

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen

Autoren:

M. Weller (Sprecher)

M. Bamberg

C. Belka

A. Bornemann

W. Brugger

K. Demuth

U. Ernemann

U. Ganswindt

R. Handgretinger

U. Herrlinger

J. Honegger

N. Hopf

G. Huss

J. Kaminsky

F. Paulsen

R. Ritz

M. Schabet

B. Schmidt

H.-G. Scheel-Walter

M. Sökler

J. P. Steinbach

M. Tatagiba

W. Wick

H. Wilhelm

5. überarbeitete Auflage Februar 2006

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von
essex pharma GmbH, München

**Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen
Tumor zentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen
ISSN 1438-8979**

**Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen
Tumor zentrums – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter
<http://www.tumorzentrum-tuebingen.de/itzempfh.html>**

Folgende Therapieempfehlungen sind derzeit in Vorbereitung:

- Bronchialkarzinom (3. Aufl.)
- Supportivtherapie (2. Aufl.)
- Weichteilsarkome (2. Aufl.)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Lymphome (2. Aufl.)
- Ösophagus- und Magenkarzinom (1. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:

Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen

Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen

Telefon: (07071) 29-85235/-85236

Telefax: (07071) 29-5225

E-Mail: tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de

www.tumorzentrum-tuebingen.de

Redaktion:

Prof. Dr. med. Michael Weller (Sprecher der Arbeitsgruppe)

PD Dr. med. Joachim Steinbach

Silke Schwitalla; Karin Müller (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des Südwestdeutschen Tumor zentrums – CCC Tübingen gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

5. überarbeitete Auflage Februar 2006

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen und auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien sollen die nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungskonzepte und regionale Spezifika aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Anwendung der in den Manualen des Tumorzentrums aufgezeigten Behandlungskonzepte unterliegt im Einzelfall stets der individuellen ärztlichen Verantwortung. Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Manuale neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch den Arzt nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

In der Praxis werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums intensiv genutzt werden. Für alle

Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen außerdem der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Tumorzentrums zur Verfügung. Informationen über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85235, Telefax: 07071/29-5225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de.

Wir hoffen, Sie damit fachlich bestmöglich zu unterstützen und zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen.

Professor Dr. Lothar Kanz
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 5. Auflage

Die fünfte Auflage der Therapieempfehlung „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“ berücksichtigt neue Entwicklungen in der Neuroonkologie, insbesondere die Ergebnisse zwischenzeitlich abgeschlossener großer kontrollierter Therapiestudien. Seit der letzten Auflage der Empfehlung im Jahr 2003 wurde die EORTC-Studie zur Temozolomid-Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms ausgewertet. Ihr positives Ergebnis ist ein Meilenstein und hätte bereits für sich genommen die Überarbeitung dieser Therapieempfehlungen erforderlich gemacht. Die Rekrutierung in der NOA-04-Studie zu den anaplastischen Gliomen wurde abgeschlossen: 58 der insgesamt 318 Patienten wurden in Tübingen rekrutiert. Die große Multicenterstudie zur Behandlung primärer zerebraler Lymphome (G-PCNSL-SG-1) rekrutiert noch.

Auch in der Struktur der Arbeitsgruppe haben sich wesentliche Änderungen ergeben: zum 1.11.2003 hat Prof. Dr. M. Tatagiba die Leitung der Klinik für Neurochirurgie in Tübingen übernommen, seit 1.6.2004 führt Prof. Dr. R. D. Kortmann, langjähriger Vertreter der Radioonkologie in unserer Gruppe, die Klinik für Strahlentherapie in Leipzig. PD Dr. H. Hebart wechselte zum 1.5.2005 nach Schwäbisch-Gmünd, seit 10.2.2003 ist Prof. Dr. N. Hopf, früher Universitätsklinik Mainz, als Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik am Katharinenhospital in Stuttgart tätig.

Die vorliegenden Therapieempfehlungen stehen in Einklang mit den Therapieleitlinien der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft zu den malignen Gliomen des Erwachsenenalters, den primären zerebralen Lymphomen, den Hirnmetastasen und zur Meningeosis neoplastica sowie mit den aktuellen nationalen ISTO-Leitlinien. Auf aktuelle Therapiestudien wird gesondert hingewiesen. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe stimmen darin überein, dass möglichst viele Hirntumorkranken im Rahmen kontrollierter Therapiestudien behandelt werden sollten, weil nur diese Studien einen weite-

ren Fortschritt auf dem schwierigen Gebiet der Neuroonkologie erwarten lassen.

Zu Beginn des Jahres 2003 wurde den umfangreichen wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten auf dem Gebiet der Neuroonkologie in Tübingen durch die Gründung des Zentrums Neuroonkologie am Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen Rechnung getragen. Dieses Zentrum wurde für ein Jahr durch das Schwerpunktinitiierungsprogramm (SIP) der Medizinischen Fakultät unterstützt. Seit Oktober 2004 erfolgt eine Förderung durch die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des von Tübingen aus koordinierten Deutschen Gliomnetzwerkes (www.gliomnetzwerk.de).

Das Gebiet der Neuroonkologie ist im Fluss. Unsere Empfehlungen sind eine aktuelle Bestandsaufnahme, nicht mehr. Die Arbeitsgruppe wird Anregungen zu Verbesserungen und Kritik dankbar aufnehmen.

Prof. Dr. M. Weller

Sprecher der Arbeitsgruppe

„Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Primäre Hirntumoren	1
2	Primäre spinale ZNS-Tumoren	2
3	ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	3
B	Bildgebende Diagnostik	5
1	Allgemeine Hinweise	5
2	Kraniale Diagnostik	5
2.1	Computertomographie	5
2.2	Magnetresonanztomographie	6
2.3	Angiographie	7
2.4	Konventionelle Röntgendiagnostik	8
2.5	Positronenemissionstomographie (PET)	8
3	Spinale Diagnostik	8
3.1	Konventionelle Röntgendiagnostik	8
3.2	Magnetresonanztomographie	8
3.3	Computertomographie	9
3.4	Myelographie	9
3.5	Spinale Angiographie	9
C	Allgemeine Therapieprinzipien	10
1	Hirndruck und Rückenmarkskompression	10
2	Operatives Vorgehen	10
3	Strahlentherapie	11
4	Chemotherapie	12
5	Immuntherapie und Gentherapie	12
6	Behandlung von symptomatischen Epilepsien bei Hirntumorpatienten	13
7	Kortisontherapie	13
8	Thrombosen	14
9	Alternative Therapien	15
10	Psychologische Aspekte und Selbsthilfe	15
11	Pädiatrische Patienten	16

D	Spezielle Therapieempfehlungen	17
1	Primäre Hirntumoren	17
1.1	Tumoren des neuroepithelialen Gewebes	17
1.1.1	Pilozytische Astrozytome (<i>überwiegend Kindesalter</i>)	18
1.1.2	Diffuse Astrozytome WHO-Grad II (<i>mittleres und höheres Erwachsenenalter</i>)	18
1.1.3	Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad II (<i>mittleres und höheres Erwachsenenalter</i>)	19
1.1.4	Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (<i>mittleres und höheres Erwachsenenalter</i>)	20
1.1.5	Anaplastische Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad III (<i>mittleres und höheres Erwachsenenalter</i>)	22
1.1.6	Glioblastome WHO-Grad IV	23
1.1.7	Ependymome WHO-Grade I, II, III (<i>Jugend- und frühes Erwachsenenalter</i>)	25
1.1.8	Tumoren des Plexus chorioideus (<i>Kindes- und Jugendalter</i>)	26
1.1.9	Gliale Tumoren unsicherer Herkunft	26
1.1.10	Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren	27
1.1.11	Neuroblastische Tumoren	27
1.1.12	Tumoren der Pinealis	27
1.1.13	Embryonale Tumoren	29
1.2	Tumoren von Hirnnerven und peripheren Nerven	30
1.2.1	Akustikusneurinom (Vestibularisschwannom) WHO-Grad I (<i>mittleres Erwachsenenalter</i>)	30
1.2.2	Andere Hirnnerventumoren	31
1.2.3	Tumoren spinaler und peripherer Nerven	31
1.3	Tumoren der Meningen	32
1.4	Lymphome und hämatopoetische Neoplasien	34
1.5	Keimzelltumoren des ZNS (Grading nach WHO-Klassifikation der gonadalen Keimzelltumoren) (<i>Kinder, Jugendliche, frühes Erwachsenenalter</i>)	36
1.6	Zysten und tumorähnliche Läsionen	36
1.7	Tumoren der Sellaregion	37
1.8	Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren	39
2	Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren	40
2.1	Intramedulläre Tumoren	40

2.2	Extramedulläre Tumoren	40
3	ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	41
3.1	Hirnmetastasen	41
3.1.1	Solitäre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor . .	41
3.1.2	Solitäre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor . . .	42
3.1.3	Multiple Hirnmetastasen	43
3.1.4	Adjuvante prophylaktische ZNS-Bestrahlung	44
3.2	Spinale Metastasen	44
3.3	Spinale Metastasen intrakranieller ZNS-Tumoren	45
3.4	Meningeosis neoplastica	45
E	Aktuelle Studien	47
F	Weiterführende Literatur	52
G	Mitglieder der Arbeitsgruppe	57
H	Anhang	60
1	Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren (Kleihues und Cavane 2000)	60
2	Aktivitätsindex nach Karnofsky	66
3	Chemotherapieprotokolle	67
3.1	Temozolomid	67
3.2	PCV (Procarbazin + CCNU + Vincristin)	68
3.3	Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen	70
3.4	ACNU plus Teniposid (VM26) (nach NOA-01-Protokoll) . . .	71
3.5	Hochdosis-MTX	73
3.6	Hochdosis-Ara-C	75

A

Einleitung

1

Primäre Hirntumoren

In den USA beträgt die Inzidenz der primären intrakraniellen Tumoren jährlich etwa 11,5 pro 100.000 Einwohner. Unter diesen Tumoren finden sich 52% Gliome, 24% Meningeome, 8% Hypophysenadenome, 6,5% Schwannome und 4% primäre ZNS-Lymphome. Bei den restlichen 5,5% der primären intrakraniellen Tumoren handelt es sich um andere, zum Teil sehr seltene Tumoren. Die histologische Klassifikation der WHO berücksichtigt die zytogenetische Herkunft der Hirntumoren und unterscheidet bis zu vier Malignitätsgrade (WHO-Grade I–IV). Die komplette WHO-Klassifikation der Hirntumoren findet sich im Anhang (H.1). Hirntumoren werden meist durch Wesens- und Persönlichkeitsveränderungen, fokale neurologische Störungen, Hirndruckzeichen oder zerebralorganische Anfälle symptomatisch. Maligne Hirntumoren metastasieren gelegentlich im Liquorraum und führen, wie auch primäre spinale Tumoren, zu spinalen und radikulären Symptomen. Systemische Metastasen primärer intrakranieller Tumoren sind selten.

Die bildgebende Diagnostik stützt sich auf kraniale und spinale Computertomographie (CT) und vor allem Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT). Präoperativ wird nach Maßgabe des Operators eine Angiographie vorgenommen. Bei Hirntumoren, die zur Metastasierung im Liquorraum neigen, wie Medulloblastomen und Ependymomen, gehören zur Primärdiagnostik auch spinale MRT und Liquoruntersuchung. Bei gestörter Liquorzirkulation kann sich durch die mit der Lumbalpunktion verbundene kaudale Druckentlastung der neurologische Status verschlechtern.

In der Regel wird eine vollständige Resektion hirneigener Tumoren angestrebt. Bei Verdacht auf Germinom oder Lymphom oder bei Tumorlokalisation in funktionell kritischen Regionen wird zur Diagnosesicherung stereotaktisch oder neuronavigiert offen biopsiert. Anschließend wird je nach histologischem Befund zugewartet oder eine spezifische Therapie – Strahlentherapie, Chemotherapie oder kombinierte Strahlen- und Chemotherapie – eingeleitet.

Die vollständige Resektion eines WHO-Grad-I-Tumors ist kurativ. Bei Neurinomen, vor allem Akustikusneurinomen bis zu einem Durchmesser von 2 cm ist besonders bei erhöhtem Operationsrisiko die einzeitige oder fraktionierte Strahlentherapie eine Alternative zur Operation. Die fraktionierte Bestrahlung kommt auch bei größeren Neurinomen in Betracht.

Die postoperative Bestrahlung ist eine etablierte Therapie bei den höhergradigen Gliomen der WHO-Grade III und IV, beim Medulloblastom und bei den Keimzelltumoren des ZNS. Operation und Strahlentherapie kurieren über 50% der Medulloblastome. Germiome werden meist ausschließlich durch Bestrahlung kuriert. Die Strahlentherapie wird bei makroskopisch inkomplett resezierten niedriggradigen Gliomen des WHO-Grads II und bei makroskopisch komplett entfernten malignen Meningeomen kontrovers diskutiert.

Die Chemotherapie spielt im Vergleich zur Bestrahlung bei der Behandlung primärer hirneigener Tumoren eine untergeordnete Rolle, ist aber bei einigen Tumoren wirksam. Bei den anaplastischen Gliomen und den Glioblastomen zeigt Temozolomid in der Primärtherapie und in der Rezidivtherapie Aktivität und konkurriert hier mit Nitrosoharnstoff-basierten Protokollen wie PCV (siehe Kapitel H.3.2.). Auch Kinder mit Medulloblastomen scheinen von einer Chemotherapie zu profitieren. In den letzten Jahren wurde zudem die Wirksamkeit der Chemotherapie bei den sezernierenden malignen Keimzelltumoren des ZNS belegt. Für die primären Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS ist eine Methotrexat-(MTX)-haltige Chemotherapie in der Primärtherapie heute Standard.

2 Primäre spinale ZNS-Tumoren

Die häufigsten hirneigenen Tumoren, die zu radikulären Symptomen und meist langsam progredienten Querschnittssyndromen führen, sind extramedullär wachsende Meningeome und Neurinome. Intramedulläre Tumoren können komplexe neurologische Funktionsstörungen verursachen. Die Diagnostik erfordert in erster Linie die spinale MRT und nur noch sehr selten die Myelographie. Bei Liquorpunktion unterhalb einer spinalen Raumforderung muss bei gestörter Liquorzirkulation die Gefahr einer punktionsbedingten Verschlechterung des Neurostatus berücksichtigt werden. Das

therapeutische Procedere und die Prognose entsprechen in den Grundzügen den Vorgaben für primäre intrakranielle Tumoren. Wegen der Gefahr von Querschnittssyndromen ist jedoch häufiger eine unverzügliche therapeutische Intervention im Sinne operativer Entlastung oder sofortiger Strahlentherapie erforderlich.

