| II              | Hörverlust ≥ 40 dB, ≥ 4000 Hz*   |
| III             | Hörverlust ≥ 40 dB, ≥ 2000 Hz*   |
| IV              | Hörverlust ≥ 40 dB, ≥ 1000 Hz*   |
|                 | * Hörverlust < 40 dB in allen tieferen Frequenzen  |
| <b>St. Jude</b> |  |
| 0               | kein Hörverlust  |
| I               | 40 dB Hörverlust bei 6000 und/oder 8000 Hz   |
| II              | Hörverlust > 25 dB bei 3000 und/oder 4000 Hz   |
| III             | Hörverlust > 25 dB bei 2000 Hz, Patient benötigt Hörgerät  |
| IV              | Hörverlust ≥ 40 dB bei 2000 Hz, Patient benötigt Hörgerät  |
| <b>WHO</b>      |  |
| 0               | Hörverlust ≤ 25 dB**   |
| I               | Hörverlust 26-40 dB**  |
| II              | Hörverlust 41-60 dB**  |
| III             | Hörverlust 61-80 dB**  |
| IV              | Hörverlust ≥ 81 dB**   |
|                 | ** der Hörverlust errechnet sich aus dem Durchschnitt des Hörschwellenabfalls bei 500, 1000, 2000 und 4000 Hz des besseren Ohres |

### **Klassifikation gemäß HIT 2000**

Das Protokoll der Studie HIT 2000 sieht die o. g. Klassifikation für Ototoxizität vor. Sie entspricht den Kriterien eines modifizierten WHO-Scores. Bewertet wird das stärker betroffene Ohr. Grad III wird im Protokoll als stark beeinträchtigender Hörverlust beschrieben, bei dem die Korrektur mit einem Hörgerät nötig ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde für Grad 0 ein Abfall der Hörschwelle bis 10 dB in allen Frequenzen akzeptiert und Grad IV\* für Taubheit ergänzend eingeführt.

### **Klassifikation gemäß Brock**

Ausschlaggebend für diese Klassifikation ist das weniger stark betroffene Ohr. Ergänzend zu der in der Literatur definierten Einteilung wurde für die aktuelle Auswertung Grad IV\* (Taubheit) und V zur genaueren Bewertung ergänzt. Mit Grad V wurde dann bewertet, wenn das Kriterium „< 40 dB in allen tieferen Frequenzen“ nicht erfüllt war – wenn also in einer Frequenz sowohl größer als auch kleiner 1000 Hz ein Abfall der Hörschwelle auftrat.

### **Klassifikation gemäß St. Jude**

In einer Studie des St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, wurde die o. g. Klassifikation verwendet, welche hier als „St. Jude“ bezeichnet wird.<sup>13</sup> Ausschlaggebend ist für diese Klassifikation das stärker betroffene Ohr, Grad IV\* (Taubheit) wurde ebenfalls ergänzt.

### **Klassifikation gemäß WHO**

Im WHO-Grading wird das weniger stark betroffene Ohr bewertet. Ab Grad I wird eventuell ein Hörgerät benötigt.



## 2.9 Patienten

Im Rahmen der HIT 2000 – AB 4 Studie wurden in Deutschland 176 Patienten randomisiert. In der vorliegenden Studie wurden die Daten zur Ototoxizität von diesen Patienten analysiert. Die Patienten wurden in 64 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz behandelt. Der Altersmedian der eingeschlossenen Patienten betrug 9.4 Jahre, 110 Patienten waren männlichen, 66 weiblichen Geschlechts.

Nach der Tumorsektion wurde der histologische Befund jeweils durch den örtlichen Pathologen erhoben, eine Referenzbeurteilung der Histologie lag protokollgemäß bei allen Patienten vor.

In den Zweig sRT wurden 87 Patienten randomisiert, tatsächlich wurden 89 Patienten konventionell bestrahlt. In den Zweig HFRT wurden 89 Patienten randomisiert, tatsächlich wurden 81 Patienten hyperfraktioniert bestrahlt. Bei 6 Patienten lag keine Information über die tatsächliche Bestrahlung vor. Die tatsächliche Bestrahlung unterschied sich vom Ergebnis der Randomisierung beispielsweise dann, wenn die Eltern des Patienten das Randomisierungsergebnis ablehnten.

137 Patienten erhielten alle 8 Blöcke Erhaltungstherapie, hiervon 57 mit der maximalen Kumulativdosis Cisplatin von  $560 \text{ mg/m}^2$ . 3 Patienten erhielten keine Chemotherapie, bei 19 Patienten wurde die Chemotherapie vorzeitig abgebrochen, hiervon bei 2 Patienten aufgrund von Ototoxizität. 1 Patient verstarb nach dem 2. Chemotherapiezyklus therapiebedingt. Von den übrigen 16 konnten keine oder unvollständige Daten zur Chemotherapie erhoben werden.

Bei 87 Patienten wurde die Cisplatinosis reduziert und bei 72 davon zumindest teilweise durch Carboplatin ersetzt.

Audiogramme aus dem Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende konnten von 36 Patienten eingeholt werden. Von weiteren 44 Patienten lagen Audiogramme außerhalb dieses Zeitraumes, aber aus dem Zeitraum 6 Tage bis 6 Jahre nach Therapieende vor. Insgesamt konnten von 80 Patienten Audiogramme nach Therapieende ausgewertet werden, 69 davon waren für die Fre-

quenzen von 250 Hz bis 8000 Hz beidseits vollständig, sodass sie in die Kollektivaudiogramme eingingen (Abb. 16 und 17). Von 96 Patienten lagen keine bzw. allenfalls Audiogramme vor, die während des Therapieverlaufs angefertigt wurden.

2 Patienten wurden nach Therapieende mit einer Tympanoplastik versorgt.

## **2.10 Datenverarbeitung, Statistik**

Die Auswertungen dieser Arbeit wurden mit Hilfe von Microsoft Excel Version 11.5 durchgeführt. Die statistische Signifikanz von Teilauswertungen wurde anhand des Chi<sup>2</sup>-Tests (Signifikanzniveau  $p \leq 0.05$ ) analysiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Hörverlust 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende gemäß der Klassifikationen HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO

Von 36 Patienten lagen Audiogramme aus dem Zeitraum zwischen 0.5 – 1.5 Jahre nach Therapieende vor. Abbildung 3 und Tabelle 2 zeigen den Hörverlust dieser Patienten gemäß der Klassifikationen HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO. Der Median des Zeitraums zwischen Therapieende und Audiogrammdatum beträgt 10 Monate.

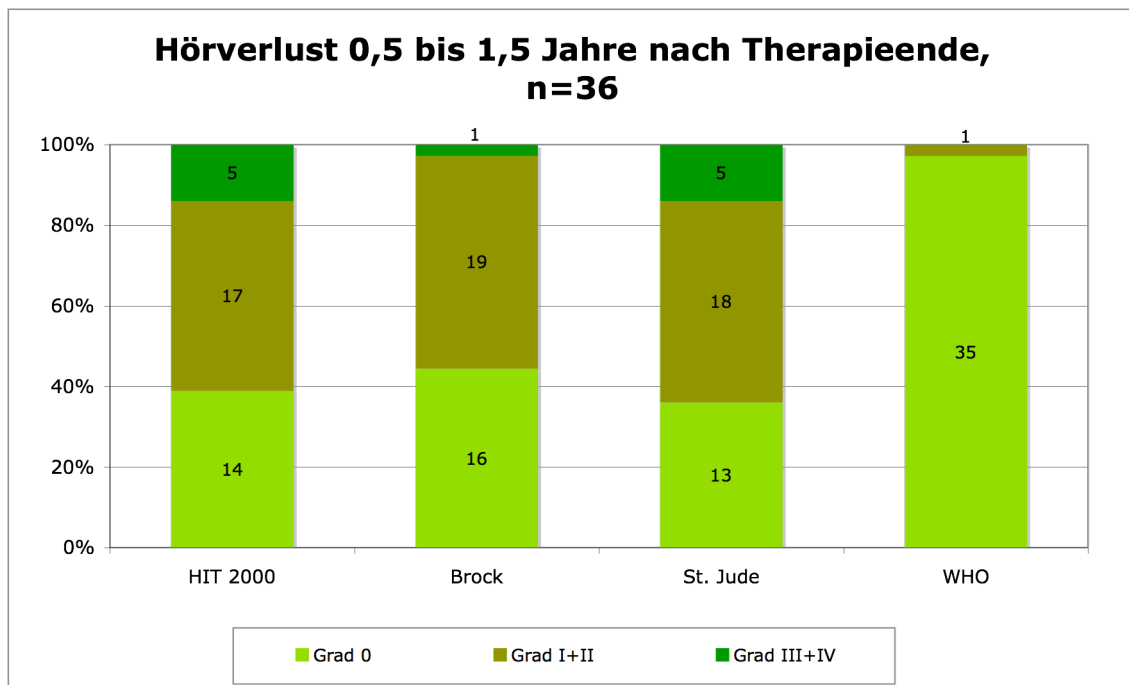


Abb. 3: Schweregrad des Hörverlustes entsprechend verschiedener Klassifikationen. Brock und WHO beruhen auf der Beurteilung des besseren Ohres, St. Jude und HIT 2000 auf Beurteilung des schlechteren Ohres.

Gemäß HIT 2000 hatten im Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende 14 Patienten (39%) keinen Hörverlust, 3 (8%) Hörverlust Grad I, 14 (39%) Grad II, 2 (6%) Grad III und 3 (8%) Grad IV.

Gemäß Brock trat bei 16 Patienten (44%) kein Hörverlust auf bzw. bei 5 (14%) ein Hörverlust Grad I, bei 14 (39%) Grad II und bei 1 (3%) Grad III. Grad IV und V traten nicht auf.

Gemäß St. Jude hatten 13 Patienten (36%) keinen Hörverlust, 9 (25%) einen Hörverlust Grad I, 9 (25%) Grad II, 2 (6%) Grad III und 3 (8%) Grad IV.

Gemäß der WHO-Klassifikation hatten 35 Patienten (97%) keinen Hörverlust und 1 Patient (3%) Hörverlust Grad I. Grad II, III und IV traten hier nicht auf.

Grad IV\* (Taubheit) fand sich in keiner Klassifikation.

Tab. 2: Ototoxizität prozentual im Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende, vgl. Abb. 3.

| n = 36      | HIT 2000 | Brock | St. Jude | WHO |
|-------------|----------|-------|----------|-----|
| Grad I/II   | 47       | 53    | 50       | 3   |
| Grad III/IV | 14       | 3     | 14       | 0   |
| Grad I-IV   | 61       | 56    | 64       | 3   |

Die Klassifikationen HIT 2000 und St. Jude zeigten sich am empfindlichsten für die Abbildung von Ototoxizität, wohingegen das WHO-Grading die aufgetretenen Hörverluste kaum abbildete.

Tab. 3: Hörverlust 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende, b. = besseres Ohr, s. = schlechteres Ohr.

| Grad  | HIT 2000 |        | Brock  |        | St. Jude |        | WHO    |        |
|-------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|
|       | b. Ohr   | s. Ohr | b. Ohr | s. Ohr | b. Ohr   | s. Ohr | b. Ohr | s. Ohr |
| 0     | 20       | 14     | 16     | 13     | 16       | 13     | 35     | 28     |
| I     | 7        | 3      | 5      | 2      | 12       | 9      | 1      | 5      |
| II    | 9        | 14     | 14     | 10     | 7        | 9      | 0      | 1      |
| III   | 0        | 2      | 1      | 7      | 1        | 2      | 0      | 2      |
| IV    | 0        | 3      | 0      | 1      | 0        | 3      | 0      | 0      |
| V     | -        | -      | 0      | 3      | -        | -      | -      | -      |
| Summe | 36       | 36     | 36     | 36     | 36       | 36     | 36     | 36     |

Die Toxizitätsgrade beruhen auf dem Befund des Ohres, welches in der jeweiligen Klassifikation bewertet werden sollte. In Tabelle 3 wurden jeweils beide Ohren separat bewertet. Je nach dem, ob das stärker oder weniger stark betroffene Ohr klassifiziert wird, ergeben sich hierbei unterschiedliche Auswertungen: gemäß Brock hatten bei Bewertung des besseren Ohres 16 Patienten (44%) keinen Hörverlust (Grad 0), bei Bewertung des schlechteren jedoch nur 13 (36%).

Es wird deutlich, dass bei Bewertung des weniger stark betroffenen Ohres, wie es beim Brock- und WHO-Grading der Fall ist, wesentlich geringere Ototoxizitätsraten auftreten (siehe auch Abb. 16 und 17).

## **3.2 Hörverlust und Radiotherapie**

### **3.2.1 Hörverlust bei hyperfraktionierter und konventioneller Bestrahlung**

Der Hörverlust nach Therapieende von 80 Patienten bei konventioneller und hyperfraktionierter Bestrahlung wurde anhand der Klassifikationen Brock, HIT 2000 und St. Jude verglichen. (Auf die WHO-Klassifikation wurde in den folgenden Auswertungen verzichtet, da sich bereits zeigte, dass sich anhand dieser Klassifikation die Ototoxizität nicht sinnvoll abbilden lässt.) Sowohl gemäß Brock als auch gemäß St. Jude trat Ototoxizität ab Grad I bei sRT seltener auf. Gemäß HIT 2000 war die Ototoxizität ab Grad I bei beiden Bestrahlungsarten gleich (Abb. 4, Tab. 4).