3 ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

Bei 10–20% aller systemischen Tumorerkrankungen kommt es zu einer Metastasierung in das Nervensystem. Das Risiko beträgt 20–50% bei malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom und 10–30% bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom. Es handelt sich überwiegend um zerebrale intraparenchymatöse oder spinale epidurale Metastasen. Hirnmetastasen werden durch fokale neurologische Störungen, Hirndruckzeichen oder zerebralorganische Anfälle, epidurale Metastasen durch Querschnittssyndrome symptomatisch. Die Diagnostik beinhaltet MRT als Methode der Wahl, alternativ CT, nativ und mit Kontrastmittel. Die MRT ist insbesondere dann essentiell, wenn es um die Frage geht, ob einzelne oder multiple Metastasen vorliegen.

5% der Mammakarzinom-Patientinnen, 10% der Patienten mit Bronchialkarzinom, 5–15% der Melanom- und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten und trotz ZNS-Prophylaxe 5–15% der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) entwickeln eine Meningeosis neoplastica. Bis zu zwei Drittel dieser Patienten weisen gleichzeitig intraparenchymatöse Metastasen auf. Zusätzlich zu den bei Hirnmetastasen auftretenden Symptomen kommt es bei der Meningeosis neoplastica zu Hirnnerven- und radikulären Störungen. Die Meningeosis neoplastica kann kernspintomographisch oder computertomographisch durch den Nachweis Kontrastmittel aufnehmender Läsionen im Subarachnoidalraum wahrscheinlich gemacht, sollte aber möglichst durch den Nachweis von Tumorzellen im Liquor gesichert werden.

Zerebrale oder spinale Manifestationen treten meist bei fortgeschrittener Grunderkrankung auf und bedeuten auch bei adäquater Therapie eine geringe mittlere Überlebenszeit von 3–6 Monaten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt 10–20%. Bei Patienten mit

solitären Metastasen oder isoliertem leptomeningealen Befall, zum Beispiel beim Mammakarzinom, ist gelegentlich auch mehrjähriges Überleben möglich.

B Bildgebende Diagnostik

1 Allgemeine Hinweise

Neurologische Symptome, die auf kraniale oder spinale Tumoren hinweisen, werden durch bildgebende neuroradiologische Verfahren abgeklärt. Fast immer kommen zunächst die nicht-invasiven Methoden wie CT und MRT und erst danach die invasiven Verfahren wie Angiographie und nur noch selten die Myelographie zum Einsatz. Das adäquate Vorgehen bei CT und MRT setzt eine konkrete Fragestellung voraus, die sich bei der vorangehenden klinisch-neurologischen Befunderhebung ergeben hat.

2 Kraniale Diagnostik

2.1 Computertomographie

CT und MRT sind bei der Diagnostik kranialer Raumforderungen von hohem Stellenwert und ergänzen sich in einigen Fällen. Mit der MRT lassen sich zerebrale Veränderungen mit hoher Sensitivität darstellen, aber die CT ist gegenwärtig noch besser verfügbar, hat kürzere Untersuchungszeiten und verursacht geringere Kosten. Zudem ist sie in der Darstellung von knöchernen Veränderungen und Verkalkungen überlegen und erlaubt eine bessere Überwachung von Schwerstkranken. Die CT wird daher für Routinefragen häufig als erstes Verfahren eingesetzt. Sie eignet sich auch für Verlaufskontrollen in kurzen Abständen. Bei Tumorverdacht oder zum Ausschluss von Metastasen, etwa beim Staging einer systemischen Tumorerkrankung, wird bei der CT jodhaltiges Kontrastmittel (KM) i. v. gegeben. Kontraindikationen für die KM-Gabe sind unter anderem Allergie, Hyperthyreose, Paraproteinämie und Niereninsuffizienz. Im frühen postoperativen Verlauf ist die CT an manchen Zentren noch die Standardmethode, wird aber auch hier zunehmend durch die MRT verdrängt. Bei malignen, Kontrastmittel aufnehmenden hirneigenen Tumoren ist innerhalb der ersten zwei Tage nach der Operation ein Referenz-MRT oder -CT ohne und mit Kontrastmittellgabe anzustreben, um einen eventuell verbliebenen Rest-

tumor nachzuweisen. Zu einem späteren Zeitpunkt kann über Wochen nicht zwischen Resttumor und postoperativen reaktiven Schrankenstörungen unterschieden werden. Die CT wird auch zur Planung der Bestrahlung bei stereotaktischer Einzeit- oder fraktionierter Bestrahlung eingesetzt.

2.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist die Methode der ersten Wahl bei Verdacht auf einen Tumor des Zentralnervensystems. Sie zeichnet sich im Vergleich zur CT durch geringere Knochenartefakte in basisnahen Regionen und direkte Abbildungen in allen Raumebenen aus. Der Weichteilkontrast eignet sich auch sehr gut zum Nachweis von Parenchymveränderungen und von Schrankenstörungen mit Hilfe paramagnetischer Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA). Kontraindikationen ergeben sich in erster Linie durch das hohe statische Magnetfeld, rasche Magnetfeldänderungen und die Hochfrequenzimpulse bei Patienten mit Metallimplantaten, Fremdkörpern und Herzschrittmachern.

Sofern die MRT nicht primär eingesetzt wird, kann sie als sekundäres Verfahren bei unklarem oder verdächtigem CT-Befund, bei negativem CT-Befund trotz eindeutiger klinischer Symptomatik und bei positiven CT-Befunden indiziert sein. Das ist der Fall, wenn eine bessere Abgrenzung der Läsion von wichtigen neuroanatomischen Strukturen und Gefäßen notwendig ist, eine Diagnose der Tumorart versucht oder zystische und solide Raumforderungen unterschieden werden sollen. Darüber hinaus ist die MRT bei Läsionen in Regionen wie der hinteren Schädelgrube sinnvoll, die durch die CT nicht hinreichend gut dargestellt werden. Außerdem ist sie zum Ausschluss weiterer kleiner zerebraler Metastasen hilfreich, wenn bei computertomographisch nachgewiesener Solitärmetastase eine Operation oder eine andere Therapie wie stereotaktische Einzeitbestrahlung geplant ist, die bei multipler Hirnmetastasierung nicht indiziert wäre. Die MRT ist zudem Methode der Wahl zur Überprüfung des Ausmaßes der Resektion postoperativ sowie zum Monitoring im weiteren Verlauf. Zur Festlegung der Behandlungsvolumina wird die präoperative MRT für die Bestrahlungsplanung, insbesondere die Darstellung der Kontrastmittelaufnahme und des umgebenden Ödems, verwendet.

Der Einsatz moderner MR-tomographischer Methoden (MR-Perfusion und MR-Spektroskopie) kann die Diagnose der Tumorart und das Grading von Hirntumoren verbessern. Die MR-Spektroskopie erlaubt die Darstellung der biochemischen Zusammensetzung von Hirntumoren. Hier werden Markersubstanzen wie N-Azetyl-Asparat (NAA) als Neuronenmarker, Cholin als Membranbestandteil, Laktat als Indikator für anaerobe Glykolyse, Myoinositol als Indikator für Astrozytenproliferation und Lipidsignale als Indikatoren beginnender Nekrotisierung beurteilt. Die Tatsache, dass NAA nur in hirneigenen Tumoren vorhanden ist, kann für die Differentialdiagnose hilfreich sein. Die Tatsache hingegen, dass bei hirneigenen Tumoren der Abfall von NAA und der gleichzeitige Anstieg von Cholin von der Tumordignität abhängen, kann für eine Verbesserung des Tumorgradings genutzt werden, ersetzt jedoch keinesfalls die histologische Diagnosesicherung. Die Spektroskopie wird wie die Positronenemissionstomographie (PET) bei einzelnen Patienten genutzt, um bei größeren Läsionen einen geeigneten Biopsieort festzulegen.

Bei der MR-Perfusionsmessung können nach KM-Bolus-Applikation mit Hilfe schneller Echoplanar-Sequenzen das relative zerebrale Blutvolumen und der relative zerebrale Blutfluss des Tumors im Vergleich zum umliegenden Hirngewebe bestimmt werden. Die beiden Parameter sind bei höhergradigen Gliomen verglichen mit niedriggradigen erhöht, so dass eine zusätzliche Sicherheit bei der Differenzierung von WHO-Grad-II- und -III-Tumoren erreicht werden kann.

2.3 Angiographie

Die optimierte MR-Diagnostik mit MR-Angiographie und -Phlebographie hat die konventionelle angiographische Untersuchung der zerebralen Gefäße im Rahmen der Vorbereitung eines neurochirurgischen Eingriffs im Wesentlichen ersetzt. Ausnahmen bilden die Diagnostik bei Tumoren mit Kompression der venösen Sinus, bei denen die kollaterale venöse Drainage angiographisch dargestellt wird, und die Angiographie bei großen Meningeomen der Schädelbasis mit präoperativer Embolisation.

2.4 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik des Schädels hat seit Einführung von CT und MRT erheblich an Bedeutung verloren. Sie wird im Wesentlichen noch zur Kontrolle von Shuntsystemen durchgeführt.

2.5 Positronenemissionstomographie (PET)

Die PET besitzt noch keinen festen Stellenwert in der Diagnostik von Hirntumoren, wird aber an einigen Zentren zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen herangezogen, u.a. für die Bestimmung des Zielortes für die Biopsie (s.o.), für die Differenzierung von Rezidivtumorwachstum von Strahlennekrose, für die Einschätzung der Malignität von Gliomen und für die Zielvolumendefinition. Hilfreich ist die Ganzkörper-PET zur Suche nach Metastasen beim Staging sowie zur Suche nach einem okkulten Tumor bei Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom.

3 Spinale Diagnostik

3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine spinale Raumforderung steht am Anfang der bildgebenden Diagnostik in der Regel die konventionelle Röntgendiagnostik der Wirbelsäule, die knöcherne Destruktionen und Arrosionen durch spinale Tumoren erfasst. Auf diese Weise lässt sich beurteilen, ob die Statik gefährdet ist. Vor der Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen sollte, wenn keine CT vorliegt, zumindest eine konventionelle Bildgebung erfolgen, um die Lokalisation der betreffenden Läsion darzustellen und eine Aussage zu einer eventuellen Statikgefährdung zu ermöglichen.

3.2 Magnetresonanztomographie

Zum direkten Nachweis von spinalen Raumforderungen ist die MRT die Methode der Wahl. Sie hat einen hohen Weichteilkontrast, Knochenartefakte fehlen, und außerdem lassen sich alle Raumebenen direkt darstellen, also auch die Längsausdehnung spinaler Raumforderungen.

3.3 Computertomographie

Durch die spinale CT ohne und mit intravenöser KM-Gabe gelingt der direkte Tumornachweis häufig nur bei extraduralen Raumforderungen. Die Bestimmung der kraniokaudalen Ausdehnung kann schwierig oder unmöglich sein. Spiral-CT und sagittale Rekonstruktionen erweitern die Möglichkeiten der CT-Diagnostik. Voraussetzungen für eine sinnvolle CT-Untersuchung sind eine vorherige klinisch-neurologische Untersuchung und zumindest eine Röntgen-Übersichtsaufnahme zur Einengung der Untersuchungsregion. Besondere Bedeutung hat die spinale CT bei osteodestruktiven Prozessen zur Beurteilung des Ausmaßes der Läsionen und der Statik. Zur Planung von instrumentierten stabilisierenden Eingriffen ist die Darstellung der betroffenen und der angrenzenden gesunden Segmente unerlässlich. Vor der Strahlentherapie ermöglichen CT oder MRT eine Aussage zur Lateralenausdehnung für die Feldbreite.

3.4 Myelographie

Die Myelographie ist in der Tumordiagnostik weitgehend durch MRT und CT verdrängt worden. Sie kann in Notfallsituationen indiziert sein, wenn die MRT nicht verfügbar ist, wenn der Patient für die MRT nicht ausreichend kooperationsfähig ist oder wenn Kontraindikationen gegen die MRT bestehen. Die Myelographie, ergänzt durch ein „Myelo-CT“, ermöglicht eine exakte Höhenlokalisation, den Nachweis einer kompletten oder inkompletten Unterbrechung des Liquorflusses und die Erfassung begleitender Knochenveränderungen. Bei Raumforderungen, die den Liquorfluss blockieren, muss mit einer klinischen Verschlechterung gerechnet werden, wenn die Liquorpunktion kaudal des Tumors erfolgt.

3.5 Spinale Angiographie

Auch bei spinalen Tumoren ist die Angiographie im Wesentlichen durch die MRT ersetzt worden. Eine Indikation zur Angiographie stellt die präoperative Embolisation hypervaskularisierter Metastasen, z.B. eines Hypernephroms, dar.

C Allgemeine Therapieprinzipien

1 Hirndruck und Rückenmarkskompression

Hirndruck bei intrakraniellen Tumoren ist Folge der Raumforderung und eines begleitenden vasogenen Hirnödems, das sich fast immer gut mit Kortikosteroiden behandeln lässt. In der Regel ist eine orale Medikation, etwa mit Dexamethason (zum Beispiel Fortecortin®) (16–32 mg/die in 1–2 Dosen), sehr rasch wirksam. Sie sollte in dieser Dosis über mindestens 3 Tage gegeben und kann dann meist innerhalb weniger Tage auf 4–8 mg/die herabgesetzt werden, sofern sich nicht ein operativer Eingriff anschließt. Im Notfall, zum Beispiel bei Einklemmungsgefahr oder Tumor-assoziiertem Status epilepticus, wird ein i.v. Bolus von 40 mg Dexamethason verabreicht. Bei Rückenmarkskompression wird initial mit einem i.v. Bolus von 100 mg Dexamethason behandelt. Hier handelt es sich um Empfehlungen, die sich bewährt haben, allerdings sind die gewählten Dosierungen nicht durch Studien gesichert. Während der Kortisontherapie erfolgt eine Ulcus-Prophylaxe. Bei Verlegung der Liquorwege mit Liquoraufstau und Hydrocephalus internus, insbesondere bei Raumforderungen im Bereich der hinteren Schädelgrube, ist häufiger eine unverzügliche operative Dekompression erforderlich. Teilweise muss der hydrozephalische Aufstau durch eine temporäre externe Liquordrainage, die meist in das Vorderhorn des rechten Seitenventrikels implantiert wird, oder durch eine endoskopische Ventrikulostomie (interne Drainage) entlastet werden. Bei der externen Liquorableitung muss auf die Gefahr einer Einklemmung nach oben geachtet werden.

2 Operatives Vorgehen

Operationsziel ist in der Regel die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung. Durch den Einsatz der Neuronavigation für Eingriffsplanung und Tumorklassifizierung in Verbindung mit funktioneller MRT, intraoperativer Sonographie und elektrophysiologischem Monitoring ist es möglich, selbst Tumoren in funktionell eloquenten Arealen sowie in tieferliegenden Hirnstrukturen mit

gutem funktionellen Ergebnis zu entfernen. Die fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome strebt eine verbesserte Radikalität der Tumorentfernung an. Bei den diffus infiltrierend wachsenden Gliomen kommt es auch nach kompletter Tumorentfernung fast immer zum Rezidiv. In den meisten Fällen handelt es sich um ein Lokalrezidiv am Resektionsrand. Als inoperabel gelten Tumoren, bei denen die Operation mehr Risiko als Nutzen erwarten lässt. Bei diesen Tumoren und bei Raumforderungen unbekannter Artdiagnose sollte vor der Therapieentscheidung zur Diagnosesicherung je nach Lokalisation eine neuronavigierte (rahmenlose) oder stereotaktische (rahmengestützte) Serienbiopsie vorgenommen werden, eventuell in Lokalanästhesie.

3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von Hirntumoren orientiert sich an der Histologie und an der Ausbreitungscharakteristik des jeweiligen Tumors. Wichtige Kriterien sind die lokale Infiltration und die Tendenz zu spinaler Absiedlung, die Tumorlokalisation und die Wirkung der Bestrahlung auf Tumor und gesundes Gewebe. Diese Faktoren bestimmen Zielvolumina, Dosierungen, Fraktionierungen und Bestrahlungstechniken. Die drei wesentlichen Zielvolumina sind die erweiterte Tumorregion (involved field), das Gesamthirn und der gesamte Liquorraum. Interstitielle Bestrahlungstechniken (Seed-Implantationen) und externe, stereotaktisch fokussierte Bestrahlungen haben sich in speziellen Situationen den konventionellen Techniken als überlegen erwiesen. Zur Festlegung der Behandlungsvolumina wird bei fokussierter Bestrahlung die präoperative MRT oder CT mit Kontrastmittel für die Bestrahlungsplanung verwendet. Relevant sind insbesondere die Region der Kontrastmittelaufnahme und die Ausdehnung des perifokalen Ödems.

Die Bestrahlung erfolgt in der Regel unter dem Schutz von Kortikosteroiden. Wenn keine Zeichen der lokalen Raumforderung oder des Hirndrucks vorliegen, werden während der Strahlentherapie 1,5–3 mg/die Dexamethason (zum Beispiel Fortecortin®) gegeben. Bei einem Hirnödem, das mit bildgebenden Verfahren nachweisbar ist, oder bei klinischen Zeichen des erhöhten Hirndrucks wird individuell höher dosiert. Bei Hirndruckzeichen vor der Strahlenthera-

pie werden initial mindestens 12 mg/die Dexamethason gegeben. Während und nach der Strahlentherapie werden die Kortikosteroide nach Möglichkeit ausschleichend abgesetzt.

Spinale Tumoren werden je nach Histologie in der Regel mit einem Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe – gemessen an der Ausdehnung in der Bildgebung – lokal bestrahlt. Bei Tumoren, die zur diffusen Aussaat im Liquorraum neigen, werden je nach Ausgangssituation neurologisch symptomatische Foci oder die gesamte Neuroachse im Sinne der Liquorraumbehandlung bestrahlt.

4 Chemotherapie

Die Chemotherapie von malignen Gliomen des WHO-Grads III und IV wird entweder während und im direkten Anschluss an die Strahlentherapie oder bei Progression nach der Strahlentherapie verabreicht. Die am häufigsten eingesetzten klassischen Schemata enthalten einen Nitrosoharnstoff (ACNU, BCNU, CCNU) und werden meist in 4–6 Zyklen in 6–8-wöchigen Abständen verabreicht. Alternativ wird zunehmend Temozolomid eingesetzt. Bei immunkompetenten Patienten mit primären zerebralen Lymphomen und zunehmend auch bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen erfolgt die Chemotherapie vor der Bestrahlung. Dieses Prinzip wird in Abhängigkeit von der klinischen Situation auch bei der Meningeosis neoplastica verfolgt. Die Chemotherapie bei Hirntumoren im Kindesalter orientiert sich an den Studien HIT 2000, HIT-REZ 97, HIT-GBM-D, SIOP-CNS-GCT 96 und SIOP-LGG 2004 (siehe Kapitel E. Aktuelle Studien). Zu den speziellen Applikationsformen zählen die lokale Therapie mit BCNU-Polymer-Implantaten (Gliadel) bei malignen Gliomen und die intrathekale Chemotherapie bei Meningeosis neoplastica und primären zerebralen Lymphomen.

5 Immuntherapie und Gentherapie

Aktive und passive Verfahren der Immuntherapie sowie gentherapeutische Strategien sind bei Hirntumoren bisher nicht etabliert und sollten nur innerhalb von Studien angewandt werden.

6 Behandlung von symptomatischen Epilepsien bei Hirntumorpatienten

Die Behandlung symptomatischer fokaler oder generalisierter epileptischer Anfälle bei Patienten mit Hirntumoren orientiert sich an der klinischen Gesamtkonstellation. Wenn ein operativer Eingriff am Hirnparenchym bevorsteht, wird eine Therapie mit Phenytoin (z.B. Phenhydan®, Zentropil®) oder Valproinsäure (z.B. Ergenyl®, Orfiril®) eingeleitet. Postoperativ sollte bei Anfallsfreiheit die Prophylaxe nicht länger als 3 Monate fortgeführt werden. Für eine längere Antikonvulsivabehandlung von Hirntumorpatienten im Erwachsenenalter eignen sich in erster Linie Carbamazepin (z.B. Tegretal®, Timonil®), Valproinsäure (z.B. Ergenyl®, Orfiril®) oder neuere Medikamente wie Lamotrigin (z.B. Lamictal®), Levetiracetam (z.B. Keppra®), Gabapentin (z.B. Neurontin®) oder Pregabalin (z.B. Lyrica®). Wegen der Sorge einer erhöhten Blutungsgefahr wird an einigen Zentren Valproinsäure nicht perioperativ eingesetzt. Die Dosierung erfolgt in erster Linie nach der Wirkung und nur in Einzelfällen nach den Serumspiegeln der Antiepileptika.

7 Kortisontherapie

Die perioperative Gabe von Kortikosteroiden ist ein wesentlicher Faktor, der die Morbidität und Mortalität neurochirurgischer Interventionen gesenkt hat. Eine wichtige Rolle spielen Steroide zudem bei der Prävention von unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie und bei der terminalen Palliation. Diesen wichtigen Indikationen steht das breite Spektrum erheblicher Nebenwirkungen dieser Präparate entgegen. Das Therapieprinzip lautet deshalb: so viel wie nötig, so wenig wie möglich! Bei jeder ambulanten Vorstellung eines Hirntumorpatienten sollte die Höhe der Steroidmedikation kritisch geprüft werden. Präoperativ ist wegen der Verschleierung der histologischen Diagnose ein kritischer Umgang mit Steroiden erforderlich und der Einsatz von Osmotherapeutika vorzuziehen, wenn neuroradiologisch der Verdacht auf ein primäres zerebrales Lymphom besteht. Da Steroide auf verschiedenen Ebenen mit der Wirkung von Zytostatika interferieren können, sollte der Einsatz

von Steroiden bei Patienten mit glialen Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten, kritisch geprüft werden.

8 Thrombosen

Insbesondere bei Patienten mit malignen Gliomen und großen frontobasalen Meningeomen ist das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose sowie einer Lungenembolie postoperativ und auch im weiteren Verlauf deutlich erhöht. Zur Therapie der Thrombosen bei Hirntumorpatienten fehlt international ein Konsensus. Liegt kein blutungsgefährdeter, raumfordernder zerebraler Tumor vor, z. B. ein großes Glioblastom mit zentraler Nekrose oder ausgedehnte Metastasen, wird in der Regel eine PTT-wirksame intravenöse Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin vorgenommen und nach 1–2 Tagen überlappend auf Phenprocoumon (Marcumar®) umgestellt. Durch die neuen niedermolekularen Heparine ist das Procedere hier jedoch im Fluss (Schmidt et al. 2002). So wird zunehmend die Therapie tiefer Beinvenenthrombosen sofort mit niedermolekularem Heparin eingeleitet und solange fortgesetzt, bis eine ausreichende Wirkung der bereits am Tag 1 begonnenen oralen Antikoagulation eingetreten ist. Die Kontraindikation für eine Antikoagulation mit Marcumar® bei Patienten mit Hirntumoren ist relativ, nicht absolut. Sie kann bei gegebener Indikation erfolgen, sofern keine blutungsgefährdeten Tumoren vorliegen. Nach intrakraniellen Eingriffen sollte die ersten sechs Wochen postoperativ nach Möglichkeit auf Marcumar® verzichtet werden. Niedermolekulare Heparine bieten mehrere Vorteile: Eine ambulante Therapie ist möglich, das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombopenie Typ II und einer Osteoporose ist geringer, und bei normaler Leber- und Nierenfunktion besteht keine Notwendigkeit eines laborgestützten Monitorings. Unfraktioniertes Heparin kann im Einzelfall bei Patienten mit relativer Blutungsgefährdung Vorteile bieten, weil die Therapie besser zu steuern ist. Kommt es trotz adäquater Antikoagulation zu rezidivierenden Lungenembolien oder liegen Kontraindikationen gegen eine wirksame Antikoagulation bei Lungenembolien vor, zum Beispiel blutungsgefährdete Tumoren, steht auch die Anlage eines Vena-cava-Schirms als therapeutische Alternative zur Verfügung.

9 Alternative Therapien

Angesichts der schlechten Behandlungsmöglichkeiten für maligne Hirntumoren existiert ein umfangreicher Markt an „alternativen“ oder nicht hinreichend untersuchten Therapieverfahren, zu denen hier wie folgt Stellung genommen wird. Das pflanzliche Präparat H15, das als Wirkstoff Boswelliensäuren enthält und als Weihrauch-tablette bekannt ist, hat bei knapp der Hälfte der Gliompatienten günstige Wirkungen auf das Hirnödem, führt aber vermutlich nicht zu einer Tumorrückbildung (Streffler et al. 2001). Die antiödematöse Wirkung ist deutlich schwächer als die der Steroide. Hypericin-haltige Präparate sind vermutlich nicht wirksam, weil eine Lichtaktivierung erforderlich ist, die im Körper nicht erfolgen kann. Die Hyperthermie in Verbindung mit einer Chemotherapie sollte nur innerhalb kontrollierter Studien angewandt werden.

10 Psychologische Aspekte und Selbsthilfe

Neben den für alle Tumorpatienten geltenden Empfehlungen zur psychologischen Begleitung und Betreuung ist bei Patienten mit Hirntumoren besonders zu berücksichtigen, dass Hirntumoren die Persönlichkeit verändern können. Es kommt auch vor, dass Angehörige solche Veränderungen vermuten, selbst wenn sie nicht vorhanden sind. Oft ist es schwierig, tumorbedingte psychische Veränderungen von psychischen Reaktionen zu unterscheiden, die auf das Wissen um eine nicht heilbare Tumorerkrankung zurückzuführen sind. In Tübingen existieren außerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen keine spezifischen Strukturen der psychologischen Beratung von Hirntumorpatienten und ihren Angehörigen. Die Deutsche Hirntumorhilfe e.V. hat mehrere Anlaufstellen in Baden-Württemberg eingerichtet (Details und Kontakt: www.hirntumorhilfe.de).

Angebote des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen für die psychoonkologische Unterstützung von Tumorpatienten am Universitätsklinikum Tübingen:

Psychoonkologischer Dienst (POD) des Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des POD bieten für Patienten und Angehörige während und nach dem Klinikaufenthalt Beratung und Begleitung bei der Krankheitsbewältigung. Bei Bedarf werden musisch-kreative Verfahren angewandt oder die Patienten in Entspannungs- und Kräftigungsmethoden angeleitet. Das Angebot des Psychoonkologischen Dienstes ist kostenlos, die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht. Unter der Telefonnummer 07071/29-87053 (Anrufbeantworter) können am Universitäts-Klinikum Tübingen behandelte Patienten telefonisch Termine vereinbaren.

„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen mitgetragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung des Patienten in seiner vertrauten Umgebung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Leitung des Pflegedienstes richten, Tel. 07071/206–111.

11 Pädiatrische Patienten

Alle Patienten unter 18 Jahren mit einer malignen Erkrankung sollen in einem Pädiatrisch-Onkologischen Zentrum behandelt werden. Das Pädiatrisch-Onkologische Zentrum des Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen ist die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen (Therapieempfehlung des Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen „Pädiatrische Onkologie“).

D Spezielle Therapieempfehlungen

1 Primäre Hirntumoren

1.1 Tumoren des neuroepithelialen Gewebes

1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I (*überwiegend Kindesalter*)

Die hemisphärischen und zerebellären niedrigmalignen Gliome werden von den niedrigmalignen Gliomen der Sehbahn (supratentorielle Mittellinie) abgegrenzt.

Hemisphärische und zerebelläre niedrigmaligne Gliome

Diagnostik: MRT des Schädels. Bei Kindern und Jugendlichen mit Astrozytom sollte eine Neurofibromatose als Grunderkrankung in Betracht gezogen werden.

Operation: Sie ist die Therapie der Wahl und bei mikrochirurgisch kompletter Tumorentfernung kurativ.

Strahlentherapie: Auf diese wird auch bei makroskopisch inkompletter Resektion zunächst verzichtet. Sie ist indiziert, wenn ein progredienter, inoperabler Tumorrest nachzuweisen ist und wenn zunehmende neurologische Defizite bestehen. Bestrahlt wird mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy.

Chemotherapie: Sie ist nicht systematisch untersucht und bei Erwachsenen im allgemeinen nicht indiziert. Bei Kindern wird abhängig vom Alter entsprechend dem SIOP-LGG 2004-Protokoll therapiert (s.o.).

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 6 und 12 Monaten, dann in größeren Abständen.