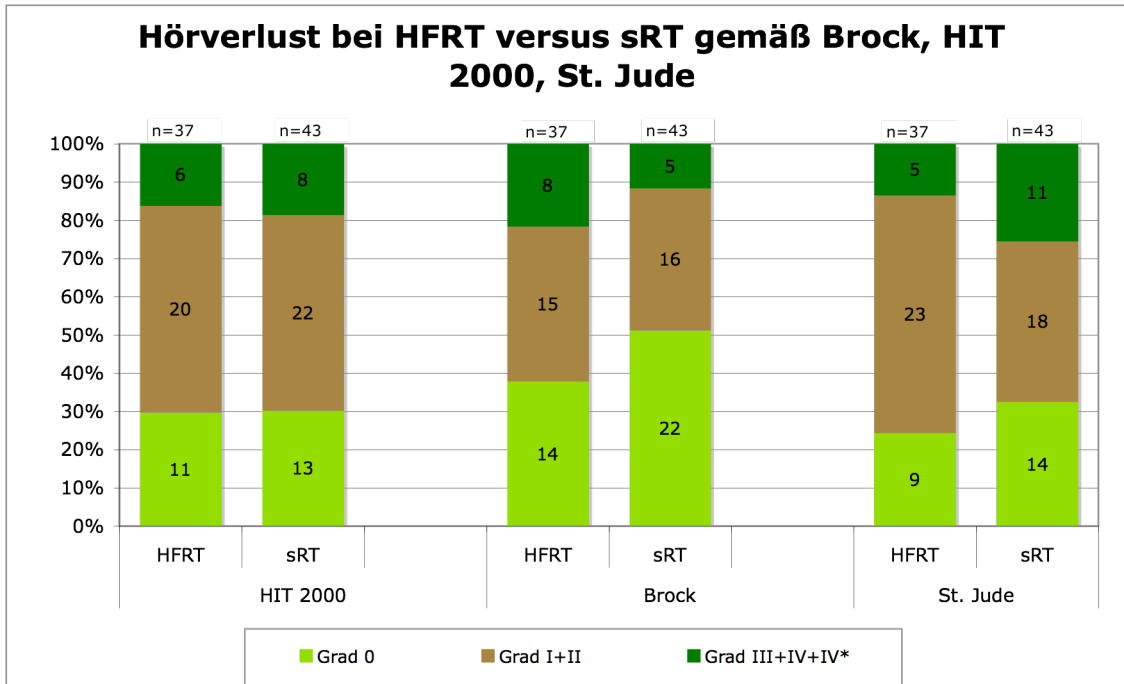


Abb. 4: HFRT = hyperfraktionierte Radiotherapie, sRT = Standard-Radiotherapie. Grad IV\* trat 1 mal bei sRT/HIT 2000 auf.

Ototoxizität Grad III/IV trat gemäß HIT 2000 und St. Jude bei sRT etwas häufiger auf. Laut Brock-Grading kam Ototoxizität Grad III/IV bei HFRT etwas häufiger vor.

Tab. 4: Ototoxizität prozentual bei HFRT (hyperfraktionierte Bestrahlung) und sRT (Standard-Radiotherapie), vgl. Abb. 4.

|             | HIT 2000 |     | Brock |     | St. Jude |     |
|-------------|----------|-----|-------|-----|----------|-----|
|             | HFRT     | sRT | HFRT  | sRT | HFRT     | sRT |
| Grad III/IV | 16       | 19  | 22    | 12  | 14       | 26  |
| Grad I-IV   | 70       | 70  | 62    | 49  | 76       | 67  |

Gravierende Unterschiede bezüglich der Ototoxizität nach Therapieende konnten im Vergleich von HFRT und sRT nicht gefunden werden.

### 3.2.2 Hörverlust und cochleäre Bestrahlungsdosis

In Kooperation mit dem Referenzzentrum für Strahlentherapie (Klinik für Radioonkologie, Universität Leipzig) konnten von 51 Patienten Daten zur Bestrahlungsdosis des Innenohres evaluiert werden: sie betrug mindestens 22 und maximal 68 Gy. Um den Hörverlust der Patienten mit sRT (n=30) und HFRT (n=21) vergleichen zu können, wurde die Äquivalenzdosis für die sRT aus der Bestrahlungsdosis errechnet ( $HFRT/1.267=sRT^{76}$ , Abb. 5). War die Bestrahlungsdosis nicht symmetrisch, wurde der Hörverlust des stärker bestrahlten Ohres analysiert.

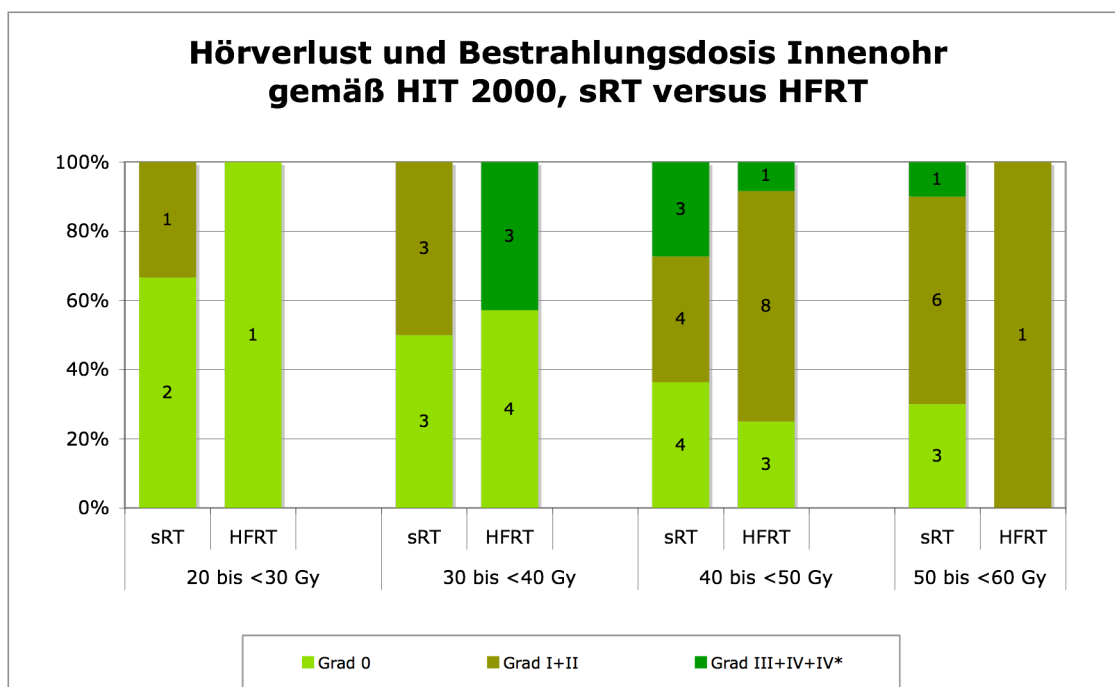


Abb. 5: HFRT = hyperfraktionierte Radiotherapie, sRT = Standard-Radiotherapie. Grad IV\* trat 1 mal in der Gruppe 50 bis < 60 Gy/sRT auf. Die Bestrahlungsdosis bei HFRT entspricht dem Äquivalent der sRT ( $HFRT/1.267=sRT$ ).

Bei einer cochleären Bestrahlungsdosis von 30 bis <40 Gy wiesen 3 von 6 Patienten bei sRT und 3 von 7 Patienten bei HFRT Hörminderungen auf.

Bei einer Dosis zwischen 40 und 50 Gy zeigten 7 von 11 Patienten bei sRT bzw. 9 von 12 bei HFRT Ototoxizität ab Grad I.

Auch in Abhängigkeit von der cochleären Bestrahlungsdosis zeigten sich bezüglich der Ototoxizität nach Therapieende keine grundlegenden Unterschiede

zwischen HFRT und sRT. Sie nahm bei beiden Bestrahlungsarten mit steigender Dosis zu.

### 3.3 Hörverlust und Vincristingaben während der Bestrahlung

Zu 75 Audiogrammen lag die Anzahl der Vincristingaben während der Radiotherapie vor. Die Hörverluste wurden nach HIT 2000 klassifiziert (Abb. 6).

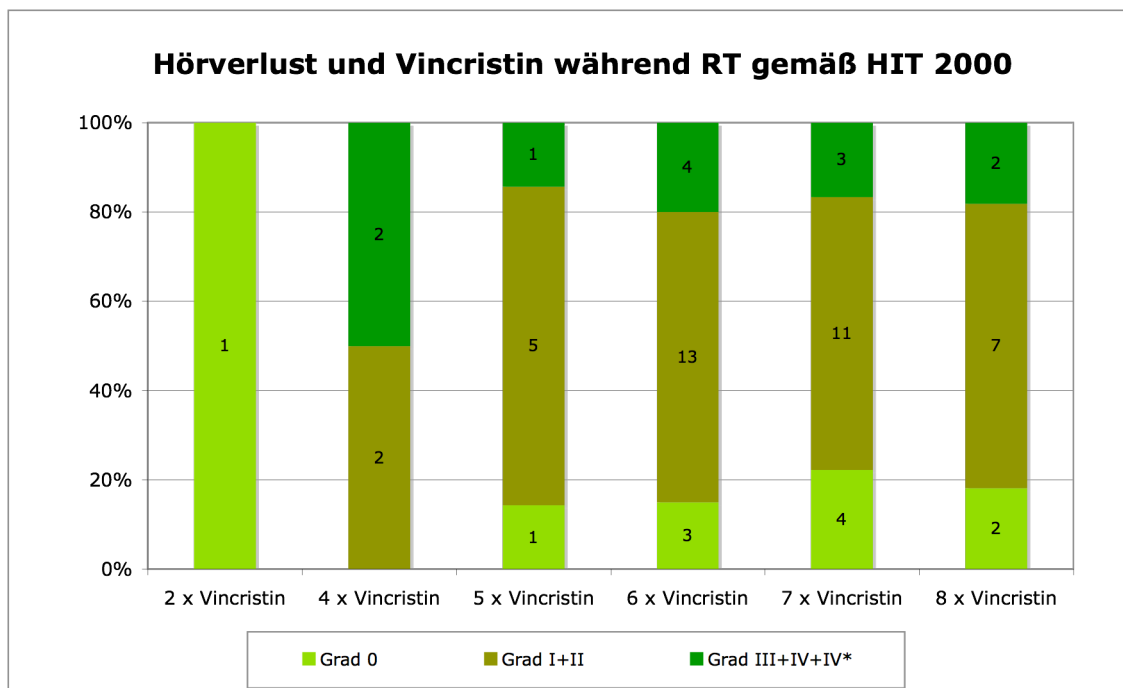


Abb. 6: RT = Radiotherapie. 1 bzw. 3 Vincristingaben kamen nicht vor. Grad IV\* trat einmal bei 7 Vincristingaben auf.

Bei 5 bis 8 Vincristingaben lag der Anteil an Hörverlust ab Grad I zwischen 78% und 86% und unterschied sich damit in diesen Gruppen nicht signifikant.

Abbildung 7 vergleicht die Ototoxizität bei sRT und HFRT, ebenfalls den Vincristingaben zugeordnet. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bestrahlungsarten.



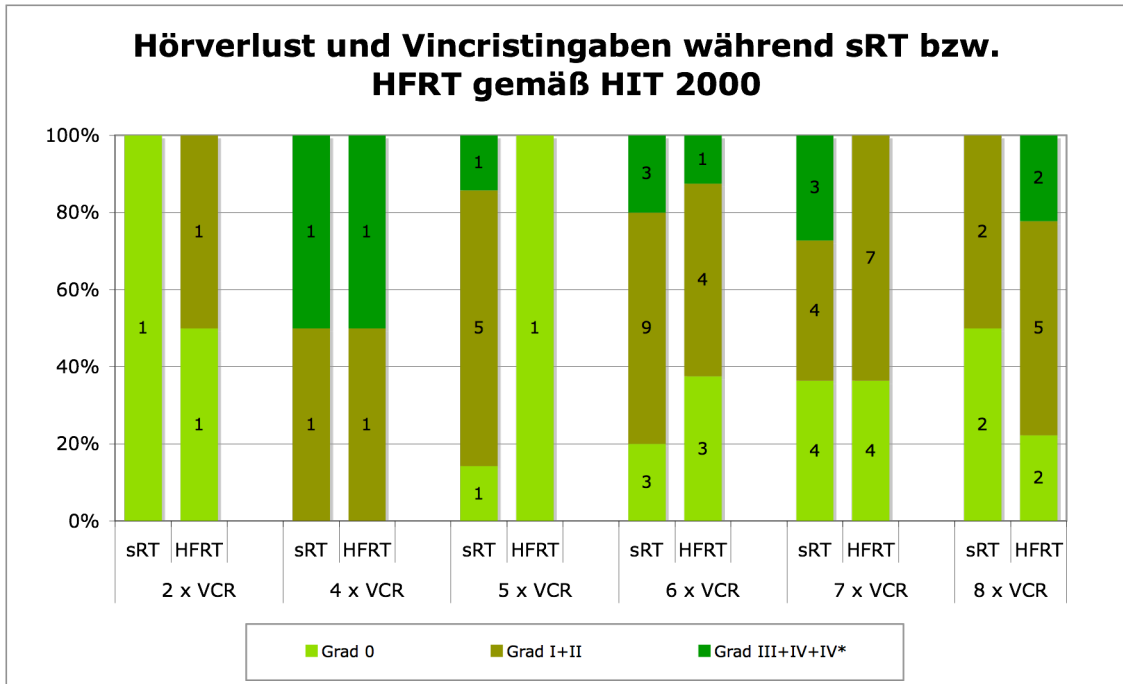


Abb. 7: HFRT = hyperfraktionierte Radiotherapie, sRT = Standard-Radiotherapie. VCR = Vincristin. Grad IV\* trat einmal bei 7 Vincristingaben/sRT auf.

Hinweise auf einen Einfluss der Vincristingaben während der Radiatio auf die Ototoxizität konnten nicht gefunden werden.

### 3.4 Dynamik der Hörminderungen

#### 3.4.1 Dynamik während der Therapie

In die folgende Analyse gingen Audiogramme ein, die einen Hörverlust von mindestens Brock Grad III nach Therapieende aufwiesen und zu denen mindestens ein weiteres Audiogramm aus der vorangegangenen Therapie vorhanden war (n=14). Diese wurden gemäß Brock und HIT 2000 bewertet (Abb. 8), um neben der studieneigenen Klassifikation vergleichend ein weiteres Grading zu verwenden, das auf der Auswertung des weniger stark betroffenen Ohres beruht.