Niedrigmaligne Gliome der supratentoriellen Mittellinie (Optikusgliom/Chiasmagliom/Thalamusgliom WHO-Grad I (II), Gliome der Sehbahn)

Die Definition ist lokalisatorisch; der Malignitätsgrad entspricht in der Regel dem WHO-Grad I. Es sollte abgeklärt werden, ob es Hinweise auf eine Neurofibromatose Typ I gibt.

Operation: Sie ist nur dann angezeigt, wenn ein einseitiger Tumor

das Chiasma zu infiltrieren droht, wenn die Funktion des betroffenen Auges hochgradig eingeschränkt ist, wenn ein ausgeprägter Exophthalmus besteht, wenn eine Hornhautkomplikation auftritt oder wenn im Zusammenhang mit einer Konformationsbestrahlung exophytische Tumorkomponenten entfernt werden sollen. In Einzelfällen ist die offene Biopsie zur Diagnosesicherung indiziert.

Strahlen- und Chemotherapie: Ist der Tumor progredient, wird er bei Kindern über 8 Jahren entsprechend der SIOP-LGG 2004-Studie in Konformationstechnik mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt. Bei Vorliegen einer Neurofibromatose ist die Indikation zu einer primären Chemotherapie des Glioms zu prüfen und vor der Strahlentherapie das Vorliegen weiterer Manifestationen auszuschließen. Bei Kindern unter 8 Jahren erfolgt meist zunächst eine primäre Chemotherapie mit Vincristin und Carboplatin. In der Regel ist therapeutische Zurückhaltung angezeigt. Es sollten aber regelmäßig augenärztliche und neuroradiologische Kontrollen erfolgen. Es sollte vor Therapiebeginn Kontakt mit der Studienzentrale aufgenommen werden.

1.1.2 Diffuse Astrozytome WHO-Grad II (*mittleres und höheres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT des Schädels. Bei Kindern und Jugendlichen mit Astrozytom sollte eine Neurofibromatose als Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (s. o.).

Operation: Sie ist je nach Lokalisation und Ausdehnung in Form einer mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung oder einer neuro-navigierten (rahmenlosen) oder stereotaktischen (rahmengestützten) Serienbiopsie indiziert. Die Resektion verhindert meist nicht das Rezidiv, das ggf. zunächst erneut operiert werden sollte. Insbesondere bei diesen Tumoren sind die intraoperative Bildgebung (Ultraschall, MRT) und das Neuromonitoring von großer Bedeutung. Neben dem funktionellen Monitoring der motorischen und sensorischen Zentren (MEP, SEP) kann auch eine Operation in Lokalanästhesie (Wachoperation) zum Sprachmonitoring indiziert sein.

Strahlentherapie: Ratsam ist eine individuelle Indikationsstellung bei makroskopisch inkompletter Resektion. Bei Patienten unter 40 Jahren und mit asymptomatischen Tumoren ist Zurückhaltung

geboten. Eine Indikation zur Strahlentherapie besteht bei inoperablem Rezidiv, insbesondere bei älteren Patienten. Als Standard gelten weiterhin $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy, wenngleich zwei randomisierte Studien keinen Vorteil einer Dosierung oberhalb 45 Gy zeigten (Karim et al. 1996, Shaw et al. 2002). Diese hat sich jedoch u. a. aufgrund der bisher kurzen Nachbeobachtungszeiten noch nicht als Standardempfehlung durchgesetzt.

Die Strahlentherapie bei Diagnose verzögert zwar die Zeit zur Progression, bringt aber keine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit verglichen mit einer Strahlentherapie, die erst bei Progression oder Rezidiv erfolgt (EORTC-Studie 22845) (Karim et al. 2002).

Chemotherapie: Sie ist indiziert, wenn operative und strahlentherapeutische Optionen fehlen sowie bei progredienten Tumoren, insbesondere auch bei radiologischem Verdacht auf Malignisierung. Außerhalb kontrollierter Studien finden das PCV-Protokoll (H.3.2) oder Temozolomid Anwendung (H.3.1).

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6 und 12 Monaten, dann jährlich.

Studien: Die EORTC untersucht in einer randomisierten Studie (22033–26033) Strahlentherapie versus Chemotherapie mit Temozolomid bei astrozytären und oligodendroglialen Grad II-Gliomen. In diese Studie werden Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Alter über 40 Jahre, progredientem Tumor, Progredienz neurologischer Defizite und nicht kontrollierbarer symptomatischer Epilepsie aufgenommen. In der SIOP-LGG 2004-Studie erhalten Kinder von 8–18 Jahren bei makroskopisch inkompletter Resektion bei Tumorprogression eine Strahlentherapie der Tumorregion mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy, bei Rezidiv oder weiterer Tumorprogression eine Chemotherapie mit Vincristin und Carboplatin. Kinder unter 8 Jahren erhalten primär eine Chemotherapie.

1.1.3 Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad II (mittleres und höheres Erwachsenenalter)

Diagnostik: MRT des Schädels.

Operation: Ziel ist meist die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung unter Vermeidung funktioneller neurologischer Defizite.

Oligodendrogliome können jedoch auch nur biopsiert oder teilreseziert und dann ggf. einer Chemo- oder Strahlentherapie zugeführt werden.

Strahlentherapie: Die Indikationsstellung entspricht den Überlegungen zu den diffusen Astrozytomen (D.1.1.2) mit dem Unterschied, dass die primäre Chemotherapie als gleichwertig anzusehen ist.

Chemotherapie: PCV-Protokoll (H.3.2) oder Temozolomid (H.3.1) sind bei behandlungsbedürftigen Tumoren (s. o.) wirksam (Streffer et al. 2000, Hoang-Xuan et al. 2004). Die Chemotherapie ist insbesondere bei inoperablen, bereits bestrahlten Tumoren indiziert.

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6 und 12 Monaten, dann jährlich.

Studien: siehe EORTC-Studie Kapitel D.1.1.2.

1.1.4 Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (*mittleres und höheres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT des Schädels.

Operation: Sie ist je nach Lokalisation und Ausdehnung in Form einer mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung oder einer neuronavigierten (rahmenlosen) oder stereotaktischen (rahmengestützten) Serienbiopsie indiziert. Auch bei Rezidiven im Verlauf der Erkrankung kann eine erneute Operation neurologische Defizite lindern und günstige Voraussetzungen für adjuvante Therapien schaffen.

Strahlentherapie: Sie ist Standard außerhalb klinischer Studien und wird mit einem Sicherheitssaum von 2 cm und ödemerfassend, angepasst an die anatomischen Barrieren, mit $5 \times 1,8$ –2 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 59,4–60 Gy vorgenommen, unter Begrenzung der Dosis an kritischen Strukturen, z.B. Hirnstamm und Sehbahn, auf 54 Gy. Die Bestrahlung sollte 3 D-CT-geplant mit einer adäquaten Immobilisierung und daran angepassten Lagerungssicherheitssäumen erfolgen. Die Zielvolumendefinition sollte sich anhand der präoperativen MRT sowie der postoperativen Bildgebung orientieren. Für einzelne Patienten mit umschriebenen Läsionen kommt eine Wiederholung der Strahlentherapie in Frage. In Tübingen wird sie meist hypofraktioniert mit 4×5 Gy durchgeführt. Die Radiochirurgie ist bei den infiltrativ wachsenden malignen

nen Gliomen in der Regel keine Therapieoption, es sei denn, es handelt sich nach der MRT-Morphologie mit Kontrastmittel um sehr umschriebene Läsionen mit einem Durchmesser unter 3 cm.

Chemotherapie: Bei den anaplastischen Astrozytomen kann in Analogie zu der o.a. EORTC-Studie (Stupp et al. 2005, s.u.) und mit Blick auf die guten Ergebnisse der NOA-01-Studie (NOA 2003) auf individueller Basis zusätzlich zur Strahlentherapie in der Primärtherapie mit Temozolomid oder mit ACNU und VM26 behandelt werden. Außerhalb klinischer Studien bleibt die Strahlentherapie Standard, während die zusätzliche Chemotherapie eine Option darstellt (NOA 2004).

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, dann alle drei Monate über 1 Jahr, alle 4 Monate im zweiten Jahr, danach etwa halbjährlich sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien: Die NOA-04-Studie (Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid) schloss anaplastische Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome des WHO-Grads III ein. Die Patienten wurden zwischen primärer Strahlentherapie (Arm A) und primärer Chemotherapie nach dem PCV-Schema (Arm B) oder mit Temozolomid (Arm C) randomisiert. Bei Progression erfolgte in Arm A die Randomisierung nach PCV oder Temozolomid und bei weiterer Progression ein Crossover. Bei Progression in den Armen B und C erfolgte zunächst die Strahlentherapie und bei weiterer Progression anschließend die initial nicht verabreichte Chemotherapie, PCV oder Temozolomid. Die Studie hat 318 Patienten rekrutiert, darunter 57 in Tübingen, derzeit läuft die Nachbeobachtung. Ergebnisse liegen noch nicht vor. Die NOA-08-Studie vergleicht bei älteren Patienten (> 65 Jahre) Strahlentherapie und Temozolomid in der Primärtherapie (siehe Kapitel E. Aktuelle Studien, www.neuroonkologie.de).

1.1.5 Anaplastische Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad III (*mittleres und höheres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT des Schädels.

Operation: Angestrebt wird die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung. Da oligodendrogliale Tumoren in der Regel radio- und chemosensitiv sind, ist radikales chirurgisches Vorgehen weniger indiziert als bei den rein astrozytären WHO-Grad III-Gliomen. Die Diagnose eines oligodendroglialen Tumors ist allerdings nicht im Schnellschnitt möglich, so dass die operative Strategie nur aufgrund neuroradiologischer Hinweise auf einen oligodendroglialen Tumor zugeschnitten werden kann. Kommt es zum Rezidiv, so ist oft auch eine erneute Operation sinnvoll.

Strahlentherapie: Es gelten die Ausführungen für anaplastische Astrozytome mit dem Unterschied, dass die Chemotherapien mit Nitrosoharnstoff-basierten Protokollen oder Temozolomid bei den oligodendroglialen Tumoren als gleichwertig angesehen wird (NOA 2004).

Chemotherapie: Bei den anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen müssen die Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid bis zur Auswertung der NOA-04-Studie als gleichwertig gelten. Weder die RTOG-Studie 94-02 noch die EORTC-Studie 26951 belegen bezüglich der Überlebenszeit eine Überlegenheit der kombinierten Behandlung aus Strahlentherapie und PCV gegenüber Strahlentherapie allein, wenngleich das mediane progressionsfreie Überleben bei den kombiniert behandelten Patienten bei nicht unerheblicher Toxizität besser war. Sinnvoll ist die Chemotherapie in der Regel bei progredienten oder nach Strahlentherapie rezidierten Grad III-Gliomen.

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, dann alle drei Monate über 1 Jahr, alle 4 Monate im zweiten Jahr, danach etwa halbjährlich sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien: Die NOA-04-Studie wurde unter 1.1.4 erörtert. Die Endauswertung der EORTC-Studie 26951 und der RTOG-Studie 94-02, die Strahlentherapie mit der Kombination aus Strahlentherapie und PCV verglichen, steht aus.

1.1.6 Glioblastome WHO-Grad IV

Diagnostik: MRT des Schädels.

Operation: Sie erfolgt mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Das Ausmaß der Resektion gilt als prognostischer Faktor, wenngleich lediglich eine kleine randomisierte Studie zu dieser Frage vorliegt (Vuorinen et al. 2003). Auch im Rezidiv ist unter bestimmten Umständen – junger Patient, Intervall zur ersten Resektion mehr als 1 Jahr, guter Karnofsky-Index, gut zugänglicher, großer Tumor, hohe Wahrscheinlichkeit rascher Rückbildung neurologischer Defizite – oft eine erneute Operation indiziert.

Strahlentherapie: Es gelten die Ausführungen für anaplastische Astrozytome. Die Strahlentherapie ist die wichtigste Therapiemaßnahme beim Glioblastom. Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, mit ausgeprägten neurologischen Defiziten und in höherem Alter können bei gleichem Zielvolumenkonzept hypofraktionierte Konzepte, z.B. 5×3 Gy/Woche bis 39–42 Gy, in Betracht gezogen werden (Roa et al. 2004).

Chemotherapie: Beim Glioblastom ist die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Temozolomid zusätzlich zur Strahlentherapie belegt (Stupp et al. 2005) (H.3.1). Das mediane Überleben wurde von 12,1 auf 14,6 Monate erhöht, die 2-Jahres-Überlebensrate stieg von 10% auf 26%. Damit liegt für Temozolomid ein besserer Wirknachweis in der Primärtherapie vor als für Nitrosoharnstoff-basierte Monotherapien oder die Kombinationen der NOA-01-Studie (ACNU + VM26, H.3.4; ACNU + Ara-C) (NOA 2003) oder das PCV-Protokoll (H.3.2). Diese Protokolle werden infolge der EORTC-Studie (Stupp et al. 2005) zunehmend in der Rezidivsituation zum Einsatz kommen, wenn die Primärtherapie aus Strahlentherapie und Temozolomid versagt hat. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil für Temozolomid deutlich günstiger als für die Nitrosoharnstoffe. Unter den Nitrosoharnstoffpräparaten liegen zwar für BCNU die umfangreichsten Daten zur Wirksamkeit vor. Es besteht jedoch ein relevantes Risiko für Lungenfibrosen, das nach den vergleichenden Analysen der DÖG- und NOA-01-Studien bei ACNU deutlich geringer ist (nach unseren Erfahrungen auch bei CCNU, das im Rahmen des PCV-Protokolls eingesetzt wird). Deshalb setzen wir bevorzugt CCNU oral oder ACNU i.v. ein. Die primäre Chemotherapie wäh-

rend oder nach der Strahlentherapie sollte beim Glioblastom vor allem erwogen werden, wenn es sich um jüngere Patienten (unter 70 Jahre) und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne wesentliche neurologische Defizite handelt (Karnofsky-Index >70%). Die Chemotherapie beginnt entweder nach Abschluss der primären Wundheilung, während oder nach der Strahlentherapie oder bei Progression oder Rezidiv. Sie wird als erfolglos betrachtet, wenn der Tumor nach 2–4 Zyklen der Temozolomidtherapie oder 2 Zyklen der Nitrosoharnstofftherapie progredient ist oder rezidiert. Die Chemotherapie des Glioblastoms wird bei stabiler Tumorsituation oder fehlendem Tumornachweis in der Bildgebung nach 10–12 Zyklen der Temozolomidtherapie oder 5–6 Zyklen der Nitrosoharnstofftherapie in der Regel beendet. Bei Progression oder Rezidiv nach bereits erfolgter Chemotherapie und fortbestehender Indikation gemäß den obigen Kriterien sollte bei malignen Gliomen nach bereits erfolgter Nitrosoharnstofftherapie mit Temozolomid und vice versa behandelt werden. Andere Chemotherapieprotokolle sowie insbesondere auch dosisintensivierte Temozolomid-Schemata wie das wöchentlich alternierende Schema (Wick et al. 2004, Wick und Weller 2005) werden derzeit in Phase I/II-Studien evaluiert.

Für die lokale Chemotherapie mit BCNU (Gliadel®) wurde aufgrund eines Zugewinns an medianer Überlebenszeit von 11,6 auf 13,9 Monate in einer randomisierten Phase-III-Studie (Westphal et al. 2003) auch für die Primärtherapie die Zulassung erteilt. Der Wirknachweis bleibt aber offen, weil nur für die Gesamtpopulation der Patienten mit malignen Gliomen ein signifikanter Effekt beobachtet wurde (*Intention to treat*-Analyse), nicht aber, wenn nur die Patienten mit Glioblastom betrachtet wurden. Zudem wird die Interpretation der Studienergebnisse dadurch erschwert, dass das mediane progressionsfreie Überleben nicht beeinflusst wurde. Es bleibt unklar, warum die Therapie keinen Effekt auf die Tumورprogression, wohl aber auf die Überlebenszeit haben sollte, es sei denn, die Methodik der Bestimmung der Progression sei unzuverlässig.

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, dann alle drei Monate sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien: Die NOA-08-Studie vergleicht bei älteren Patienten (> 65 Jahre) Strahlentherapie und Temozolomid im wöchentlich alternie-

renden Schema (Wick et al. 2004) in der Primärtherapie (siehe Kapitel E. Aktuelle Studien, www.neuroonkologie.de). In Tübingen werden bis zur Öffnung einer neuen Phase-III-Studie für jüngere Patienten oligozentrische Phase-II-Studien durchgeführt (siehe Kapitel E. Aktuelle Studien). Für Kinder ist das HIT-GBM-D-Protokoll offen (siehe Kapitel E. Aktuelle Studien).

1.1.7 Ependymome WHO-Grade I, II, III (*Jugend- und frühes Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT der Neuroachse, Liquoruntersuchung.

Operation: Ziel ist die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung. Bei persistierendem Resttumor muss eine erneute (*Second look*-)Operation erwogen werden.

Strahlentherapie: Die postoperative Bestrahlung ist Standard bei intrakraniellen Ependymomen der WHO-Grade II und III im Alter über 3 Jahre. Bei fehlendem Nachweis einer Liquoraussaat erfolgt die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche. Die Dosis beträgt bis 54 Gy bei Grad II-Tumoren und 59,4 Gy bei supratentoriellen anaplastischen und 54 Gy bei infratentoriellen Grad II- sowie anaplastischen Tumoren. Bei infratentoriellem oder supratentoriellem anaplastischem Ependymom mit Liquorzellaussaat wird bei Erwachsenen zunächst die Neuroachse mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 36 Gy bestrahlt. Anschließend wird die erweiterte Tumorregion mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 59,4 Gy, bei infratentoriellem Tumorsitz bis 54 Gy aufgesättigt. Die Bestrahlungsplanung erfolgt 3 D-CT-geplant mit adäquater Immobilisierung und einem Sicherheitsabstand bis 2 cm. Im Rezidiv kann alternativ zur Re-Operation oder ergänzend eine stereotaktische Re-Bestrahlung oder auch eine Radiochirurgie erfolgen. Grad I-Ependymome werden bei Behandlungsindikation primär nur operativ behandelt.

Chemotherapie: Bei erwachsenen Patienten mit Ependymomen kann bei Fehlen operativer und strahlentherapeutischer Optionen ein Therapieversuch mit Zytostatika unternommen werden. Die eigenen Erfahrungen mit Nitrosoharnstoffen und Temozolomid sind schlecht.

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6 und 12 Monaten, dann jährlich.

Studien: Kinder und Jugendliche mit Ependymomen des WHO-Grads II und III werden unabhängig vom Resektionsausmaß bis zum 21. Lebensjahr innerhalb der HIT 2000-Studie bestrahlt. Thema ist der Stellenwert der Dosisintensivierung in Form einer hyperfraktionierten Strahlenbehandlung bei gleichzeitiger Schonung von Normalgewebe. Dieses Konzept erlaubt eine zusätzliche lokale Dosisintensivierung mit dem Ziel einer verbesserten Tumorkontrolle, ohne das Nebenwirkungspotential anzuheben.

1.1.8 Tumoren des Plexus choroideus (*Kindes- und Jugendalter*)

Plexuspapillom WHO-Grad I

Die Therapie entspricht den Prinzipien bei pilozytischen Astrozytomen (D.1.1.1).

Plexuskarzinom (anaplastisches Plexuspapillom) WHO-Grad III

Es betrifft überwiegend Kinder unter drei Jahren. Therapie der Wahl ist die mikrochirurgisch komplette Resektion. Bei inkompletter Resektion sollte zunächst eine Chemotherapie erwogen werden. Bei Rezidiv oder Tumorprogression erfolgt die Strahlentherapie der Neuroachse. Wegen der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Richtlinien. Ein internationales Protokoll der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) in Kooperation mit der Pediatric Oncology Group (POG) ist aktiviert. Erforderlich ist eine Rücksprache mit dem Kompetenzzentrum Strahlentherapie bei Hirntumoren im Kindesalter der GPOH.

1.1.9 Gliale Tumoren unsicherer Herkunft

Gliomatosis cerebri (diffuser Gliombefall von mehr als zwei Hirnlapen mit oder ohne fokale Anaplasie)

Diagnostik: Die Diagnostik stützt sich auf den MRT-Befund und die Hirnbiopsie.

Operation: Nur zur Sicherung der Diagnose.

Strahlen- und Chemotherapie: Es wurde nicht systematisch untersucht, ob es besser ist, ein großes Volumen oder das Gesamthirn zu bestrahlen. Standard sind bisher $5 \times 1,8$ Gy/Woche in einer Dosis von 45–54 Gy mit einer lokalisierten Dosiserhöhung bis 59,4 Gy im

Bereich Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen. Als Alternative dazu kommt eine Chemotherapie in Betracht, am ehesten nach dem PCV-Schema (Herrlinger et al. 2002a) oder mit Temozolomid (Sanson et al. 2004). Das Phase-II-Protokoll der NOA schlägt die Kombination aus Procarbazin und CCNU vor und bei Progression eine Strahlentherapie (NOA-05, www.neuroonkologie.de).

1.1.10 Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren

Gangliozytom WHO-Grad I, Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor WHO-Grad I, Zentrales Neurozytom WHO-Grad I

Die Therapie entspricht der beim pilozytischen Astrozytom (D.1.1.1).

Gangliogliom WHO-Grad I/II

Behandelt wird wie beim pilozytischen Astrozytom (WHO-Grad I) oder anderen niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) (D.1.1.1, D.1.1.2)

Gangliogliom WHO-Grad III

Therapie wie bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III (D.1.1.3).

1.1.11 Neuroblastische Tumoren

Olfaktorisches Neuroblastom (Ästhesioneuroblastom)

Indiziert sind eine Resektion soweit wie möglich und eine Strahlentherapie der Tumorregion mit 50–60 Gy, CT-geplant. Auch die präoperative Chemotherapie (nach Biopsie) hat eine gewisse Wirkung. Das gilt auch für die Chemotherapie bei Progression oder Rezidiv, wenn Resektion und Strahlentherapie bereits erfolgt sind. Eine spezifische Therapieempfehlung kann aufgrund der Datenlage nicht gegeben werden. Ratsam ist ein individuelles Vorgehen unter Berücksichtigung neuerer Daten (McElroy et al. 1998, Polin et al. 1998).

1.1.12 Tumoren der Pinealis

Die Diagnostik beinhaltet MRT der Neuroachse und Liquoruntersuchung.

Pineozytom WHO-Grad II

Die **Operation** erfolgt mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorresektion. Auch bei subtotaler Resektion ist zunächst eine abwartende Haltung vertretbar. Bei symptomatischem Rezidiv ist eine **Strahlentherapie** der erweiterten Tumorregion mit 2 cm Sicherheitssaum mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 50,4–54 Gy angezeigt.

Pineoblastom und Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung

Die **Operation** hat das Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung.

Strahlentherapie: Sie umfasst bei Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung die fokale Bestrahlung und bei Pineoblastomen die Neuroachsenbestrahlung. Diese erfolgt unabhängig von der Histologie bei Nachweis einer spinalen Aussaat mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 36 Gy und anschließend durch Bestrahlung der Tumorregion mit zusätzlich $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 19,8 Gy (Gesamtdosis 55,8 Gy). Alternativ kommt eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit 2×1 Gy/Tag, $5 \times$ /Woche bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 60 Gy in Betracht. Es folgt eine Aufsättigung des primären Tumorgebietes bis 68 Gy, bei Resttumor bis 72 Gy (Konformationstechnik) analog der Studie HIT 2000. Anschließend wird eine Erhaltungskemotherapie mit 8 Kursen CCNU, Cisplatin und Vincristin vorgenommen. Vincristin wird auch simultan zur Bestrahlung wöchentlich gegeben (HIT 2000-Studienprotokoll).

Chemotherapie: Kontrollierte Studien fehlen. Cisplatin-haltige Schemata sind vermutlich bei Erwachsenen begrenzt wirksam und sollten individuell eingesetzt werden, vor allem bei Rezidiv oder Progression nach Strahlentherapie (Galanis et al. 1997). Bei dieser Indikation kann auch das HIT-REZ 97-Protokoll angewandt werden, das nach Induktion den Einsatz von Carboplatin und VP16, intrathekalem MTX sowie Thiotepa und Stammzelltransplantation vorsieht.

Studien: Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 21. Lebensjahr sollte die Therapie innerhalb des HIT 2000-Protokolles erfolgen. Bei Erwachsenen kann die Therapie in Anlehnung an die HIT 2000-Studie für die primitiven neuroektodermalen Tumoren erfolgen.

1.1.13 Embryonale Tumoren

Medulloblastom (infratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren [PNET]), andere PNET (Kinder-, Jugend- und frühes Erwachsenenalter)

Diagnostik: Sie beinhaltet spinale MRT, Liquoruntersuchung und Skelettszintigraphie.

Operation: Sie dient dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Bei Rezidiven ist eine erneute Operation zu erwägen.

Strahlentherapie: Bei Erwachsenen erfolgt eine Behandlung der Neuroachse mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 36 Gy, anschließend eine Bestrahlung der Tumorregion mit zusätzlich $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 18 Gy oder entsprechendem Boost auf spinale Absiedlungen (Gesamtdosis 54 Gy). Bei Kindern ist nach dem HIT 2000-Protokoll eine hyperfraktionierte Bestrahlung der Neuroachse mit 2×1 Gy/Tag, 5 x/Woche, bis 36 Gy angezeigt. Die Aufdosierung der Tumorregion oder der hinteren Schädelgrube mit gleicher Fraktionierung beläuft sich auf 68 Gy, bei Resttumor auf 72 Gy (Konformations-technik). Neben dieser Therapie ist die Behandlung analog dem HIT-91-Protokoll zu nennen: Strahlentherapie der Neuroachse mit $5 \times 1,6$ Gy/Woche bis 35,2 Gy, anschließend Boost der Tumorregion mit 5×2 Gy/Woche bis 55,2 Gy kumulativ, simultan Vincristin 1 x/Woche, gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie. Bei inoperablem solitärem Rezidiv kann eine stereotaktische Einzeit-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Chemotherapie: Bei Erwachsenen ist sie individuell analog dem HIT 2000-Protokoll in Form einer Erhaltungstherapie mit CCNU, Cisplatin und Vincristin bei makroskopisch subtotaler Tumorresektion oder Tumorzellaussaat im Liquor mit oder ohne kernspintomographisch fassbare spinale Absiedlungen indiziert. Alternativ oder bei weiterer Progression kommt Temozolomid in Frage (Herrlinger et al. 2005). Die Behandlung von Kindern sollte im Rahmen der HIT 2000-Studie erfolgen.

Nachsorge: Hierzu dienen MRT- und Liquor-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, dann alle 6 Monate über 2 Jahre, danach jährlich.

Studien: Die NOA bereitet eine Studie für erwachsene Medulloblas-

tompatienten vor, die 2005 geöffnet werden soll (NOA-07, www.neuroonkologie.de) und zusätzlich zur Strahlentherapie eine Chemotherapie in Analogie zu Protokollen der pädiatrischen Neuro-Onkologie vorsieht (s.u.). In der pädiatrischen Studie HIT 2000 erfolgt beim Medulloblastom mit niedrigen Risikofaktoren eine Randomisierung zwischen Hyperfraktionierung und konventioneller Fraktionierung. Bei fortgeschrittener Erkrankung werden innovative chemotherapeutische Ansätze in Kombination mit einer hyperfraktionierten Strahlentherapie untersucht.

1.2 Tumoren von Hirnnerven und peripheren Nerven

1.2.1 Akustikusneurinom (Vestibularisschwannom) WHO-Grad I (*mittleres Erwachsenenalter*)

Akustikusneurinome gehen von den Schwannzellen des Nervus vestibularis, meistens der Pars superior aus. Sie haben eine jährliche Inzidenz von 6 Neuerkrankungen auf 1.000.000 Einwohner. Bilaterale Akustikusneurinome sind pathognomonisch für die Neurofibromatose Typ II.

Diagnostik: MRT, Dünnschicht-CT (Knochenfenster), Audiogramm, akustisch-evozierte Potentiale (AEP) und eventuell ein EMG der N. facialis-innervierten Muskulatur.