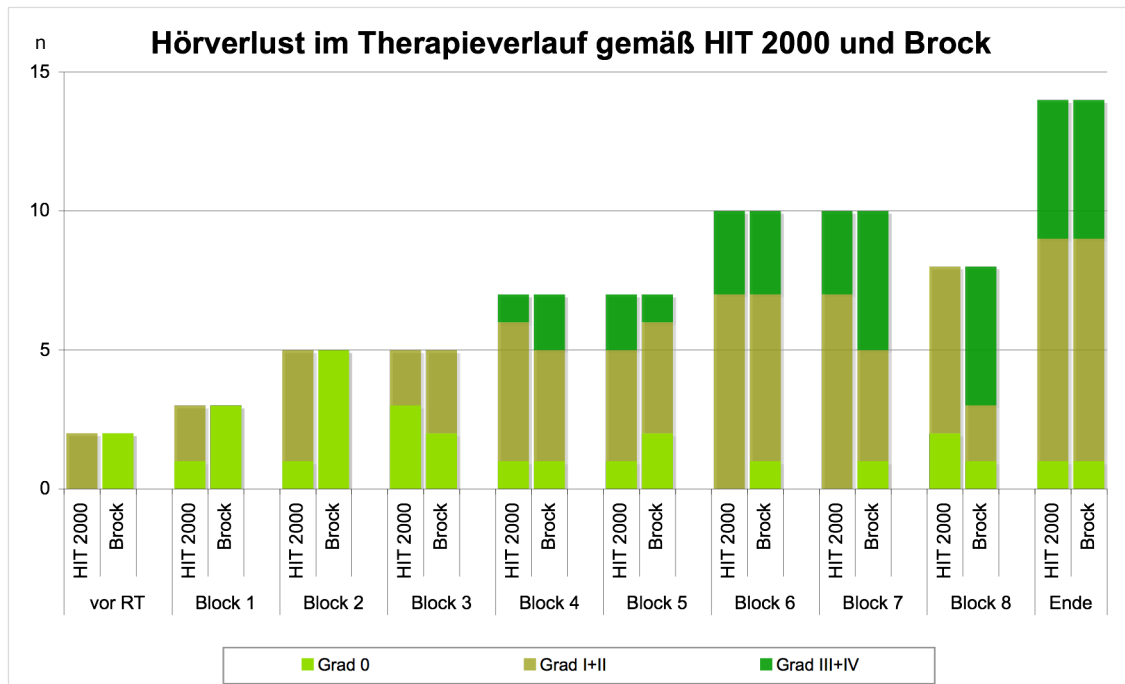


Abb. 8: vor RT = vor Radiotherapie, Block 1 = vor 1. Block Chemotherapie usw., (n=14).

Laut Brock trat erstmals ein Hörverlust vor dem 3. Chemotherapieblock auf, gemäß HIT 2000 bestand bei 2 Patienten bereits vor der Radiotherapie ein Hörverlust Grad II. Ein Hörverlust ab Grad III trat in beiden Klassifikationen erstmals vor Block 4 der Chemotherapie auf.

Niedriggradige Hörverluste, die bereits vor Beginn der Radiotherapie bestehen konnten, wurden gemäß HIT 2000 früher erfasst als gemäß Brock. Höhergradige Hörverluste traten mit Fortschreiten der Chemotherapie häufiger auf.

Abbildung 9 stellt die Ototoxizität im Therapieverlauf der Platinderivatgabe in den einzelnen Blöcken der Chemotherapie gegenüber. Die Darstellung zeigt jeweils nur die zu den vorhandenen Audiogrammen zugehörigen Platingaben.

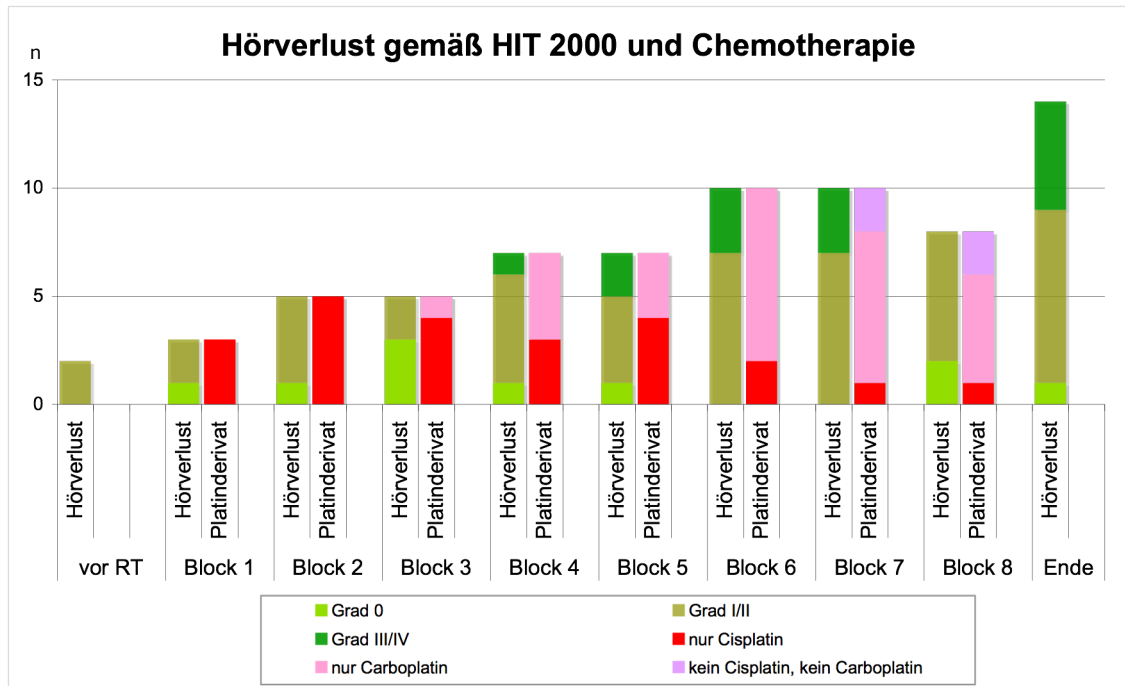


Abb. 9: vor RT = vor Radiotherapie, Block 1 = vor 1. Block Chemotherapie usw., Ende = Therapieende (n=14).

Mit der Zunahme der Hörverluste ging die Abnahme der Platinderivatgaben einher.

### 3.4.2 Dynamik im Verlauf nach Therapieende

80 Audiogramme wurden zu 3 verschiedenen Zeiträumen nach Therapieende gemäß HIT 2000 und Brock analysiert (Abb. 10).

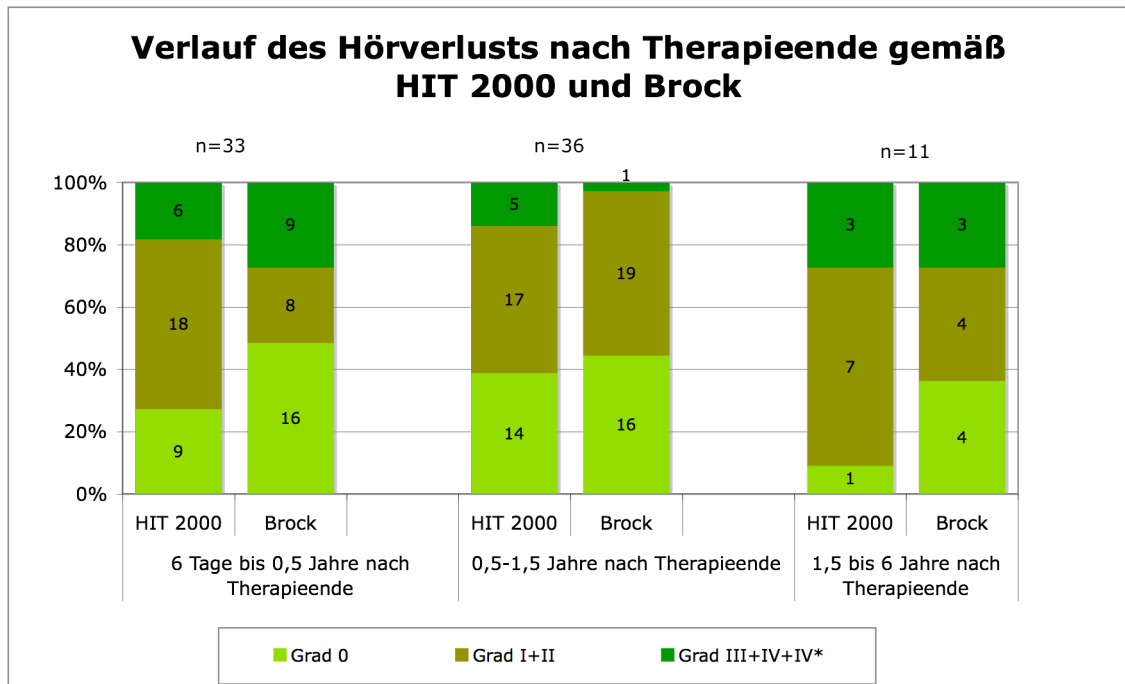


Abb. 10: Grad IV\* trat 1 mal 6 Tage bis 0.5 Jahre nach Therapieende gemäß HIT 2000 auf.

Für die 3 aufgezeigten Zeiträume lag der Hörverlust ab Grad I bei 73%, 61% und 91% (HIT 2000). Laut Brock-Klassifikation lag der Hörverlust ab Grad I für diese 3 Zeiträume bei 51%, 56% und 64%.

Abbildung 11 verdeutlicht den Verlauf des Hörverlustes in den o. g. Zeiträumen nach Therapieende gegliedert nach Bestrahlungsart. Zum Teil lagen mehrere Audiogramme des gleichen Patienten vor, die wiederholt in die Analyse eingingen. Es hatten im letzten Zeitraum 6 von 6 Patienten, die hyperfraktioniert bestrahlt wurden, einen Hörverlust ab Grad I, verglichen mit 4 von 5 bei sRT. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Bestrahlungsarten bestand nicht.

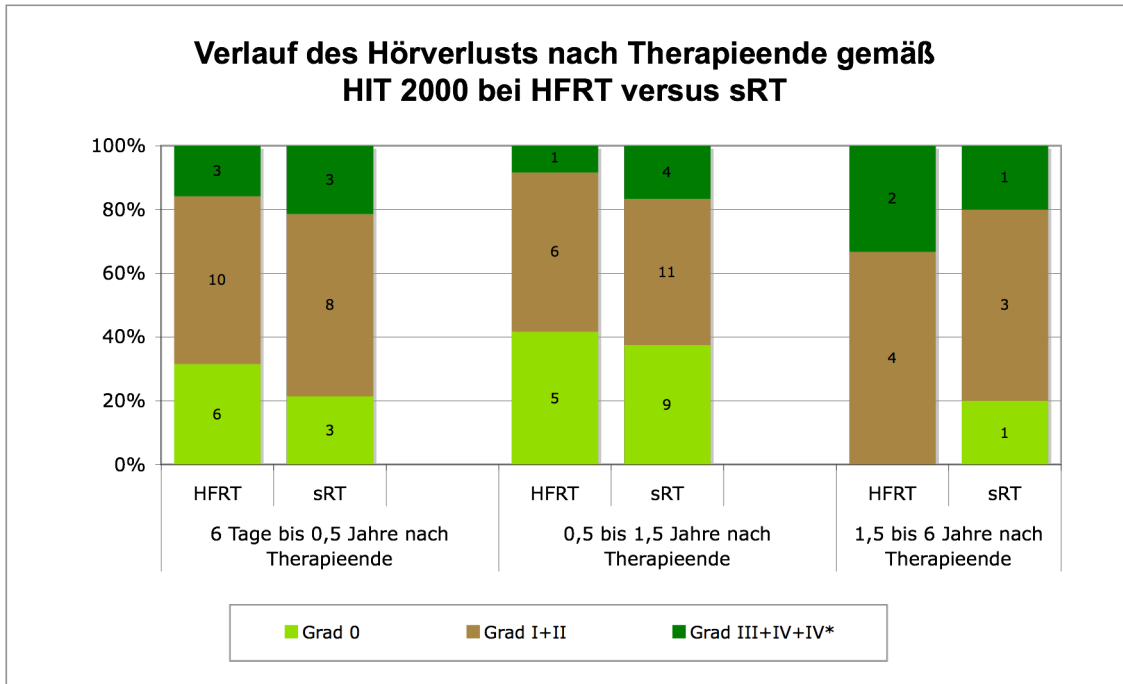


Abb. 11: HFRT = hyperfraktionierte Radiotherapie, sRT = Standard-Radiotherapie. Grad IV\* trat 1 mal 6 Tage bis 0.5 Jahre nach Therapieende/sRT auf.

Es fanden sich keine Hinweise auf die Abnahme, eher eine Tendenz zur Zunahme von Hörminderungen im Verlauf nach Therapieende.

### 3.5 Dosismodifikationen von Cisplatin und Platinderivatgabe bezüglich Ototoxizität

#### 3.5.1 Hörverlust und Cisplatindosisreduktion

Abbildung 12 zeigt die Platinderivatverabreichung während der Erhaltungstherapie aller 176 Patienten des Studienzweigs HIT 2000 – AB 4.

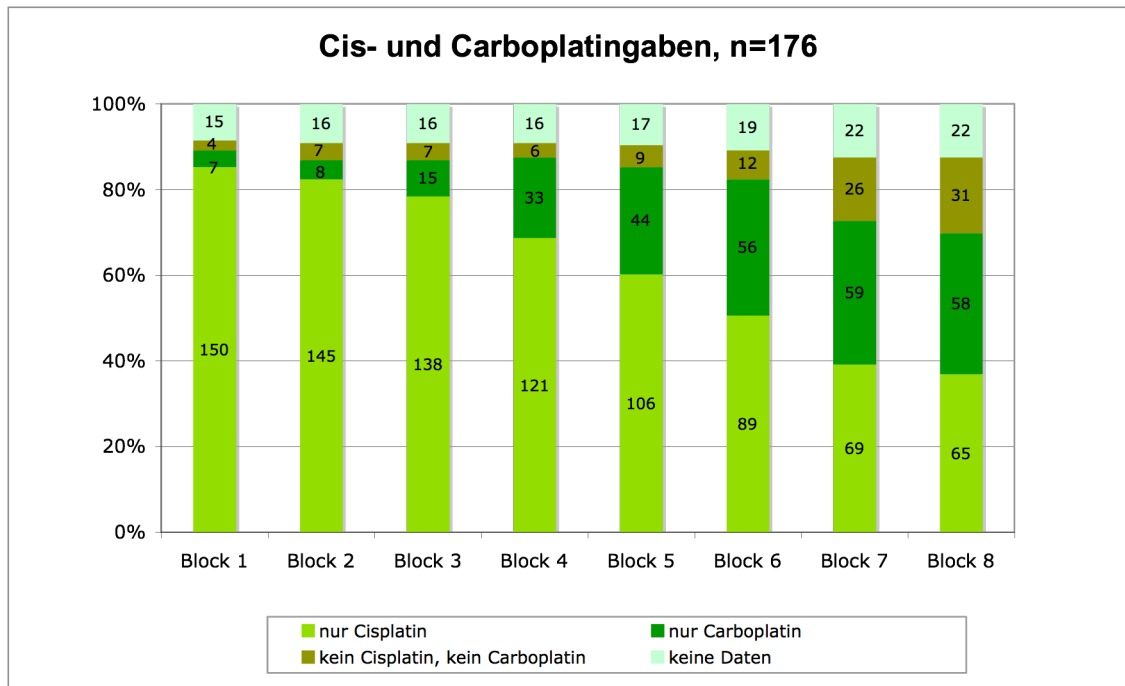


Abb. 12: Cis-/Carboplatinungen in den Blöcken 1 bis 8 der Erhaltungskemotherapie.