Operation: Tumorkomplettextirpation unter elektrophysiologischem Monitoring (AEP, EMG). Bei sporadischen Akustikusneurinomen gelingt eine vollständige Resektion in 99%, Tumoren der Neurofibromatose Typ II lassen sich in 80–90% komplett resezieren. Der Erhalt des N. facialis gelingt bei der sporadischen Form zu 95%, bei der Neurofibromatose Typ II zu 85%, die Gehörerhaltung bei der sporadischen Form in bis zu 60%, bei der Neurofibromatose Typ II zu 35%. Trotz anatomischen Erhalts des N. facialis können vorübergehende Facialispareesen auftreten, die sich meistens innerhalb von 3–6 Monaten wieder zurückbilden. Bei fehlender Regeneration oder nach Durchtrennung des N. facialis kann eventuell durch eine funktionsgenerierende Operation (Facialis-Facialis- oder Hypoglossus-Facialis-Anastomose) eine Teilfunktion wiederhergestellt werden. Alternativ stehen kosmetische Operationsverfahren zur Verfügung.

Eine Teilwiederherstellung der verlorenen Hörfunktion kann heute mittels einer akustischen Hirnstammprothese (ABI) erreicht werden.

Strahlentherapie: Bei kleinen ($< 2\text{ cm}$) Akustikusneurinomen und älteren Patienten kommt als Alternative zur mikrochirurgischen Exstirpation die Radiochirurgie in Betracht. Fraktionierte Konformationsbestrahlungen ($5 \times 1,8\text{ Gy/Woche}$ bis $50,4\text{--}54\text{ Gy}$) sollen in einem höherem Prozentsatz zu einem Erhalt des Hörvermögens und zu besseren Langzeitergebnissen hinsichtlich der Facialisfunktion als die Einzeitbestrahlung beitragen. Bei im Vordergrund stehenden Schwindel- und Gleichgewichtsbeschwerden ist die chirurgische Therapie der Strahlentherapie überlegen. Die Strahlentherapie kann bei Akustikusneurinomen im Rahmen der Neurofibromatose Typ II aufgrund der zu erwartenden Rezidivtumoren und Neutumoren zu Nachteilen bei der Weiterbehandlung führen.

Chemotherapie: nicht indiziert.

1.2.2 Andere Hirnnerventumoren

Bei Neurinomen okulomotorischer Nerven wird therapeutische Zurückhaltung empfohlen, weil eine kurative Therapie unter Wiederherstellung der Funktion meist nicht möglich ist.

1.2.3 Tumoren spinaler und peripherer Nerven

Tumoren peripherer Nerven sind zumeist gutartige Geschwulste des WHO-Grads I, die überwiegend peripher und intraspinal lokalisiert sind. Histologisch können Neurofibrome und Neurinome unterschieden werden. Periphere Nerventumoren treten sporadisch auf oder können mit einer Neurofibromatose Typ I (eher Neurofibrome) und Typ II (eher Neurinome) assoziiert sein. Ursprung der Tumoren sind häufig die sensiblen Fasern. Plexiforme Neurofibrome stellen eine Untergruppe der Neurofibrome dar und zeichnen sich durch eine fingerförmige Ausbreitung entlang des Nervenplexus und der peripheren Nerven aus. Diese Tumoren haben ein erhöhtes Entartungspotential zu malignen Nervenscheidentumoren. Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST WHO-Grad III–IV, Neurogenes Sarkom/anaplastisches Neurofibrom/malignes Schwannom) sind seltene Neubildungen, erfordern aber

aufgrund ihrer ungünstigen Prognose radikale interdisziplinäre Therapieansätze. Die Therapie entspricht im Grundsatz dem Vorgehen bei Weichteilsarkomen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen: Therapieempfehlung „Weichgewebs- und Knochen-sarkomen bei Erwachsenen“, 1. Auflage März 1998, Neuauflage für 2006 geplant).

Diagnostik: MRT und Sonographie, Elektromyographie, Elektroneurographie, bei MPNST Ganzkörper-PET.

Operation: Totalexstirpation symptomatischer und größenprogredienter Tumoren unter Erhalt der nicht betroffenen (motorischen) Nervenanteile. Plexiforme Neurofibrome können meist nicht vollständig exstirpiert werden, hier steht eine Tumormassenreduktion zur Dekompression im Vordergrund. Bei Patienten mit Neurofibromatose hat der Funktionserhalt Vorrang vor einer Totalexstirpation. Bei MPNST wird die komplette Tumorentfernung angestrebt, ggf. unter Einschluss einer Extremitätenamputation.

Strahlentherapie: nur bei MPNST indiziert.

Chemotherapie: nur bei MPNST indiziert.

1.3 Tumoren der Meningen

Meningeom WHO-Grad I (*höheres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT, ggf. ergänzend CT. Es existieren zahlreiche histologische Varianten ohne prognostische Bedeutung.

Operation: Ziel ist die kurative Resektion. Diese ist aber im Bereich großer venöser Blutleiter (Sinus sagittalis superior) nicht immer möglich. Bei Optikusscheidenmeningeomen und Meningeomen mit Infiltration des Sinus cavernosus ist die Gefahr der Visusverschlechterung oder von Störungen der Okulomotorik erheblich, so dass auch hier eine vollständige Entfernung nicht möglich ist.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung der Tumorregion erfolgt bei symptomatischem inoperablem Tumor oder progredientem Rezidiv mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 50,4–54 Gy. Der Sicherheitssaum hängt von der Tumorlokalisation und dem Immobilisierungssystem ab. Bei Optikusscheidenmeningeomen behandelt in einem Heidelberger Maskensystem und mit 3D-konformaler Präzisionstherapie beträgt er 5 mm, hingegen z. B. bei diffusen Konvexitätsmeningeo-

men und einer konventionellen Technik bis 2 cm. Bei Optikusscheiden-, Sinus cavernosus- sowie inoperablen Schädelbasismeningeomen ist primär eine fraktionierte Konformationsbestrahlung mit hoher Immobilisierungspräzision (Heidelberger System) angezeigt. Für lokalisierte kleine (bis 3 cm) Meningeome, die nicht in Nachbarschaft zu kritischen Strukturen (z. B. Chiasma) liegen, kann in Einzelfällen eine stereotaktische Einzeitbestrahlung in Betracht kommen.

Chemotherapie: Bei Progression nach Bestrahlung kann eine Therapie mit Hydroxyharnstoff versucht werden (20 mg/kg/Tag Dauertherapie über 1–2 Jahre).

Nachsorge: Postoperativ sollte eine erste MRT-Untersuchung nach 1 Jahr erfolgen, dann in 2-jährigem Abstand und danach individuell in größeren Intervallen. Bei Resttumor sollten jährliche Kontrollen über 5 Jahre, dann alle 2 Jahre erfolgen. Ophthalmologische und endokrinologische Kontrollen sollten jährlich bei Patienten mit Tumoren der Sehbahn bzw. nach Operation oder Bestrahlung in dieser Region stattfinden.

Studien: Die EORTC-Studie 26022 untersucht randomisiert den Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie bei inkomplett resezierten WHO-Grad I-Meningeomen.

Meningeom WHO-Grad II (klarzellig, chordoid, atypisch)

Die Therapie gleicht dem Vorgehen bei Meningeom WHO-Grad I, aber die Nachsorge ist wie beim malignem Meningeom.

(Malignes) Meningeom WHO-Grad III (papillär, rhabdoid, anaplastisch)

Operation: Sie wird mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Resektion vorgenommen.

Strahlentherapie: Die Indikation ist bei makroskopisch kompletter Resektion umstritten. Bei inkompletter Resektion oder nach Rezidiv mit erneuter makroskopisch kompletter Resektion hat sich eine Dosis von 5×2 Gy/Woche bis 60 Gy mit 3(–4) cm Sicherheitsaum (Meningen) bewährt, entsprechend den anatomischen Grenzen.

Chemotherapie: Wie beim Weichteilsarkom ist die Indikation individuell zu stellen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen: Therapieempfehlung „Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen“).

Nachsorge: In den ersten 2 Jahren postoperativ sollten MRT-Untersuchungen im halbjährlichen Abstand erfolgen, dann jährlich.

Hämangioblastom

Operation: Sie hat die mikrochirurgisch komplette Resektion zum Ziel.

Strahlentherapie: Die Behandlung der erweiterten Tumorregion bei inoperablem Tumor oder Rezidiv erfolgt mit $5 \times 1,8 - 2$ Gy/Woche bis 50 Gy, eventuell in Konformationstechnik. Bei umschriebenen Prozessen kommt auch eine stereotaktische Einzeitbestrahlung in Betracht.

Lipom

Operation: Ein Eingriff ist bei symptomatischer Raumforderung angezeigt.

1.4 Lymphome und hämatopoetische Neoplasien

Primäres Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS (*mittleres bis höheres Erwachsenenalter bei immunkompetenten Patienten, im mittleren Erwachsenenalter bei Patienten mit Immunsuppression nach Transplantation oder Immundefekt, besonders AIDS*)

Diagnostik: MRT des Schädels, Liquoruntersuchung, HIV-Test sowie augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss von Infiltrationen des Glaskörpers oder der Uvea. Eine intensive systemische Tumorsuche ist nicht erforderlich, denn primäre Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS bilden nur selten und in der Regel erst bei längerem Verlauf systemische Tumormanifestationen.

Operation: Es sollte kein Resektionsversuch, sondern eine Biopsie erfolgen, bei entsprechendem Verdacht vor Beginn einer Kortikosteroid-Therapie.

Strahlentherapie: Sie ist wirksam, führt aber nicht zu dauerhaften Remissionen (s.u.). Bei kombinierter Radiochemotherapie erfolgt eine Bestrahlung des Ganzhirns unter Einschluss der Meningen (Helm-Technik) mit $5 \times 1,5$ Gy pro Woche bis zur Zielvolumendosis von 45 Gy, bei Resttumor kann eine lokale Aufsättigung um 15 Gy nach CT-Plan erfolgen. Eine Liquorraumbestrahlung kann bei einzelnen Patienten mit einem Rezidiv mit Liquoraussaat in Betracht

gezogen werden, wenn zuvor keine Strahlentherapie stattfand. Erfolgt die Strahlentherapie außerhalb eines Protokolls unter Verzicht auf die Chemotherapie, kommt die Ganzhirnbestrahlung bis 50,4 Gy ($5 \times 1,8$ Gy pro Woche) in Betracht. Bei Liquorauraussaat ist eine Liquorraumbehandlung bis 36 Gy angezeigt, gefolgt von der Aufsättigung des Ganzhirns bis 50,4 Gy. Die initiale Kortikosteroid-Therapie erfolgt mit 16–24 mg Dexamethason/Tag, das bis zum Ende der Bestrahlung langsam reduziert und abgesetzt wird.

Chemotherapie: Die kombinierte Radiochemotherapie mit intravenöser und intrathekalen Zytostatika-Applikation – zum Beispiel nach dem „Sandwich“-Protokoll von De Angelis und Mitarbeiter (konsekutiv: MTX, Strahlentherapie, Ara-C) – verlängert die Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie deutlich. Allerdings ist sie mit einer nicht akzeptablen Rate an Neurotoxizität assoziiert. In neueren Protokollen wurde deshalb häufig eine primäre Chemotherapie vorgenommen und auf die Strahlentherapie erst bei inkompletter Remission, Progression oder Rezidiv zurückgegriffen (Herrlinger et al. 2002b, 2005, Pels et al. 2003) (s. u.). Dabei ist die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie den neueren Kombinationsprotokollen (Pels et al. 2003) vermutlich unterlegen.

Bei Patienten mit AIDS sowie Patienten, die für die primäre Chemotherapie aus anderen Gründen nicht in Frage kommen, gilt die Strahlentherapie weiterhin als Standard. Bei der kleinen Untergruppe von AIDS-Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit $CD4^+$ -T-Zellen über 200/µl kann auch eine primäre Chemotherapie mit MTX, eventuell in Kombination mit Thiotepa und Procarbazin oder eine PCV- oder Temozolomid-Chemotherapie erwogen werden. Diese Protokolle kommen in Abhängigkeit von der Vortherapie auch bei Progression oder im Rezidiv zum Einsatz.

Studien: Die G-PCNSL-SG-1-Studie, die im Spätsommer 2000 begonnen wurde und vermutlich bis Anfang 2006 rekrutieren wird, sieht initial eine Hochdosis-MTX-Therapie (4 g/m^2) über maximal 6 Einzelgaben in 14-tägigen Abständen vor. Bei Komplettremission werden die Patienten zwischen konsolidierender Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 4–7 Wochen und Ganzhirnbestrahlung bei Rezidiv randomisiert. Bei Teilremission, *stable disease* oder Progression erfolgt eine Randomisierung zwischen Ganzhirnbestrahlung und Hochdosis-Ara-C-Therapie. Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt in 1,5-

Gy-Fraktionen bis zu einer Dosis von 45 Gy. Ein Boost wird nicht verabreicht. Eine Folgestudie, G-PCNSL-SG-2, die eine intensivere Chemotherapie vorsieht, die möglicherweise mit dem Bonner Protokoll (Pels et al. 2003) verglichen werden soll, wird derzeit vorbereitet.

1.5 Keimzelltumoren des ZNS (Grading nach WHO-Klassifikation der gonadalen Keimzelltumoren) (*Kinder, Jugendliche, frühes Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT der Neuroachse, Liquoruntersuchung mit Bestimmung von β -humanen Choriongonadotrophin (β -HCG) und α -Fetoprotein (AFP). Die Marker werden auch im Blut bestimmt. Wichtig ist die Bestimmung der Marker vor der Operation, weil der Kompletresektion bei einem Keimzelltumor eine geringere Bedeutung zukommt als bei anderen Tumoren.

Therapie: Bei den reinen Germinomen ist die Resektion entbehrlich, weil mit alleiniger Strahlentherapie oder kombinierter Radiochemotherapie hohe Heilungsraten erzielt werden (Bamberg et al. 1999). Bei den anderen Keimzelltumoren ist das Ausmaß der Resektion ein günstiger prognostischer Faktor. Die Therapie erfolgt abhängig von der Histologie und dem Nachweis von Tumormarkern in Anlehnung an das SIOP-CNS-GCT 96-Protokoll zur Behandlung intrakranieller Keimzelltumoren mit einer Strahlentherapie der Neuroachse oder kombinierter Radiochemotherapie.

1.6 Zysten und tumorähnliche Läsionen

Epidermoidzyste, Dermoidzyste, Kolloidzyste, hypothalamisches neuronales Hamartom: Eine Operation ist bei symptomatischer Raumforderung notwendig. Liegt die Zyste im Bereich der Foramina Monroi, dem III. oder IV. Ventrikel, sollte auch bei fehlender Symptomatik reseziert werden, um einen akuten Aufstau bei Verlegung der Liquorwege zu verhindern. Kolloidzysten sollten nicht stereotaktisch biopsiert, sondern mikrochirurgisch oder endoskopisch möglichst komplett unter Einschluss der Zystenwand reseziert werden.