In Block 1 erhielten 85% Cisplatin. In Block 8 wurde nur noch in 37% der Fälle Cisplatin verabreicht, in 33% Carboplatin und in 18% konnte kein Platinderivat mehr gegeben werden (12%: keine Daten; Abb. 12).

In 53 Fällen (30%) wurde die Cisplatinosis aufgrund von Ototoxizität reduziert (Tab. 5).

Tab. 5: Reduktion der Cisplatinosis. \*Gründe außer Ototoxizität für eine Dosisreduktion waren: Hämatotoxizität, Knochenmarkdepression, Nephrotoxizität, Wunsch der Eltern, Allergie, primäre Gabe von Carboplatin, unbekannte Gründe.

|   | n           | %           |
|---|-------------|-------------|
| Cisplatinreduktion gesamt<br>(aufgrund Ototoxizität/andere Gründe*) | 87 (53/34*) | 49 (30/19*) |
| keine Angaben zur Dosisreduktion                                    | 21          | 12          |
| keine Dosisreduktion  | 68          | 39          |
| <b>Summe</b>  | <b>176</b>  | <b>100</b>  |

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten der Studie HIT 2000 – AB 4 war die Reduktion der Cisplatindosis notwendig, bei den meisten aufgrund von Ototoxizität. Es wurden die Hörverluste von Patienten, bei denen die Reduktion ototoxizitätsbedingt war, mit denen von Patienten verglichen, bei denen Cisplatin aus anderen Gründen als der Ototoxizität reduziert worden war. Zu 65 Audiogrammen, die nach Therapieende angefertigt wurden, lagen die entsprechenden Informationen vor. Diese wurden gemäß HIT 2000 analysiert (Abb. 13).

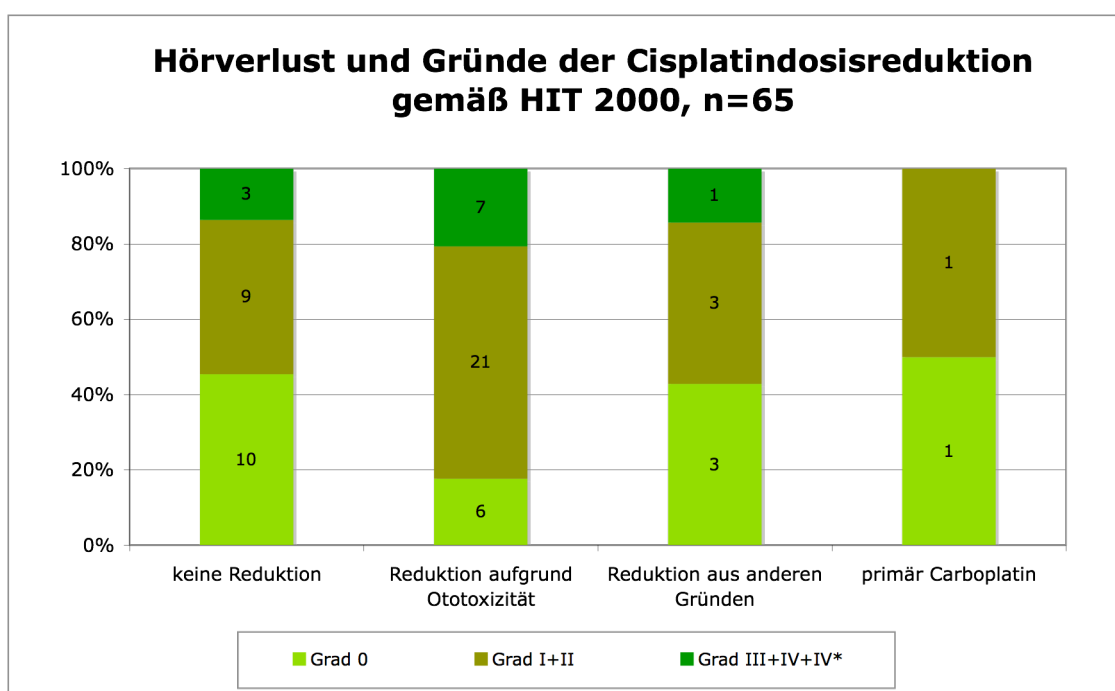


Abb. 13: Gründe außer Ototoxizität für eine Dosisreduktion waren: Hämatoxizität, Knochenmarkdepression, Nephrotoxizität, Wunsch der Eltern, Allergie. Primär Carboplatin: in einem Therapiezentrum wurde standardmäßig primär Carboplatin verabreicht. Grad IV\* kam bei einem Patienten ohne Dosisreduktion vor.

War keine Dosisreduktion notwendig, trat bei 12 von 22 Patienten eine Ototoxizität ab Grad I auf. Wurde die Cisplatindosis aufgrund von Ototoxizität reduziert, hatten 28 von 34 Patienten einen Hörverlust ab Grad I. Wurde die Cisplatindosis aus anderen Gründen als der Ototoxizität reduziert, kam bei 4 von 7 Patienten eine Ototoxizität ab Grad I vor.

82% der Patienten mit Dosisreduktion aufgrund von Ototoxizität wiesen Hörminderungen nach Therapieende auf.

### 3.5.2 Hörverlust und Cisplatin-/ Carboplatindosis

Für jeden der 8 Chemotherapieblöcke waren die Angaben <75%, >75% oder 100% der maximalen Cisplatin- bzw. Carboplatindosis von 77 Patienten verfügbar. Sie wurden den folgenden Gruppen entsprechend der Platindosis zugeteilt und nach HIT 2000 klassifiziert (Tab. 6 und Abb. 14). In der HIT-Studie ist die Dokumentation der exakten Kumulativdosis von Cisplatin nicht vorgesehen. Eine genauere Bewertung von Dosis-Toxizitäts-Relationen war nicht möglich.

Tab. 6: Patientengruppen entsprechend der verabreichten Cis- und Carboplatindosis.

| Gruppe | verabreichte Dosis  |
|--------|---|
| 100a   | 100% Cisplatin, 0% Carboplatin                                |
| 100b   | 100% Carboplatin, 0% Cisplatin                                |
| 75a    | mind. 75%* Cisplatin, Rest Carboplatin                        |
| 75b    | mind. 75%* Cisplatin, 0% Carboplatin                          |
| 75c    | mind. 75%* Cisplatin, Rest nicht vollständig Carboplatin      |
| <75a   | weniger als 75% Cisplatin, Rest Carboplatin                   |
| <75b   | weniger als 75% Cisplatin, 0% Carboplatin                     |
| <75c   | weniger als 75% Cisplatin, Rest nicht vollständig Carboplatin |
| <75d   | weniger als 75 % Carboplatin, 0% Cisplatin                    |
| 0      | keine Chemotherapie   |
|        | *75% = 6 Blöcke Chemotherapie                                 |



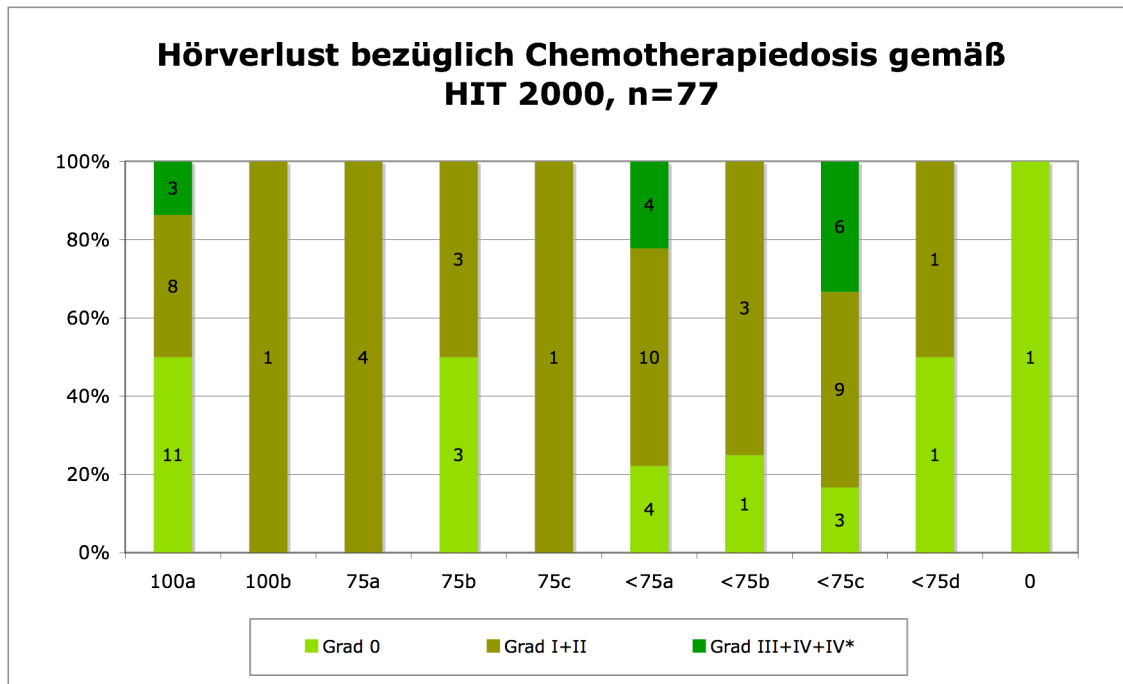


Abb. 14: Patientengruppen siehe Tab. 6. Grad IV\* trat einmal in der Gruppe 100a auf.

In der Gruppe 100a (100% Cisplatin, 0% Carboplatin) lag nach Therapieende eine Ototoxizität ab Grad I bei 11 von 22 Patienten vor. Von den 18 Patienten, die weniger als 75% Cisplatin (Reduktion vermutlich häufig aufgrund von Ototoxizität) mit einer vollständigen Substitution der übrigen Dosis durch Carboplatin erhielten, hatten 14 eine Ototoxizität ab Grad I (Gruppe <75a). In der Gruppe <75c, in der Cisplatin nicht vollständig mit Carboplatin substituiert werden konnte, hatten 15 von 18 Patienten einen Hörverlust ab Grad I.

Patienten mit Dosismodifikation bzw. einer Kombination von Cis- und Carboplatin waren stärker von Ototoxizität betroffen als solche, die allein Cisplatin erhielten.

### 3.6 Hörverlust und Patientenalter

80 Audiogramme von Patienten im Alter von 4 bis 20 Jahren wurden zwei Altersgruppen zugeteilt und gemäß HIT 2000 analysiert (Abb. 15).

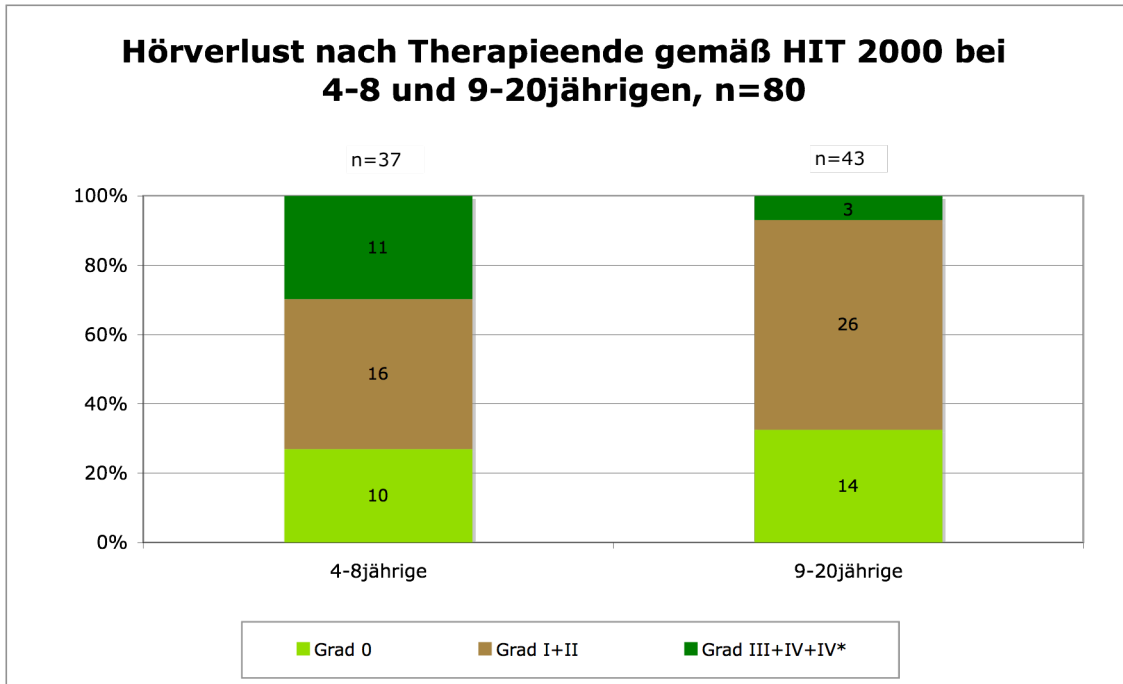


Abb. 15: Grad IV\* trat unter den 9 bis 20jährigen einmal auf. Kein Patient dieser Analyse war 21 Jahre alt.

Unter den Jüngeren erlitten gemäß HIT 2000 30% einen Hörverlust Grad III/IV, unter den Älteren waren es 7%. Damit war der Hörverlust Grad III/IV in der Gruppe der 4 bis 8jährigen Patienten mit  $p=0.008$  signifikant höher als der in der Gruppe der 9 bis 20jährigen.

Für jüngere Kinder besteht ein höheres Risiko, therapieinduzierte Hörverluste zu erleiden.

### 3.7 Symmetrie, Hörgeräteversorgung, Relevanz geringer Toxizitätsgrade

#### 3.7.1 Kollektivaudiogramme

Abbildung 16 und 17 zeigen eine Zusammenfassung 69 einzelner Audiogramme nach Therapieende, die im kompletten Frequenzbereich 250–8000 Hz beidseits auswertbar waren. Das linke bzw. das rechte Ohr jedes der 69 Patienten wurde dem Kollektiv „bessere“ bzw. „schlechtere Ohren“ zugeordnet, je nachdem, welches Ohr den gravierenderen, aus den Hörschwellenabfällen der einzelnen Frequenzen gemittelten Wert aufzeigte.

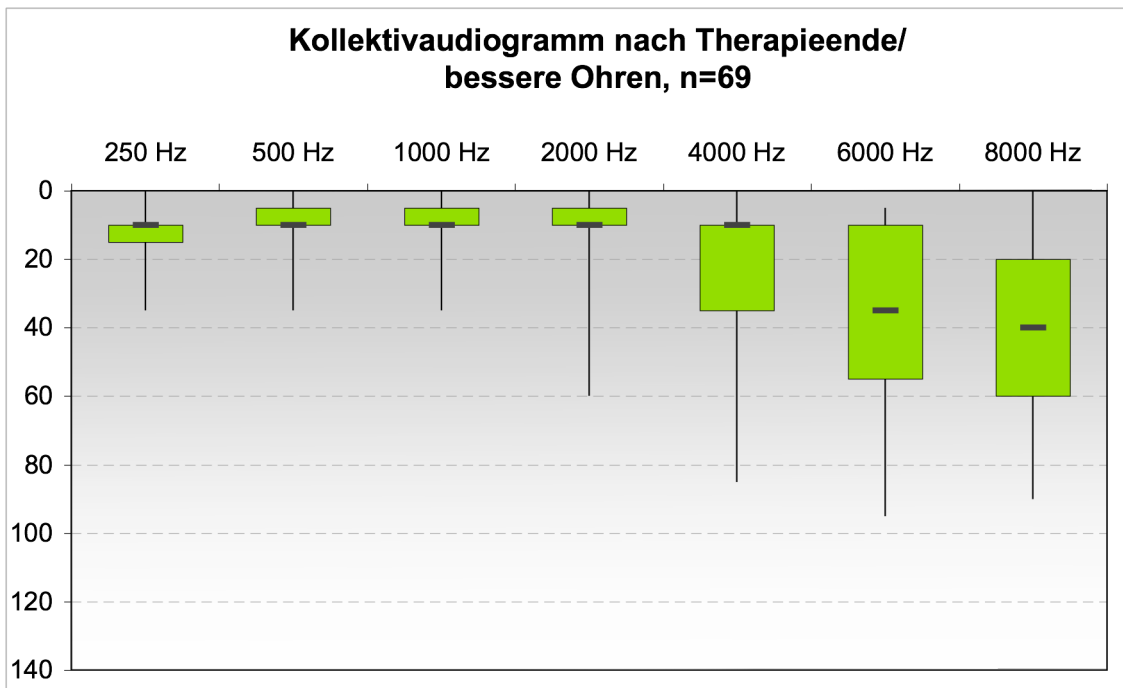


Abb. 16: Hörverlust in dB aufgetragen gegen Frequenz (Hz). Die Box zeigt die Werte der 25.-75. Perzentile. Die horizontale Linie stellt den Median dar. Die vertikale Linie reicht vom Minimum zum Maximum.

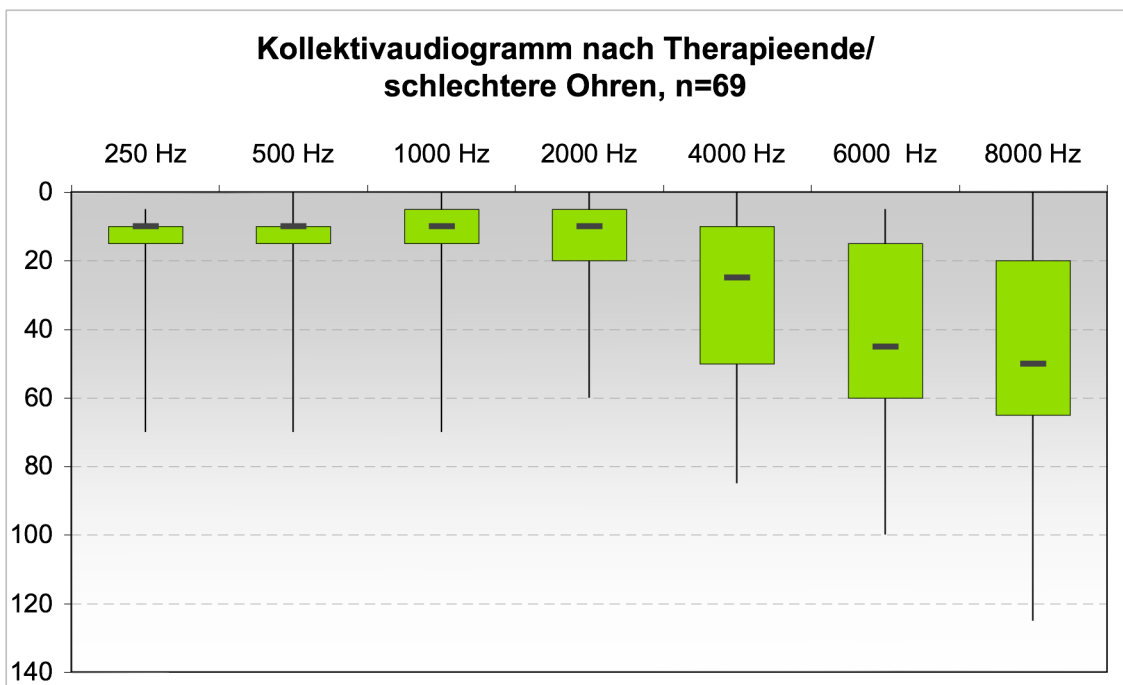


Abb. 17: Erläuterung siehe Abb. 16.

Im Kollektivaudiogramm „bessere Ohren“ betrug der maximale Hörverlust 95 dB bei 6000 Hz, der Median des Hörverlustes bei 8000 Hz 40 dB. Im Kollektivau-

diogramm „schlechtere Ohren“ betrug der maximale Hörverlust 125 dB bei 8000 Hz, der Median des Hörverlustes bei 8000 Hz 50 dB. Insgesamt ist ein starker Abfall der Hörschwelle in den Frequenzen von 4000 bis 8000 Hz zu beobachten. Dies führt zur Beeinträchtigung des Sprachverständnisses, da sich die betroffenen Frequenzen auch im Sprachbereich finden (vgl. Abb. 18).

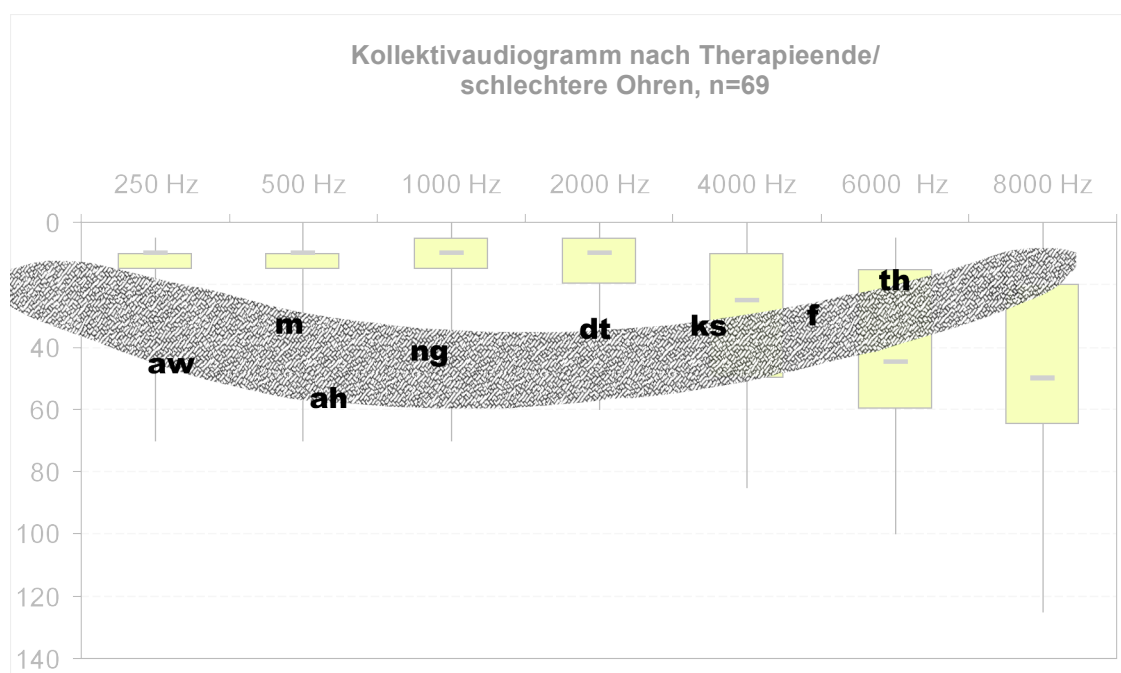


Abb. 18: Sprachbereich übertragen auf das Kollektivaudiogramm schlechtere Ohren. Die schraffierte Fläche stellt den Sprachbereich dar, die Buchstaben entsprechen Lauten in englischer Sprache.<sup>18</sup>

Die Kollektivaudiogramme verdeutlichen, dass die therapiebedingten Hörverluste nicht seitengleich auftreten (vgl. Tab. 3). Bei 8000 Hz lag der Median des Hörverlustes der schlechteren Ohren 10 dB unter dem Median der besseren Ohren. Zudem wird die klinische Relevanz der Hochtonschwerhörigkeit deutlich, da sie auch den Sprachbereich betreffen kann.

### 3.7.2 Hörverlust im Seitenvergleich

Ein Vergleich des Hörverlustes Grad I bis IV der linken und der rechten Seite zeigte keine signifikanten Unterschiede gemäß der Klassifikationen Brock und HIT 2000. In beiden Klassifikationen war das linke Ohr etwas stärker betroffen (Tab. 7).

Tab. 7: Hörverlust im Seitenvergleich. Grad IV\* trat 1 mal auf dem rechten Ohr gemäß HIT 2000 und Brock auf. Grad V (Brock-Grading) trat 4 mal auf dem linken Ohr auf.

| n = 80            | Brock       |            | HIT 2000    |            |
|-------------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                   | rechtes Ohr | linkes Ohr | rechtes Ohr | linkes Ohr |
| Grad 0            | 33          | 27         | 36          | 33         |
| Grad I/II         | 28          | 28         | 37          | 37         |
| Grad III/IV/IV*/V | 19          | 25         | 7           | 10         |
| Grad I-V          | 47          | 53         | 44          | 47         |

Es fand sich eine Tendenz zur Lateralisierung der Hörminderungen nach links.

### 3.7.3 Hörgeräteversorgung

Folgende Informationen lagen zur Hörgeräteversorgung des gesamten Kollektivs vor: 8 Patienten wurden mit einem Hörgerät versorgt, bei weiteren 4 war die Versorgung mit Hörgeräten möglich bzw. geplant. Von 4 Patienten lag die Information vor, dass sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Therapieende auf beiden Seiten mit einem Hörgerät versorgt worden waren. Tabelle 8 zeigt, wie das Hörvermögen dieser Patienten zum gleichen Zeitpunkt gemäß HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO einzustufen ist.

Tab. 8: Klassifizierung des Hörverlustes von 4 Patienten mit Hörgeräteversorgung gemäß HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO. Der erste Wert bezieht sich auf das rechte Ohr, der zweite auf das linke.

| Patient 1-4  | HIT 2000 | Brock  | St. Jude | WHO   |
|--------------|----------|--------|----------|-------|
| Grad re./li. | III/II   | IV/III | IV/III   | I/I   |
| Grad re./li. | II/II    | III/II | II/II    | I/0   |
| Grad re./li. | III/III  | IV/IV  | IV/IV    | II/I  |
| Grad re./li. | III/III  | IV/IV  | IV/IV    | II/II |

Im HIT 2000-Grading ist ab Grad III eine Hörgeräteversorgung potenziell empfohlen. Hier wurden jedoch 3 Ohren mit Grad II klassifiziert, die mit einem Hörgerät versorgt worden waren.

In der St. Jude-Klassifikation soll ab Grad III ein Hörgerät benötigt werden, dies war in der vorliegenden Analyse bei 2 Ohren nicht zutreffend – sie wurden mit Grad II klassifiziert.

Laut WHO wird ab Grad I eventuell ein Hörgerät benötigt; dies war bei einem Ohr nicht zutreffend, es wurde mit Grad 0 klassifiziert.

Bei Brock et al. finden sich keine Angaben, ab welchem Grad eine Hörgeräteversorgung notwendig ist.

Insgesamt wurden in den Klassifikationen HIT 2000, Brock und St. Jude 6 mal mit Hörgeräten versorgte Ohren mit einem als „moderat“ geltenden Hörverlust Grad II klassifiziert, was auf die klinische Relevanz der geringgradigen Hörverluste verweist.

### 3.8 Ototoxizität im Stuserhebungsbogen

Im Stuserhebungsbogen der HIT 2000-Studie ist vorgesehen, dass die teilnehmenden Therapiezentren 6 Wochen nach Ende der Therapie und im Folgenden halbjährlich u. a. Angaben zur Ototoxizität der Patienten machen und den Bogen an die Studienzentrale weiterleiten. Die HIT 2000-Klassifikation zur

Ototoxizität war bei 5 von 22 untersuchten, nach Therapieende in der Studienzentrale eingegangenen Stuserhebungen auf aktuellem Stand sowie vollständig und korrekt ausgefüllt (23%).