1.7 Tumoren der Sellaregion

Hypophysenadenom (*mittleres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT des Schädels, ophthalmologische Untersuchung, vor allem von Visus, Gesichtsfeld, Pupillenfunktion, Okulomotorik und mit morphologischem Befund, Hormonstatus mit Bestimmung von Prolaktin, GH, IGF-1, ACTH, TSH, LH, FSH, Serum-Cortisol oder 24 h-Cortisol im Urin, fT₃, fT₄, Testosteron, Östradiol, ferner Bestimmung der Serum-Elektrolyte und des spezifischen Serum- und Uringewichts.

Therapie bei Mikroadenom (unter 1 cm): Bei Prolaktin-bildendem Mikroadenom – auch bei Kinderwunsch – werden langsam einschleichend Dopaminagonisten gegeben, z. B. 3 × 2,5 mg Bromocriptin oder neuere Präparate wie Cabergolin. Die Therapie bewirkt eine Tumorverkleinerung, die in der Regel nach 3-monatiger Behandlung kernspintomographisch überprüft wird. Falls es zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel kommt, reichen regelmäßige endokrinologische – seltener – ophthalmologische Kontrollen und MRT-Kontrollen aus. Bei zufällig entdecktem asymptomatischem Mikroadenom ohne Hormonbildung oder Hypophysenfunktionsstörung sind ebenfalls regelmäßige endokrinologische und ophthalmologische Untersuchungen sowie jährliche MRT-Kontrollen ratsam.

Operation: Sie erfolgt transsphenoidal mit dem Ziel der selektiven Adenomentfernung unter Schonung des normalen Hypophysengewebes. Eine Operationsindikation besteht bei Vorliegen ACTH- oder GH-sezierender Mikroadenome oder wenn bei Prolaktin-bildenden Mikroadenomen die Therapie mit Dopaminagonisten nicht ausreichend wirksam ist oder schlecht vertragen wird. Bei postoperativ weiter erhöhten GH-Spiegeln ist wie beim Prolaktinom ein Versuch mit Dopaminagonisten oder mit Somatostatinanaloga wie Octreotid (Sandostatin®) indiziert. Auch eine Therapie mit Wachstumshormon-Antagonisten ist heute möglich. Auf eine perioperative ausreichende Substitution mit Hydrocortison und L-Thyroxin ist zu achten. Die längerfristige Substitutionstherapie hängt von den endokrinologischen Funktionstests ab.

Therapie bei Makroadenom (über 1 cm): Die Operation erfolgt mit dem Ziel der selektiven Adenomentfernung unter Schonung des gesunden Hypophysengewebes. Etwa 90% der operativen Eingriffe

erfolgen über einen transsphenoidalen minimal-invasiven Zugang. Nur bei ca. 10% ist aufgrund einer beträchtlichen intrakraniellen Ausdehnung eine transkraniale Operation erforderlich. Bei inkompletter Entfernung verringert die Bestrahlung das Rezidiv- oder Progressionsrisiko. Wurde ein hormoninaktives Makroadenom aufgrund invasiver Tumorausdehnung insbesondere im parasellären Bereich nicht vollständig entfernt, ist eine Bestrahlung der Tumoregion in Konformationstechnik zu empfehlen. Dabei sollte der Sicherheitssaum an den Tumor und das Immobilisierungssystem angepasst 0,5–1 cm betragen, die Dosis $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 45 Gy (Mikroadenom), bei weit nach suprasellär oder nach parasellär reichendem Adenom oder Makroadenom bis 50,4 Gy. Kleine Tumorstücke distant vom optischen System können radiochirurgisch behandelt werden. Bei unvollständig entfernten GH-sezernierenden Adenomen erfolgt in der Regel die o.g. medikamentöse Therapie. Bei Makroprolaktinomen ist die Dopamin-agonistische Therapie die Behandlungsmethode der ersten Wahl.

Nachsorge: Sie umfasst regelmäßige klinische Untersuchungen; die erste ophthalmologische und endokrinologische Kontrolle wird eine Woche nach der Operation durchgeführt, dann nach 3 Monaten und erneut nach einem Jahr. Bildgebende Kontrollen erfolgen zunächst nach 3 Monaten und nach einem Jahr. Nach vollständiger Tumorentfernung sind dann größere mehrjährige Kontrollintervalle ausreichend. Während der Schwangerschaft sind monatliche ophthalmologische Kontrollen erforderlich.

Kraniopharyngeom (*Kindes-, Jugend- und frühes Erwachsenenalter*)

Diagnostik: MRT des Schädels, ggf. ergänzend CT zum Nachweis von Verkalkungen. Standard sind die Bestimmung des Hormonstatus und die ophthalmologische Untersuchung, wie beim Hypophysenadenom.

Operation: Therapie der Wahl ist die Operation mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Sie ist zu mehr als 80% kurativ. Bei Kindern ist ein Eingriff grundsätzlich indiziert, auch bei asymptomatischer Raumforderung. Eine perioperative Substitutionstherapie ist in der Regel indiziert, die langfristige hormonelle Substitution richtet sich nach dem Funktionszustand der Hypophyse. Bei Erwachsenen ist bei asymptomatischer Raumforde-

rung im Einzelfall auch eine abwartende Haltung mit regelmäßigen ophthalmologischen, endokrinologischen und MRT-Kontrollen gerechtfertigt.

Strahlentherapie: Bei inoperablem symptomatischem Tumor, bei partieller Entfernung oder inoperablem Rezidiv kommt eine Bestrahlung der Tumorregion in Konformationstechnik mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 50,4 Gy in Frage. Eine stereotaktische Einzeitbestrahlung ist bei kleinen Tumorresten mit mehr als 5 mm Abstand zum optischen System möglich. Bei zystischen Tumoranteilen kann bei dichter Zystenwand auch der β -Strahler Yttrium-90 zur Zystenverkleinerung instilliert werden. Bei Mitbestrahlung von Hypothalamus und Hypophyse sind endokrinologische Ausfallserscheinungen – falls sie nicht ohnehin schon bestehen – zu erwarten. Bei inoperablen Patienten mit Chiasmakompression kann die stereotaktische Zystenpunktion das Sehvermögen erhalten. Die Bestrahlung sollte nach dem HIT-ENDO-Kraniopharyngeom-Protokoll erfolgen.

Chemotherapie: Sie ist nicht indiziert.

Nachsorge: Die Nachsorge erfolgt wie bei Makroadenomen der Hypophyse.

1.8 Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren

Kraniales Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis

Chordome sind seltene Knochentumoren, die aus dem Notochord hervorgehen. Die jährliche Inzidenz beträgt 0,05/100.000. Von den Chordomen sind die Chondrosarkome zu unterscheiden, die aus knorpelproduzierenden Zellen hervorgehen und sich durch eine deutlich bessere Prognose von den Chordomen unterscheiden. Die Diagnostik umfasst MRT und CT. Eine ausgedehnte, jedoch funktionserhaltende Tumoresektion sollte sowohl bei Chordomen als auch bei Chondrosarkomen erfolgen. Obwohl dies z.B. im Clivus-Bereich nur selten möglich ist, ist es insbesondere bei den Chondrosarkomen von Bedeutung, da diese ausgesprochen resistent gegenüber der Strahlentherapie sind. Die Strahlentherapie erfolgt, wenn bei klinisch symptomatischer Raumforderung keine Reoperation möglich ist, in Konformationstechnik mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 70 Gy. Bei Infiltration des Hirnstamms oder Bezug zu anderen Risi-

kostrukturen ist eine Protonenbestrahlung (Hadronentherapie) zu empfehlen, die in Darmstadt verfügbar ist. Eventuell kann mit *Shrinking field*-Technik außerhalb des Hirnstamms in der infiltrierten Schädelbasis bis 70 Gy aufgesättigt werden, mit modernen strahlentherapeutischen Verfahren (IMRT) kann bei fehlender Anwendbarkeit der Hadronentherapie eine Bestrahlung erfolgen. Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist nicht belegt.

Paragangliom (Chemodektom)

Die Operation ist in der Regel kurativ, bei Inoperabilität ist die Strahlentherapie mit $5 \times 1,8 - 2$ Gy/Woche bis 45–54 Gy indiziert.

Karzinom, zum Beispiel Nasopharynx-Karzinom

Die Therapie erfolgt nach den für die Grunderkrankung geltenden Prinzipien, eventuell mit Operation und Strahlentherapie intrakranieller Tumoranteile (s. hierzu die entsprechenden Empfehlungen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen).

2 Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren

Diese Tumoren sind selten. Die Diagnostik stützt sich auf MRT und CT sowie Myelographie mit Liquoruntersuchung.

2.1 Intramedulläre Tumoren

Astrozytom WHO-Grad II, Oligodendrogliom WHO-Grad II, Ependymom WHO-Grad I–III, Gangliogliom WHO-Grad I–III

2.2 Extramedulläre Tumoren

Meningeom, Hämangioblastom, Neurinom, spinales Chordom, Lipom

Die Therapieprinzipien bei 2.1 und 2.2 entsprechen denen der intrakraniellen Hirntumoren gleicher Histologie. Falls möglich, sollten diese Tumoren reseziert werden. Falls indiziert, erfolgt die Strahlentherapie mit $5 \times 1,8$ Gy/Woche bis 50,4 Gy mit einer Wirbelkörperhöhe als Sicherheitsabstand in beide kraniokaudale Richtungen. Bei anaplastischen Ependymomen wird eine Strahlentherapie der Tumorregion bis zu einer Zielvolumendosis von 54 Gy vorgenom-

men und nur bei Metastasierung eine Strahlentherapie des Liquorraumes. Bei den überwiegend lumbal lokalisierten myxopapillären Ependymomen (WHO-Grad I) kann bei kompletter Resektion postoperativ zunächst zugewartet werden. Bei inkompletter Resektion sollte eine Strahlentherapie der Tumorregion angeschlossen werden, weil die Tumoren zu Rezidiven und Bildung spinaler Metastasen neigen. Bei komplett resezierten Grad-II-Ependymomen wird die Bedeutung der Strahlentherapie kontrovers diskutiert, hier wird eher Zurückhaltung empfohlen. Inkomplett resezierte Grad-II-Ependymome sollten fokal bestrahlt werden. Bei spinalen Gliomen erfolgt eine lokal erweiterte Strahlentherapie ($5 \times 1,8$ Gy/Woche bis maximal 54 Gy Zielvolumendosis). Nach 45 Gy wird die kraniokaudale Zielvolumenausdehnung im Myelon reduziert.

Die spinale Strahlentherapie erfolgt ebenfalls unter Gabe von Kortikosteroiden, initial mindestens 8 mg/die Dexamethason, das während der Therapie reduziert und nach Abschluss der Strahlentherapie abgesetzt werden kann, wenn keine zusätzlichen neurologischen Symptome auftreten. Die Chemotherapie erfolgt nach den Prinzipien der Behandlung intrakranieller Tumoren.

Für Hirnstammtumoren gelten entsprechende Therapieprinzipien. Die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Hirnstammgliomen, die nach Strahlentherapie progredient sind, ist nicht gesichert, wird aber bei gutem Karnofsky-Index befürwortet, am ehesten nach PCV-Schema oder mit Temozolomid.

3 ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

3.1 Hirnmetastasen

3.1.1 Solitäre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor

Diagnostik: MRT des Schädels, alternativ CT, ergänzend Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Inspektion der Haut, rektaler Untersuchung, Palpation der Hoden oder gynäkologische Untersuchung, BSG, Differentialblutbild, eventuell Tumormarker AFP, β -HCG, NSE, CEA, Cytokeratin-Fr 19, CA 15–3, Hämo occult, Röntgen-Thorax, Thorax-CT, Sonographie des Abdomens und der Mammæ, eventuell Ganzkörper-CT, Mammographie und eventuell Sputum-Zytologie.

Operation: Sie ist indiziert, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist (Patchell et al. 1990). Alternativ kommt eine Biopsie, evtl. in Lokalanästhesie in Betracht. Bei symptomatischer Raumforderung sollte nicht zuviel Zeit für umfangreiche Diagnostik verwandt werden, zumal die histologische Analyse der Hirnmetastase wichtige Hinweise auf den Primärtumor liefern kann und bei einem Drittel dieser Patienten auch im Verlauf kein Primärtumor gefunden wird.

Strahlentherapie: Die Strahlentherapie des Gesamthirns erfolgt postoperativ generell mit 5×3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei Patienten mit mehreren günstigen Prognosefaktoren mit $5 \times 2,5$ Gy/Woche bis 37,5 Gy, ggf. auch mit 5×2 Gy/Woche bis 40 Gy. Ein lokaler Boost bis 45 Gy ist bei inoperablem Tumor oder inkompletter Resektion möglich. In dieser Indikation verlängert die Strahlentherapie das hirnspezifische progressionsfreie Überleben, nicht jedoch die Gesamtüberlebenszeit (Patchell et al. 1998).

Chemotherapie: Ist systemisches Tumorwachstum nachweisbar oder kommt es unter der Strahlentherapie zur Progression, ist eine Chemotherapie nach den für den jeweiligen Tumor geltenden Empfehlungen indiziert.

Studien: Die NOA-06-Studie greift die Fragestellung der zweiten Studie von Patchell et al. (1998) wieder auf und untersucht, ob die Ganzhirnbestrahlung nach durch frühes MRT gesicherter Komplettresektion eine sinnvolle Therapiemaßnahme ist oder bis zur Progression aufgeschoben werden kann.

3.1.2 Solitäre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor

Diagnostik: MRT des Schädels, alternativ CT, zur Entscheidung über das weitere Procedere ggf. Staging der Grunderkrankung.

Operation: Sie ist indiziert, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist, wenn weitere Tumormanifestationen fehlen oder die Grunderkrankung für mindestens 6 Monate beherrschbar erscheint und wenn kein strahlen- oder chemosensibler Tumor, zum Beispiel ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, vorliegt (Patchell et al. 1990).

Radiochirurgie: Bei entsprechender Indikation und Inoperabilität

kann alternativ zur Operation eine stereotaktische Einzeit-Bestrahlung der Metastase durchgeführt werden (Andrews et al. 2004).