Dieser geringe Anteil erscheint nicht ausreichend, um den Stuserhebungsbogen als Grundlage für die Bewertung von Ototoxizität in der HIT-Studie zu verwenden. Die Therapiezentren sollten weiterhin zur Zusendung von Audiogrammen angehalten werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Ototoxizität in der Studie HIT 2000 – AB 4, Vergleich der verwendeten Klassifikationen**

Die Bewertung der therapieinduzierten Ototoxizität ist für Kinder mit Hirntumoren nicht standardisiert. In verschiedenen Studiengruppen und Veröffentlichungen werden zahlreiche unterschiedliche Klassifizierungen verwendet. Anhand des HIT 2000-Kollektivs wurden in der vorliegenden Arbeit mehrere gebräuchliche Klassifikationen verglichen. Dabei zeigten sich die Klassifikation HIT 2000 und St. Jude mit jeweils 14% Ototoxizität ab Grad III am sensitivsten, um höhergradige Hörminderungen zu erfassen (Tab. 2).

Die HIT 2000-Klassifikation geht auf das HIT-Studienprotokoll zurück und entspricht den Kriterien eines modifizierten WHO-Scores, welcher auch in den Vorläuferstudien von HIT 2000 (HIT `91, HIT 88/89) verwendet worden war.<sup>71</sup> Zielsetzung bei der Etablierung war einerseits die klinische Relevanz und andererseits eine einfache Anwendung. Mit der Betrachtung der Frequenzen  $\leq 2000$  Hz orientiert sich das Grading nicht speziell am Beginn der Hörminderungen im Hochtonbereich sondern fokussiert den Hauptsprachbereich, der von 500 Hz bis 2000 Hz reicht.<sup>24</sup> Trotz dieser Beschränkung auf niedrige Frequenzen ist diese Klassifikation hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit zur Erfassung von höhergradigen Defiziten mit der komplexeren St. Jude-Klassifikation vergleichbar, die mit dem Abfallen der Hörkurve bei hohen Frequenzen beginnt. Auch konnten geringgradige Hörminderungen, die bereits postoperativ bestanden, im HIT 2000-Grading gut erfasst werden (Abb. 8). Obwohl die HIT 2000-Klassifikation sehr einfach anzuwenden ist, waren in nur 23% der an die Studienzentrale zurück gesandten Statuserhebungsbögen die vorgesehenen Felder von den Dokumentaren der teilnehmenden Therapiezentren ausgefüllt. Dieser geringe Rücklauf war nicht ausreichend für eine adäquate Beurteilung der Therapieauswirkungen auf das Gehör, sodass die Auswertungen in dieser Arbeit auf der zentralen Bewertung von Originalaudiogrammen beruhen. Aufgrund dieser Erfahrung erscheint es wichtig, auch in den folgenden Therapieoptimierungsstu-



dien möglichst Originalaudiogramme für die Bewertung der Ototoxizität zu verwenden.

Wertet man die Ototoxizität nach Therapieende gemäß der gebräuchlichen Brock-Klassifikation aus, erlitten 56% Hörminderungen ab Grad I (Tab. 2). Sie erfasst damit die Gesamtoxizität relativ sensibel. Doch sind aufgrund der Bewertung des weniger stark betroffenen Ohres die Grade III (3%) und IV (0%) im Vergleich zu den anderen Klassifikationen unterrepräsentiert (Abb. 3). Deren Anteil betrug laut HIT 2000- und St. Jude-Klassifikation 14%. Die Kollektivaudiogramme verdeutlichen die Auswirkungen der Betrachtungsweise: bei 8000 Hz lag der Median des Hörverlustes der schlechteren Ohren 10 dB unter dem Median der besseren Ohren (Abb. 16 und 17). Das Brock-Grading basiert auf dem Hörverlust des besseren Ohres unter der Annahme, dass Cisplatin induzierter Hörverlust stets symmetrisch sei.<sup>18</sup> Doch wiesen zum einen verschiedene Autoren eine Asymmetrie des Cisplatin induzierten Hörverlustes nach, zum anderen können bei Patienten mit Hirntumor auch der Tumor selbst, die Operation oder die Bestrahlung ursächlich für einen asymmetrischen Hörverlust sein.<sup>22,24,28,77,78</sup> Ob dabei eine Lateralisierung der Hörminderungen besteht, bleibt offen. Die hier vorliegenden Daten zeigen lediglich eine Tendenz zu größeren Hörverlusten auf der linken Seite (Tab. 7). Schmidt et al. berichten bei rein Cisplatin induziertem Hörverlust ebenfalls von einer leichten aber signifikanten Betonung des linken Ohres.<sup>78</sup> Dagegen waren bei Merchant et al. Kinder mit Hirntumor, Radio- und Chemotherapie rechts von stärkeren Hörminderungen betroffen.<sup>28</sup>

Die Einteilung nach Brock, die speziell für Hörschäden durch Cisplatintherapie bei Kindern entworfen wurde<sup>18</sup>, trägt zwar dem Beginn der Hörminderungen in den hohen Frequenzen und dem Fortschreiten auf tiefere Frequenzen Rechnung. Sie führt aber bei Kindern mit Medulloblastom, deren oft asymmetrische Hörminderungen auch auf anderen Faktoren als der Cisplatintherapie beruhen, zu falsch niedrigen Angaben von Ototoxizität.

Laut WHO-Grading traten in nur 3% der Fälle Hörminderungen auf (Tab. 2). Die Klassifikation dient der Beschreibung, Prävention und Behandlung von Hör-

schäden, beispielsweise durch Infektionen oder Medikamente verursacht.<sup>79</sup> Durch die Mittelung der Hörminderungen in vier verschiedenen Frequenzen im Bereich von 500 bis 4000 Hz wurden Hochtonabfälle stets ausgeglichen, zumal das bessere Ohr die Grundlage für die Berechnung bildet. Folglich wird anhand dieser Klassifikation die in der vorliegenden Studie ausschlaggebende Hochtonschwerhörigkeit nicht abgebildet. Für die Beschreibung von Ototoxizität bei Kindern nach Therapie eines Medulloblastoms ist die WHO-Klassifikation ungeeignet.

Im ausgewerteten Kollektiv betrug die Ototoxizität in HIT 2000 – AB 4 – sRT insgesamt 70%, mit 19% Grad III/IV (Tab. 4). Sie liegt damit höher als in der Vorläuferstudie HIT `91, wo insgesamt 34% Ototoxizität, mit 9% Grad III/IV, beobachtet wurden (Grading HIT 2000 in beiden Studien). Hierbei muss beachtet werden, dass für die Analyse der HIT'91-Daten keine Originalaudiogramme, sondern lediglich die Therapiedokumentation verwendet wurde. Wie oben beschrieben kann dieses Vorgehen zu einer deutlichen Unterrepräsentation von pathologischen Ergebnissen führen, da einerseits nicht klar ist, ob überhaupt eine qualitativ adäquate Diagnostik durchgeführt und diese auch entsprechend dokumentiert wurde. Andererseits handelt es sich bei der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Patientengruppe nur um ein Teilkollektiv der in HIT 2000 – AB 4 behandelten Patienten, da der Studienzentrale lediglich 80 aus 176 Patienten entsprechende Audiogramme zur Auswertung zugeschickt wurden. Eine Verzerrung der tatsächlich auftretenden Ototoxizität kann hier nicht ausgeschlossen werden, da möglicherweise von Patienten mit bekannter Ototoxizität eher Audiogramme in den Kliniken vorliegen und verschickt werden, als von Patienten mit unauffälliger Hörleistung.

Trotzdem ist auch ein echter Unterschied möglich. Dieser ist jedoch nicht durch die Therapie zu erklären, da sich die Therapiemodalitäten beider betrachteter Therapiezweige (HIT 2000 – AB 4 – sRT / HIT `91-Erhaltungstherapie) weitgehend entsprechen und in HIT `91 die Bestrahlungsdosis sogar höher war (36 vs. 24 Gy kraniospinale Dosis).<sup>50</sup> Zu der vermehrten Ototoxizität in HIT 2000 könnten die abgeänderten Dosismodifikationskriterien beigetragen haben.

In HIT `91 wurde in den mittleren Frequenzen bereits bei einem Abfall der Hörschwelle bis 20 dB Cisplatin durch Carboplatin ersetzt, in HIT 2000 dagegen bei 30 dB (vgl. Dosismodifikationskriterien).

Weniger Ototoxizität als in HIT 2000 war in Studien mit anderen Chemotherapie-Protokollen zu beobachten. Beim ‚8in1‘-Schema traten nur bis 16% Hörminderungen ab Grad II auf (Brock-Grading).<sup>12,49</sup> Der Sandwich-Chemotherapie-Zweig in HIT `91 zeigte lediglich 10% Ototoxizität ab Grad I und nur in 2 % Grad III oder IV (HIT 2000-Grading).<sup>50</sup> Diese Therapieschemata konnten sich aber aufgrund schlechterer Überlebensraten im Vergleich zum Philadelphia-Protokoll nicht durchsetzen.

#### **4.2 Ototoxizität und Radiotherapie**

Bisher liegen in der Literatur keine Daten bezüglich der Frage vor, ob die hyperfraktionierte Bestrahlung der konventionellen hinsichtlich der Ototoxizität bei Kindern mit Medulloblastom überlegen ist.

In der Studie HIT 2000 – AB 4 zeigte sich bei Anwendung der HIT 2000-Klassifikation kein Unterschied zwischen HFRT und sRT. Gemäß der Klassifikationen Brock und St. Jude können bei sRT bessere Ergebnisse für Ototoxizität ab Grad I gesehen werden (Tab. 4), Ototoxizität Grad III/IV trat dagegen gemäß HIT 2000 und St. Jude bei sRT etwas häufiger auf. Wie sich die Ototoxizität gemessen an der cochleären Bestrahlungsdosis bzw. bei einem Follow-up bis 6 Jahre nach Therapieende bei beiden Bestrahlungsmodalitäten im Vergleich verhält, konnte aufgrund der geringen Fallzahlen nicht bewertet werden.

In einer Studie der Pediatric Oncology Group wurde die hyperfraktionierte mit der konventionellen Bestrahlung bei Kindern mit Hirnstammtumor verglichen. Mandell et al. berichten von 7 aus 58 Kindern mit Ototoxizität bei konventioneller Bestrahlung bzw. von 10 aus 55 Kindern mit Ototoxizität bei hyperfraktionierter Bestrahlung.<sup>80</sup> Hinweise auf die Überlegenheit eines der beiden Bestrahlungsregime fanden sich nicht.

Andere Organe betreffend wurden in einigen Studien weniger Nebenwirkungen nach hyperfraktionierter Radiatio beschrieben: die Schilddrüsenunterfunktion

trat in mehreren Untersuchungen seltener auf; bezüglich des neurokognitiven Outcomes fanden Carrie et al. viel versprechende Ergebnisse.<sup>16,81,82 56,81</sup>

Die Frage, ob die HFRT weniger Hörverluste oder über längere Zeit nach Ende der Therapie geringere Progression derselben nach sich zieht als die sRT, bleibt offen. Die relativ geringen Patientenzahlen in der vorliegenden Analyse erlauben keine eindeutigen Schlüsse.

### **4.3 Hörverlust und Vincristin**

Das Auftreten von Hörminderungen zeigte keine Veränderungen im Hinblick auf die Anzahl von Vincristingaben während der Bestrahlung - auch in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart - sodass in der aktuellen Auswertung keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vincristin als adjuvantes Chemotherapeutikum und einer Schädigung des Gehörs gefunden werden konnten (Abb. 6 und 7).

### **4.4 Dynamik der Hörminderungen**

Hörminderungen können bereits vor der Radiotherapie bestehen. Im Studienarm HIT 2000 – AB 4 traf dies auf mindestens 2 Patienten zu (nur von einem Teil der Patienten konnte die entsprechende Vordiagnostik bewertet werden). Mit Fortschreiten der Chemotherapie nahm die Ototoxizität stetig zu. Hörverluste ab Grad III traten erstmals vor Block 4 der Chemotherapie auf (Abb. 8). Die mit den Blöcken der Erhaltungstherapie steigende Ototoxizität – und andere Organtoxizitäten – führten zur zunehmenden Modifizierung der Cisplatin-dosis (Abb. 12). In der vorliegenden Arbeit fanden sich Hinweise auf eine Progredienz der Hörminderungen nach Therapieende. Hatten bis 0.5 Jahre nach Ende der Chemotherapie 73% Hörverlust ab Grad I, waren es bis 6 Jahre später 91% (Klassifikation HIT 2000, Abb. 10). Noch Jahre nach Ende der Chemo- und/oder Radiotherapie fortschreitende Hörminderungen wurden von verschiedenen Autoren beobachtet. Bertolini et al. berichten von 37% mit Progression nach Therapie mit Cisplatin, von 43% nach Therapie mit Cis- und Carboplatin. Darun-

ter fanden sich auch Patienten, die bei Therapieende normalhörig waren.<sup>19</sup> Knight et al. beobachteten eine Verschlechterung bei 21% nach Cisplatingabe und kraniospinaler Bestrahlung.<sup>51</sup> Daten über den spätesten Zeitpunkt einer neu aufgetretenen Hörminderung nach der Therapie mit Platinderivaten reichen von 2.2 Jahre bis 11.3 Jahre, nach alleiniger ZNS-Bestrahlung bis 8.5 Jahre. Knight et al. schildern eine kumulative Inzidenz von Hörminderungen im Hauptsprachbereich im 5. Jahr nach Bestrahlung von 27%, die nach 9 Jahren auf 50% ansteige.<sup>19,47,51,83 24</sup>

Von einer Erholung des Hörvermögens hingegen ist weder nach der Therapie mit Platinderivaten noch nach ZNS-Bestrahlung auszugehen.<sup>18,19,22,24</sup>

#### **4.5 Risikogruppen im Hinblick auf Bestrahlung, Cisplatindosismodifikation und Patientenalter**

Wie vielfach in der Literatur beschrieben, stieg auch in der aktuellen Analyse mit zunehmender cochleärer Bestrahlungsdosis die Inzidenz der Ototoxizität an (Abb. 5).<sup>17,24,28</sup> Ob Patienten, die hyperfraktioniert bestrahlt werden, stärker von Hörminderungen betroffen sind, bleibt offen.

In HIT 2000 – AB 4 musste die Cisplatindosis bei fast der Hälfte der Patienten reduziert werden. Hierfür war größtenteils die Ototoxizität verantwortlich, was bei 82% dieser Patienten zu einem Hörverlust ab Grad I nach Therapieende führte (Tab. 5 und Abb. 13). Von Hoff et al. konnten zeigen, dass toxizitätsbedingte Dosisreduktionen keinen Einfluss auf das Überleben haben, möglicherweise erklärt durch interindividuelle Unterschiede im Pharmakometabolismus.<sup>5</sup> Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die hohen Ototoxizitätsraten scheinen strengere Modifikationskriterien oder auch die vorsichtige Reduktion der Kumulativdosis von Cisplatin bei Standard-Risiko Medulloblastom und entsprechendem biologischem Risikoprofil möglich und notwendig.<sup>5,11,72</sup> In den Studien HIT '91, COG-A9961 und CCG-9892 wurde etwas weniger Ototoxizität bis zur Cisplatinreduktion akzeptiert als in HIT 2000. Die notwendigen Dosisreduktionen bewegen sich mit 41% bis 50% in ähnlichen Bereichen wie in HIT

2000.<sup>5,6,10,11</sup> Exakte Vergleiche hierzu sind aber aufgrund der unterschiedlichen Modifikationskriterien nicht möglich (vgl. Dosismodifikationskriterien).

Erwartungsgemäß waren Patienten mit Dosismodifikation bzw. einer Kombination von Cis- und Carboplatin stärker von Ototoxizität betroffen als solche, die allein Cisplatin erhielten (Abb. 14). Chang et al. beschreiben in diesem Kontext Carboplatin als möglichen Verstärker von Cisplatin-induzierter Ototoxizität.<sup>84</sup> Als mögliche Ursache hierfür nennen die Autoren die spezifische Toxizität von Carboplatin, das im Gegensatz zu Cisplatin nicht die äußeren sondern primär die inneren Haarzellen schädigen würde.<sup>85</sup>

In der Studie HIT 2000 – AB 4 war das Alter ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten von Ototoxizität. Grad III und IV Ototoxizität trat bei Patienten im Alter von 4 bis 8 Jahren deutlich häufiger auf als bei Patienten der Altersgruppe 9 bis 20 Jahre (Abb. 15). Dieses Resultat ist mit den Ergebnissen verschiedener Studien vereinbar, die junges Patientenalter als Risikofaktor für Cisplatin-induzierten Hörverlust insbesondere nach vorheriger kranialer Bestrahlung beschreiben.<sup>22,34,86</sup> Kinder unter 5 Jahren haben laut Li et al. ein 8 mal höheres Risiko für Cisplatin-induzierten Hörverlust als Patienten im Alter zwischen 15 und 20 Jahren. In ihrer Untersuchung waren unter den Patienten mit gravierenden Hörschäden 69% jünger als 5 Jahre, 28% zwischen 5 und 14 Jahre alt und nur 4% älter als 15 Jahre.<sup>35</sup> Knight et al. sahen zudem bei den unter 15 jährigen die Tendenz zu früherem Auftreten von Ototoxizität im Therapieverlauf.<sup>51</sup> Hörverluste bei Kindern unter 5 Jahren sind besonders alarmierend, weil sie deren sprachliche Entwicklung beeinträchtigen.<sup>35</sup> Wünschenswert erscheint deshalb, dem höheren Risiko für Hörschäden bei jüngeren Patienten in weiteren Untersuchungen Rechnung zu tragen und eventuell die Cisplatin-Kumulativedosis, die Dosismodifikationskriterien und die Bestrahlungsdosis verschiedenen Altersgruppen anzupassen. Eine weitere Reduktion der Bestrahlungsdosis wird aktuell in einer Medulloblastom-Studie der Children's Oncology Group geprüft, die eine auf 18 Gy reduzierte kraniospinale Bestrahlung mit nachfolgender Aufsättigung des Tumorbettes bei Kindern im Alter von 3 bis 7 Jahren mit einer Standard-Radiotherapie (24 Gy) vergleicht.<sup>87,88</sup> Für die kommende europäische

PNET-5 Studie für Medulloblastompatienten der Niedrig- oder Standardrisikogruppe sind ebenfalls Reduktionen der kumulativen Cisplatin Dosen vorgesehen.

#### **4.6 Klinische Aspekte der Hörminderungen (Relevanz der geringen Toxizitätsgrade/Hörgeräteversorgung/Taubheit)**

Bess et al. konnten zeigen, dass selbst minimale Hörminderungen im Bereich von 15 bis 40 dB bei Kindern zu schlechteren schulischen Leistungen sowie Dysfunktionen auf sozialer und emotionaler Ebene im Vergleich mit normalhörenden Altersgenossen führen.<sup>89</sup>

Im Kontrast dazu stufen Brock et al. Toxizitätsgrade II-IV, beginnend bei Abfällen der Hörschwelle von über 40 dB bei 4000 Hz, als moderat bis gravierend ein.<sup>18</sup> Fouladi et al. definieren erst Ototoxizität ab Grad III - mit der Notwendigkeit einer Hörgeräteversorgung auf mindestens einem Ohr - als „gravierend“.<sup>13</sup> Auch in HIT 2000 gilt Hörverlust ab Grad III als „stark beeinträchtigend“. Diese Definitionen führten dazu, dass in Publikationen zu Medulloblastom-Studien unter Vernachlässigung der geringen Toxizitätsgrade oft lediglich von aufgetretener Ototoxizität ab Grad III berichtet wird<sup>11,13</sup>, obwohl bereits geringgradige Hochttonabfälle zu Beeinträchtigungen im Hauptsprachbereich führen können (Abb. 18). Die Relevanz aller Toxizitätsgrade zeigte sich im hier untersuchten Patientenkollektiv auch darin, dass teilweise Ohren, die mit einem Hörgerät versorgt worden waren, lediglich mit dem „moderaten“ Toxizitätsgrad II bewertet wurden (Tab. 8). Diese Hörminderungen können aber sicherlich als „gravierend“ bezeichnet werden und sollten in Angaben zur Inzidenz von Ototoxizität nicht unbeachtet bleiben.

Die klinische Relevanz von geringen Hörverlusten beschreiben auch Chang et al., die deshalb eine Erweiterung der Brock-Klassifikation vorschlagen: auch Hörschwellenabfälle von 20 bis 40 dB, die bei Brock unbeachtet bleiben, werden in dieses Grading einbezogen.<sup>84</sup> Darüber hinaus bleibt aber auch hier die Problematik bestehen, dass im Chang-Grading bei Bezug auf das bessere Ohr nicht das vollständige Ausmaß der klinisch bedeutsamen tatsächlichen Hörminderungen beschrieben wird.

Ein Patient war in der aktuellen Analyse von einseitiger Taubheit betroffen. Diese bestand bereits vor Beginn der Radiotherapie, sodass sie entweder auf den Tumor selbst oder seine Resektion zurückgeht. Dass Anakusis bei Kindern nach Resektion eines Hirntumors auftritt, zeigten auch Lackner et al.<sup>90</sup> Doch stellte sich die Bewertung von Ertaubung anhand der verwendeten Klassifikationen schwierig dar. Bei Anakusis kann der Hörschwellenabfall nicht einem bestimmten Frequenzbereich zugeordnet werden, weil sie sich durch einen generellen Abfall der Hörschwelle auszeichnet. Aus diesem Grund wurde in dieser Auswertung zu den etablierten Klassifikationen HIT 2000, Brock und St. Jude jeweils ein Grad IV\* zur Beschreibung von Taubheit eingeführt. Zur Bewertung der Therapiefolgen bei Kindern mit Medulloblastom könnte eine Klassifikation hilfreich sein, die Taubheit als eigenständigen Toxizitätsgrad behandelt, wie dies beispielsweise in der Skala des Late Effects Surveillance System (LESS) der GPOH vorgeschlagen wird.<sup>91</sup>

## **4.7 Problembereiche**

### **4.7.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung gestaltete sich teilweise schwierig, da die Behandlung einiger Patienten bereits mehrere Jahre zurück lag und entgegen den im Studienprotokoll festgelegten Richtlinien nicht zu allen empfohlenen Zeitpunkten Audiometrien durchgeführt bzw. dokumentiert und zur Bewertung eingeschickt wurden. Da von nur 80 aus 176 Patienten Audiogramme nach Therapieende eingeholt werden konnten, können die Ergebnisse – insbesondere bei Teilauswertungen mit sehr kleinen Kollektiven - falsch hoch oder falsch niedrig sein. Ebenfalls aufgrund des eher geringen Rücklaufs wurde der zunächst für die Auswertung festgelegte Zeitraum, aus dem die Audiogramme stammen sollten (0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende), erweitert, um alle nach Ende der Therapie angefertigten Audiogramme in Teilauswertungen einbeziehen zu können.



Die Audiometrie gilt als bewährte Untersuchungsmethode bei Kindern ab 3 Jahren, sodass im Altersbereich der hier untersuchten Studie Audiogramme eine adäquate Grundlage zur Ermittlung der Ototoxizität darstellten.<sup>18,33</sup> Doch hängt ihre Aussagekraft von der Mitarbeit und Motivation der Probanden ab. Kinder bis 6 Jahre können für die Reintonaudiometrie eingeschränkt kooperationsbereit sein, sodass andere Autoren für die Evaluation von Ototoxizität bei Kindern der Altersgruppe von 3 bis 6 Jahren die Spielaudiometrie bevorzugten.<sup>19</sup> Zudem konnte bei unseren Patienten vor dem Hintergrund der Schwere ihrer Erkrankung auch bei älteren Kindern die Mitarbeit eingeschränkt sein. Dies kann zu einer falsch niedrigen Bestimmung der Hörschwelle führen, insbesondere bei Patienten, die nur einmalig in der Nachsorge oder in einer pädiatrisch nicht spezialisierten Einrichtung untersucht worden waren.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen nur solche Patienten einem Monitoring des Hörvermögens unterzogen wurden, bei denen nach Therapieende ein Hörverlust bekannt war bzw. dass die Audiogramme dieser Patienten einer Versendung zugänglicher waren. Auch dies würde zu einer falsch hohen Angabe von Ototoxizität in dem untersuchten Subkollektiv führen. Die Anzahl an unauffälligen Audiogrammen kann mit Zunahme der Nachbeobachtungszeit abnehmen, was den relativen Anteil der auffälligen Ergebnisse zu einem späten Zeitpunkt falsch erhöhen würde.

Als Resultat dieser Arbeit und auch im internationalen Kontext der HIT - 2000 AB - 4 (PNET-4) Studie wurde nochmals und mit Nachdruck bei den teilnehmenden Kliniken um Zusendung von Audiogrammen von Studienpatienten bzw. - falls nicht vorhanden - um deren Anfertigung gebeten. Die Einsenderate konnte dadurch auf aktuell ca. 80% der Studienpatienten nach Therapie erhöht werden. Eine erneute Auswertung der nachträglich eingetroffenen Daten wurde im Rahmen dieser Arbeit ausgeschlossen, da die Audiogramme zum Teil erst mit jahrelanger Verzögerung eingeschickt wurden.

Die Wichtigkeit strenger Vorgaben für die Dokumentation von Ototoxizität anhand zentral klassifizierter Originalaudiogramme wird durch die vorliegende Arbeit gezeigt. In den bereits in Planung befindlichen Folgestudien wird eine Zu-

sendung von Originalaudiogrammen zu einem festen Zeitpunkt nach Therapie für die teilnehmenden Kliniken Pflicht sein.

#### **4.7.2 Klassifikationen**

In der Original-Klassifikation HIT 2000 wird ein Grad 0 als Normalhörigkeit definiert, genaue Angaben zur Frequenz fehlen. Um ein Audiogramm mit Grad 0 bewerten zu können, wurde für Normalhörigkeit ein Hörschwellenabfall bis 10 dB toleriert.<sup>91,92</sup> Hierdurch verblieb für Grad I nur das Spektrum von 10 bis 15 dB.

Im Brock-Grading wird für Grad I bis IV ein Schwellenabfall von weniger als 40 dB in allen tieferen Frequenzen als der ausschlaggebenden gefordert. Dieses Kriterium wurde nicht in allen Audiogrammen erfüllt. In einigen Fällen lagen auch in tieferen Bereichen Abfälle über 40 dB vor. Diese konnten also nicht korrekt gemäß Brock klassifiziert werden und wurden daher mit dem zusätzlich eingeführten Grad V bewertet.

Neben den verwendeten Klassifikationen kommen in Medulloblastom-Studien häufig die Common Toxicity Criteria (CTC) des National Cancer Institute zur Anwendung.<sup>93</sup> Aufgrund der unklaren Definitionen der einzelnen Toxizitätsgrade wurde sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit in Zusammenarbeit mit der Pädaudiologie der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg gegen die Verwendung dieser Klassifikation entschieden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ototoxizität von 176 an der randomisierten, prospektiven, multizentrischen Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 – AB 4 der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) teilnehmenden Patienten evaluiert. Hierfür konnten Audiogramme aus dem Zeitraum 0.5 bis 1.5 Jahre nach Therapieende von 36 Patienten eingeholt und insgesamt von 80 Patienten Audiogramme aus dem Zeitraum 6 Tage bis 6 Jahre nach Therapieende ausgewertet werden.

Die Bedeutung und Aussagekraft der angewandten Klassifikation zur Beschreibung von Ototoxizität wurde anhand der Klassifikationen HIT 2000, Brock, St. Jude und WHO analysiert.

Die in HIT 2000 vorgeschlagene Klassifikation erwies sich neben dem St. Jude Grading für die Erfassung von Hörverlusten als die differenzierteste und am besten geeignete. Das Brock-Grading bringt den entscheidenden Nachteil mit sich, dass die Bewertung auf dem weniger stark betroffenen Ohr beruht. Die WHO-Klassifikation erwies sich als für die Bewertung der Ototoxizität der hier untersuchten Patienten nicht geeignet; durch die Mittelung der Hörminderungen in vier verschiedenen Frequenzen wurden Hochtonabfälle meist ausgeglichen.

Mit 61% Hörverlusten ab Grad I nach Therapieende stellt die Ototoxizität bei den in der Studie HIT 2000 – AB 4 behandelten Kindern eine gravierende Langzeitnebenwirkung dar. Weitere Anstrengungen sind nötig, um einerseits eine standardisierte und damit vergleichbare Bewertung von Ototoxizität in verschiedenen Therapiestudien zu erreichen und andererseits die Therapien so zu verbessern, dass diese relevante klinische Einschränkung minimiert werden kann. Die Reduzierung der kumulativen Cisplatinosis, striktere Dosismodifikationskriterien für Cisplatin und niedrigere kraniale Bestrahlungsdosen bzw. eine Begrenzung der Therapiefelder für die Aufsättigung des Tumorbettes werden in zukünftigen Studien untersucht.

Ein Vergleich der verschiedenen randomisierten Radiotherapiemodalitäten (hyperfraktioniert vs. normofraktioniert) zeigte, möglicherweise auch aufgrund von niedrigen Fallzahlen, keine aussagekräftigen Unterschiede bezüglich der Ototoxizität nach Therapieende.

Vincristingaben während der Bestrahlung scheinen keine Rolle hinsichtlich der Ototoxizität zu spielen.

Hörminderungen können bereits vor Beginn der Radiotherapie bestehen, nehmen mit den Chemotherapiezyklen zu und können noch Jahre später weiter zunehmen oder neu auftreten. Deshalb ist es notwendig, von Beginn der Therapie an und auch Jahre nach ihrem Ende die Hörleistung zu überprüfen, um neues Auftreten und Fortschreiten von Hörminderungen frühzeitig zu erkennen und die betroffenen Patienten ggf. mit Hörgeräten zu versorgen.

Besonders betroffen von höhergradigen Hörverlusten waren junge Patienten im Alter von 4 bis 8 Jahren, sodass für diese Altersgruppe künftig besondere Maßnahmen sinnvoll wären.

Für zukünftige Studien wäre es wichtig, dass alle aufgetretenen Toxizitätsgrade publiziert würden, denn auch die geringeren Ototoxizitätsgrade scheinen klinisch relevant zu sein.

## 6. Dosismodifikationskriterien bezüglich Ototoxizität

| <b>Dosismodifikationskriterien Cisplatin in HIT 2000 (Erhaltungstherapie)</b>  |  |
|--|--|
| <b>Audiometrie vor einem Block</b>   |  |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, 16-30 dB oder 4-8 kHz, > 40 dB  | im weiteren Verlauf Cisplatin durch Carboplatin ersetzen |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, > 30 dB   | vollständig auf Platin verzichten                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% Cisplatin wurden als volle Dosis betrachtet</li> <li>• Reduktion lag ab einer Gabe von mehr als 75% vor</li> </ul> |  |
| <b>Dosismodifikationskriterien Cisplatin in HIT `91 (Erhaltungstherapie)</b>   |  |
| <b>Audiometrie vor einem Block inklusive Cisplatin</b>   |  |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, < 20 dB oder 4-8 kHz, > 40 dB   | im weiteren Verlauf Cisplatin durch Carboplatin ersetzen |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, > 20 dB   | vollständig auf Platin verzichten                        |
| <b>Audiometrie vor einem Block inklusive Carboplatin</b>   |  |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, < 20 dB oder 4-8 kHz, > 40 dB   | Carboplatin um 50% reduzieren                            |
| Hörstörung im Bereich 1-3 kHz, > 20 dB   | vollständig auf Platin verzichten                        |

| <b>Dosismodifikationskriterien Cisplatin in CCG-9892 (Erhaltungstherapie)</b>   |  |
|---|--|
| <b>Audiometrie vor einem Block</b>  |  |
| Hörstörung im Bereich 0,5-3 kHz, < 10-20 dB und/oder 4-8 kHz, > 40 dB   | 50% Reduktion  |
| Hörstörung im Bereich 0,5-3 kHz, > 20 dB  | auf Cisplatin verzichten, erneute Gabe nur bei Erholung der Werte ≤ CTC-Grad 3 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Dosis größer 75% wurde als volle Dosis betrachtet</li> <li>• Reduktion bedeutete 50% Cisplatin</li> </ul> |  |
| <b>Dosismodifikationskriterien in COG 9961</b>  |  |
| Hörstörung im Bereich 4-8 kHz >30 dB oder 0,5-3kHz, >20 dB  | 50% Reduktion  |

## 7. Literaturverzeichnis

1. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13):2064-80.
2. Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE. *Brain and Spinal Tumors of Childhood*.
3. Rutkowski S. [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll\\_m\\_02.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_m_02.pdf).
4. <http://www.kinderkrebsregister.de>.
5. Hoff KV, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 2009 Feb 26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303810?term=hit+2000&rank=1>.
6. Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 1998 Sep;34(10):1592-7.
7. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul 1;53(3):543-7.
8. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5511-9.
9. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2127-36.
10. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4202-8.
11. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4726-34.
12. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3749-55.
13. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al. A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg*. 1989 May;70(5):707-13.
14. Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, Kalifa C, Viguier D, Jambaque I. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Nov;42(11):741-5.
15. Chin D SC, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, Nirenberg A, David R, Kohn B, Oberfield SE. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a com-

- parison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer*. 1997 Aug;80(4):798-804.
17. Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbrond O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Aug;21(3):723-8.
  18. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(4):295-300.
  19. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Oct;26(10):649-55.
  20. Miettinen S, Laurikainen E, Johansson R, Minn H, Laurell G, Salmi TT. Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:90-4.
  21. Kretschmar CS, Warren MP, Lavally BL, Dyer S, Tarbell NJ. Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. *J Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1191-8.
  22. Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1989 Jun;7(6):754-60.
  23. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2003 Oct;29(5):417-30.
  24. Williams GB KL, Thompson JW, Gould HJ, Stocks RM. Hearing loss as a late complication of radiotherapy in children with brain tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005 Apr;114(4):328-31.
  25. Low WK, Tan MG, Chua AW, Sun L, Wang DY. 12th Yahya Cohen Memorial Lecture: The cellular and molecular basis of radiation-induced sensori-neural hearing loss. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Jan;38(1):91-4.
  26. Fuss M, Debus J, Lohr F, et al. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1381-7.
  27. Winther FO. X-ray irradiation of the inner ear of the guinea pig. Early degenerative changes in the vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngol*. 1969 Dec;68(6):514-25.
  28. Merchant TE, Gould CJ, Xiong X, et al. Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15;58(4):1194-207.
  29. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JM. A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):408-11.
  30. Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lote K. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):86-90.
  31. Tsukasaki N, Whitworth CA, Rybak LP. Acute changes in cochlear potentials due to cisplatin. *Hear Res*. 2000 Nov;149(1-2):189-98.
  32. Schweitzer VG. Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents. *Laryngoscope*. 1993 Apr;103(4 Pt 2):1-52.



33. Schmidt CM, Bartholomaeus E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG. [The "Muenster classification" of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy]. *HNO*. 2007 Apr;55(4):299-306.
34. Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T, et al. Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Jul;27(1):26-31.
35. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2445-51.
36. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. 2011 Sep 5.
37. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003 Oct 20;22(47):7265-79.
38. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):409-22.
39. van Ruijven MW, de Groot JC, Hendriksen F, Smoorenburg GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res*. 2005 May;203(1-2):112-21.
40. van Ruijven MW, de Groot JC, Klis SF, Smoorenburg GF. The cochlear targets of cisplatin: an electrophysiological and morphological time-sequence study. *Hear Res*. 2005 Jul;205(1-2):241-8.
41. Cardinaal RM, de Groot JC, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Cisplatin-induced ototoxicity: morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pigs? *Hear Res*. 2000 Jun;144(1-2):147-56.
42. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev*. 2009 Feb;35(1):79-96.
43. Jain N, Krull KR, Brouwers P, Chintagumpala MM, Woo SY. Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):275-9.
44. Bellman SC. Hearing disorders in children. *Br Med Bull*. 1987 Oct;43(4):966-82.
45. [http://www-rohan.sdsu.edu/~aboothro/files/Papers\\_on\\_RoomAcoustics/Roomacousticsandspeechperception.pdf](http://www-rohan.sdsu.edu/~aboothro/files/Papers_on_RoomAcoustics/Roomacousticsandspeechperception.pdf).
46. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):556-62.
47. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH, Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999 Nov;109(11):1806-14.
48. Massimino M, Giangaspero F, Garre ML, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. Dec 3.
49. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *Eur J Cancer*. 2006 Nov;42(17):3004-14.
50. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiothe-

- rapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):269-79.
51. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8588-96.
  52. Packer RJ, Sutton LN. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg*. 1991 Mar;74(3):433-40.
  53. McAneney H, O'Rourke SF. Investigation of various growth mechanisms of solid tumor growth within the linear-quadratic model for radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2007 Feb 21;52(4):1039-54.
  54. Allen J, Donahue B, Mehta M, et al. A Phase II Study of Preradiotherapy Chemotherapy Followed by Hyperfractionated Radiotherapy for Newly Diagnosed High-Risk Medulloblastoma/Primitive Neuroectodermal Tumor: A Report from the Children's Oncology Group (CCG 9931). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 6.
  55. Withers HR, Peters LJ, Thames HD, Fletcher GH. Hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 Oct;8(10):1807-9.
  56. Carrie C, Muracciole X, Gomez F, et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):711-6.
  57. Allen JC, Donahue B, DaRosso R, Nirenberg A. Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Dec 1;36(5):1155-61.
  58. Prados MD, Edwards MS, Chang SM, et al. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jan 15;43(2):279-85.
  59. Paulino AC, Lobo M, Teh BS, et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Dec 1;78(5):1445-50.
  60. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):599-605.
  61. Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Marsh R, Martel MK. The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Apr;41(1):77-82.
  62. Paulino AC, Narayana A, Mohideen MN, Jeswani S. Posterior fossa boost in medulloblastoma: an analysis of dose to surrounding structures using 3-dimensional (conformal) radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):281-6.
  63. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00105560?term=protons+medulloblastoma&rank=1>.

64. Musial-Bright L, Fengler R, Henze G, Hernaiz Driever P. Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma. *Childs Nerv Syst.* Mar;27(3):407-13.
65. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol.* 1998 Jan;9(1):13-21.
66. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 1;73(3):779-88.
67. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Sep;314(3):1052-8.
68. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):813-20.
69. Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, et al. Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer.* Apr;54(4):635-7.
70. Packer RJ. Childhood medulloblastoma: progress and future challenges. *Brain Dev.* 1999 Mar;21(2):75-81.
71. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303810?term=hit+2000&rank=1>.
72. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res.* 2007 May 1;13(9):2651-7.
73. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7951-7.
74. Northcott PA, Shih DJ, Remke M, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol.* Nov 6.
75. [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/index.html](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html).
76. Lannering B, S. Rutkowski, et al. HIT-SIOP PNET-4 - A randomised multicentre study of hyperfractionated (HFRT) versus standard radiotherapy (STRT) in children with standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(6).
77. van Zeijl LG CE, Rodenburg M, Tange RA, Brocaar MP. Analysis of hearing loss due to cis-diamminedichloroplatinum-II. *Arch Otorhinolaryngol.* 1984;239(3):255-62.
78. Schmidt CM, Knief A, Lajosch AK, Deuster D, am Zehnhoff-Dinnesen A. Left-right asymmetry in hearing loss following cisplatin therapy in children--the left ear is slightly but significantly more affected. *Ear Hear.* 2008 Dec;29(6):830-7.
79. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/index.html>.

80. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 15;43(5):959-64.
81. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, et al. Online Quality Control, Hyperfractionated Radiotherapy Alone and Reduced Boost Volume for Standard Risk Medulloblastoma: Long-Term Results of MSFOP 98. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 9.
82. Ricardi U CA, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, Benzenon L, Madon E, Urgesi A. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1287-94.
83. Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan 15;52(5):637-43.
84. Chang KW, Chinosornvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1788-95.
85. Wake M, Takeno S, Ibrahim D, Harrison R. Selective inner hair cell ototoxicity induced by carboplatin. *Laryngoscope*. 1994 Apr;104(4):488-93.
86. Ruiz L, Gilden J, Jaffe N, Robertson R, Wang YM. Auditory function in pediatric osteosarcoma patients treated with multiple doses of cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res*. 1989 Feb 1;49(3):742-4.
87. <http://www.sanfordhealth.org/healthinformation/healthwise/topic/ncicdr0000548358>.
88. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=365506&version=healthprofessional>. Phase III Randomized Adjuvant Study of Standard-Dose Versus Reduced-Dose Craniospinal Radiotherapy and Posterior Fossa Boost Versus Tumor Bed Boost Radiotherapy in Combination With Chemotherapy Comprising Vincristine, Cisplatin, Lomustine, and Cyclophosphamide in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Standard-Risk Medulloblastoma.
89. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear*. 1998 Oct;19(5):339-54.
90. Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159(10):750-8.
91. <http://www.kinderklinik.uk-erlangen.de/e516/e580/e1121/inhalt1122/LateEffectsSurveillanceSystemBericht2006.pdf>. S. 10.
92. (Council of Physical Therapy – American Medical Association entnommen aus Richtlinien der schweizerischen Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie von 2001) aus Kompis Martin: *Audiologie*, Huber Bern, 2004, S. 52.

93. [http://ctep.cancer.gov/  
protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_archive](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_archive).

## Danksagung

meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf, vormals Universitäts-Kinderklinik Würzburg),

Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger (Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg) für die Übernahme des Korreferates,

meiner Betreuerin Dr. med. Katja von Hoff (Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf, vormals Universitäts-Kinderklinik Würzburg),

meinem Betreuer Dr. med. Nicolas Gerber (Universitäts-Kinderklinik Zürich, vormals Universitäts-Kinderklinik Würzburg),

Prof. Dr. med. Wafaa Shehata-Dieler (Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Universitätsklinikum Würzburg),

Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann und Dr. rer. nat. Sabine Klagges (Referenzzentrum für Strahlentherapie, Universität Leipzig),

Wiebke Treulieb (HIT 2000 Studienzentrale),

meinen Eltern, Christoph Wolfschmidt, Gregor Ringsdorf.

## Lebenslauf

Franziska Wolfschmidt

geboren am 08.02.1984 in Bayreuth

- seit August 2011 Assistenzärztin am Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Würzburg
  
- Approbation Januar 2011
  
- Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg 2004 bis 2010  
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2010,  
Praktisches Jahr 2009 bis 2010:
  - Chirurgie, C.H.U. Pointe-à-Pitre/Guadeloupe
  - Radiologie (Wahlfach), Universitätsklinikum Würzburg
  - Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2006
  
- Abitur am Wirtschaftswissenschaftlichen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium Bayreuth, 2003