Strahlentherapie: Die fraktionierte Strahlentherapie des Gesamthirns erfolgt postoperativ generell mit 5×3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei günstigen Prognosefaktoren mit $5 \times 2,5$ Gy/Woche bis 37,5 Gy, ggf. auch 5×2 Gy/Woche bis 40 Gy (Patchell et al. 1998, s.o.). Bei inoperablem Tumor oder inkompletter Resektion ist ein lokaler Boost bis 45 Gy möglich (s.o., D.3.1.1). Bei komplett resezierten singulären Metastasen von gastrointestinalen Karzinomen oder Nierenzellkarzinomen, die nach mehrjährigem rezidivfreiem Intervall auftreten, kann auch der Verzicht auf die Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

Chemotherapie: Sie richtet sich nach den für den jeweiligen Tumor geltenden Empfehlungen.

Studien: NOA-06 (D.3.1.1).

3.1.3 Multiple Hirnmetastasen

Operation: Die Indikation wird individuell gestellt, und zwar abhängig von der Lebenserwartung, die mehr als 6 Monate betragen sollte, und der Lokalisation. Wichtig sind zudem die Fragen, ob sich die Lebensqualität durch die Operation verbessern oder erhalten lässt, ob Optionen für eine weitere Therapie des Grundleidens bestehen und ob der Tumor strahlenresistent ist.

Radiochirurgie: Sie konkurriert mit der Operation und ist insbesondere bei ungünstiger Lokalisation eine Alternative, selten bei mehr als 3 Metastasen, ein kontrolliertes systemisches Tumorgeschehen vorausgesetzt. Vorteile sind die fehlende Invasivität des Verfahrens und geringere Morbidität, nachteilig sind die Größenbegrenzung von etwa 3 cm, die potentielle Ödementwicklung und der verzögerte Wirkungseintritt bei symptomatischen Metastasen.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung des Gesamthirns ist die am häufigsten eingesetzte Therapiemaßnahme bei multiplen Hirnmetastasen. Sie erfolgt unabhängig von der Histologie, mit 5×3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei günstigen prognostischen Faktoren mit $5 \times 2,5$ Gy/Woche bis 37,5 Gy, ggf. auch 5×2 Gy/Woche bis 40 Gy. Ebenso kann bei deutlich eingeschränkter Lebenserwartung zur Palliation ein verkürztes Schema mit 5×4 Gy gewählt werden.

Chemotherapie: Sie richtet sich nach den für den jeweiligen Tumor geltenden Empfehlungen.

3.1.4 Adjuvante prophylaktische ZNS-Bestrahlung

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wird eine adjuvante Strahlentherapie des Gesamthirns durchgeführt, die bei kurativer Intention fester Bestandteil der multimodalen Therapie ist (5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy). Die adjuvante Bestrahlung des Gehirns beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wird kontrovers diskutiert. Bei zunehmend optimiertem initialen Staging (PET) und Primärtherapie gewinnt die adjuvante Behandlung des Ganzhirns beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom an Bedeutung und wird in Tübingen derzeit angeboten. Für die adjuvante Therapie bei Leukämien und Lymphomen wird auf die jeweiligen Protokolle verwiesen.

3.2 Spinale Metastasen

Diagnostik: Ratsam sind konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und MRT, alternativ CT. Die Indikation zu einer lumbalen Myelographie wird immer seltener und muss bei bereits bestehender Querschnittssymptomatik kritisch gestellt werden, da die Liquorpunktion unterhalb der Läsion zu einer akuten Verschlechterung führen kann. Meist handelt es sich um epidurale Absiedlungen ohne gleichzeitige Tumoraussaat im Liquor. Die Untersuchung des Liquors ist deshalb nicht vordringlich.

Operation: Die Operationsindikation ist unmittelbar bei Diagnose im Rahmen eines neurochirurgischen Konsils zu prüfen. Die Operation ist indiziert, wenn sich der Patient in operationsfähigem Zustand befindet, der Primärtumor unbekannt ist, die Metastasen eine wenig strahlensensible Histologie besitzen, eine Stabilisierung der Wirbelsäule nur operativ möglich ist oder wenn akut ein neurologisches Defizit auftritt. Die Operation mit einer möglichst ausgedehnten Resektion des Tumors in Kombination mit der Nachbestrahlung ist der alleinigen Bestrahlung bei Patienten mit akut eingetretenem neurologischen Defizit deutlich überlegen (Patchell et al. 2005).

Strahlentherapie: Sie erfolgt traditionell primär oder postoperativ

mit 4×3 Gy/Woche bis 36 Gy, bei Patienten mit lymphoproliferativer Erkrankung mit 5×2 Gy/Woche bis 30 Gy mit einer Wirbelkörperhöhe Sicherheitsabstand kraniokaudal in beide Richtungen. Neue Dosiskonzepte der akzelerierten Bestrahlung bis hin zur Verabreichung von 2×8 Gy in 1-wöchentlichem Abstand befinden sich in der klinischen Erprobung und scheinen eine praktikable Behandlungsform ohne kurzfristig erhöhtes Risiko von Neurotoxizität zu sein (Maranzano et al. 2005).

Chemotherapie: Sie richtet sich nach den für den jeweiligen Tumor geltenden Empfehlungen.

3.3 Spinale Metastasen intrakranieller ZNS-Tumoren

Oligodendrogliom und Astrozytom WHO-Grad II und III, Glioblastom, Ependymom, Germinom, Medulloblastom

Die Therapieprinzipien entsprechen den Empfehlungen für die Primärtumoren (s.o.).

3.4 Meningeosis neoplastica

Diagnostik: MRT der Neuroachse, Liquoruntersuchung u.a. zum Nachweis von Tumorzellen.

Therapie: Für Patienten mit Meningeosis neoplastica muss individuell unter Berücksichtigung vieler Aspekte ein interdisziplinäres Therapiekonzept erarbeitet werden. Folgende Richtlinien sollten Beachtung finden:

Operation: Sie besteht eventuell in der Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie oder einer Shunt-Anlage bei Hydrocephalus.

Strahlentherapie: Meist ist sie in ein kombiniertes Konzept der Radiochemotherapie eingebunden. Allgemein erfolgt eine Strahlentherapie des Schädels bis HWK2 in Helmfeldtechnik sowie symptomatischer spinaler Läsionen. Möglich ist auch eine Bestrahlung asymptomatischer solider Tumormanifestationen, wenn keine systemische Therapie erfolgt. Zur Behandlung verwendet man 5×2 Gy/Woche bis 36–40 Gy oder 5×3 Gy/Woche bis 30 Gy. Bei symptomatischen soliden Hirnmetastasen sollte die Ganzhirnbe-

strahlung sofort beginnen (5×3 Gy/Woche; 30 Gy Gesamtdosis), unter zuvor begonnenem Kortisonschutz. Solide spinale Herde werden lokal in der o.a. Dosierung bestrahlt.

Chemotherapie: In Frage kommt eine intrathekale Chemotherapie meist als Teil einer Radiochemotherapie nach dem Sandwich-Prinzip: Initial vor Strahlentherapie erhalten die Patienten 15 mg MTX lumbal oder 10 mg intraventrikulär über Ommaya-Reservoir 2 x/Woche, insgesamt 4–6 Mal. Sechs Stunden nach MTX-Applikation schließt sich eine orale Folsäure-Substitution mit 4×15 mg/die über 2 Tage an. Alternativ kann bei Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen 40–80 mg Ara-C lumbal oder 40 mg intraventrikulär gegeben werden oder bei soliden Tumoren 15 mg Thiotepa lumbal oder 10 mg intrathekal. Alternativ steht neu eine Depotform von Ara-C (DepoCyt®) zur Verfügung, die nur in 14-tägigen Abständen appliziert werden muss und deshalb weniger belastend ist. Für lymphatische und hämatologische Neoplasien besteht eine Zulassung. Dann folgt eine Strahlentherapie wie oben beschrieben. Anschließend wird die Chemotherapie wie oben weitergeführt, und zwar abhängig von der klinischen Situation und dem Liquorbefund in zunehmend größeren Abständen wöchentlich, alle 14 Tage und schließlich monatlich bis zu einer Gesamthöchstdosis von 150 mg MTX oder 700 mg Ara-C (Weller und Thömke 2001). Für Thiotepa sind bisher keine Höchstdosen bekannt, so dass bei prolongiert ansprechenden Tumoren eine Dauerbehandlung gerechtfertigt erscheint.

Die intraventrikuläre Applikation der Zytostatika ist einer intralumbalen Applikation vorzuziehen, wenn sich die Patienten in gutem Allgemeinzustand befinden, wenn das Rezidiv auf das ZNS beschränkt oder die Erkrankung systemisch kontrolliert und wenn außerdem die Zirkulation des Liquor nicht gestört ist. Oft wird unter Berücksichtigung der Gesamtkonstellation eine systemische Chemotherapie, in Kombination mit einer Bestrahlung, vorgenommen und auf die intrathekale Therapie verzichtet (s.a. NOA-Leitlinie: www.neuroonkologie.de).

E Aktuelle Studien**G-PCNSL-SG-1**

Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat

Prof. Dr. E. Thiel, Dr. A. Korfel, Medizinische Klinik III, Klinikum Benjamin Franklin, FU Berlin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin. Tel. 030/84452337, Fax 030/84454468, E-Mail: eckhard.thiel@charite.de

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. U. Herrlinger, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2987637, Fax 07071/295260, E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

NOA-04 (Nachbeobachtung)

Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. W. Wick, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail: wolfgang.wick@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Bamberg, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: michael.bamberg@med.uni-tuebingen.de

NOA-05

Phase-II-Studie (NOA-05) zur Chemotherapie und Strahlentherapie der Gliomatosis cerebri

PD Dr. U. Herrlinger, Prof. Dr. M. Weller, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980466, Fax 07071/295260, E-Mail: ulrich.herrlinger@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Bamberg, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: michael.bamberg@med.uni-tuebingen.de

NOA-06

Prospektive randomisierte Phase-III-Studie bei solitären/singulären Hirnmetastasen: Operation versus Operation plus Ganzhirnbestrahlung

Prof. Dr. M. Tatagiba, Dr. R. Ritz, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: rainer.ritz@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Bamberg, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: michael.bamberg@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. W. Wick, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2987637, Fax 07071/295260, E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

NOA-08

Temozolomid (one week on/one week off) versus Strahlentherapie in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome und Glioblastome bei älteren Patienten: eine randomisierte Phase-III-Studie (Methusalem)

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. W. Wick, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail: wolfgang.wick@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Bamberg, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: michael.bamberg@med.uni-tuebingen.de

Transmid

A phase-III multicenter study of intratumoral/interstitial therapy with TransMID™ compared to best standard of care in patients with progressive and/or recurrent, non-resectable glioblastoma multiforme

Prof. Dr. M. Tatagiba, Dr. D. Freudenstein, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: dirk.freudenstein@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. J. Steinbach, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail: joachim.steinbach@uni-tuebingen.de

UKT-03 (Nachbeobachtung)

Phase I/II-Studie zur CCNU/Temozolomid-Chemotherapie und Radiotherapie in der Primärtherapie bei Glioblastom

PD Dr. U. Herrlinger, Dr. J. Rieger, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980466, Fax 07071/295260, E-Mail: ulrich.herrlinger@uni-tuebingen.de

UKT-05

Strahlentherapie und konkomitante niedrig dosierte Indometacin- und Temozolomidtherapie sowie adjuvante Temozolomidtherapie (one week on/one week off) bei neu diagnostiziertem Glioblastom: eine Phase-II-Studie

PD Dr. W. Wick, Dr. M. Weiler, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail: wolfgang.wick@uni-tuebingen.de

CSTI571 BDE40

Kombination Glivec® (Imatinib Mesylat)/Litalir® (Hydroxyurea) im Vergleich mit Litalir® als orale Therapie bei Patienten mit Temozolomid-resistenter, fortschreitender Glioblastom-Erkrankung

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. J. Steinbach, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-

Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail: joachim.steinbach@uni-tuebingen.de

HIT 2000

Medulloblastome (supratentorielle PNET und Ependymome)

Dr. S. Rutkowski, Kinderklinik der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Tel. 0931/20127728, Fax 0931/20127722, E-Mail: rutkowski_s@kinderklinik.uni-wuerzburg.de, hitchem@mail.uni-wuerzburg.de

HIT-REZ 97

Rezidiv PNET

Prof. Dr. U. Bode, Universitätskinderklinik Bonn, Adenauerallee 119, 53133 Bonn, Tel. 0228/2873215, Fax 0228/2873220, E-Mail: duo.bode@ukb.uni-bonn.de

HIT-GBM-D

Studie zur Behandlung hochmaligner Gliome im Kindesalter

Dr. S. Wagner, Kommissarische Studienleiterin, HIT-GBM Studienzentrale, Klinik St. Hedwig, Krankenhaus Barmherzige Brüder Universität Regensburg Steinmetzstr. 1–3, 93049 Regensburg, Tel. 0941/36995129, 0941/3695406, Fax 0941/3695405, E-Mail: KZVAHITGBM@aol.com

SIOP-CNS-GCT 96

Prospektive multizentrische Studie zur Behandlung intrakranieller Keimzelltumoren

PD Dr. G. Calaminus, Kinderklinik der Universität Düsseldorf, Moorenstraße 8, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Tel. 0211/8116100, Fax 0211/8116206, E-Mail: makei@med.uni-duesseldorf.de

SIOP-LGG 2004

Niedrig-gradige Gliome

Dr. A. Gnekow, Kinderklinik, Zentralklinikum Augsburg, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, Tel. 0821/4003615, Fax 0821/4003616, E-Mail: gnekow.hit-lgg@klinikum-augsburg.de

CPT-SIOP-2000*Plexus choroideus-Tumoren*

Dr. B. Wrede, Klinik St. Hedwig, Krankenhaus Barmherzige Brüder
Universität Regensburg Steinmetzstr. 1–3, 93049 Regensburg,
Tel. 0941/36995129, 0941/3695406, Fax 0941/3695405, E-Mail:
KZVAHITGBM@aol.com

HIT-ENDO*Kraniopharyngeome*

PD Dr. H. Müller, Kinderklinik, Klinikum Oldenburg, Dr. Eden-Straße
10, 26133 Oldenburg, Tel. 0441/4032013, Fax 0441/4032031,
E-Mail: mueller.hermann@kliniken-oldenburg.de

EORTC (22033-26033)*Primäre Chemotherapie mit Temozolomid versus Strahlentherapie
bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen nach Stratifizierung für
genetischen 1p Verlust: eine Phase III Studie*

PD Dr. W. Wick, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische
Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076
Tübingen. Tel. 07071/2980461, Fax 07071/295260, E-Mail:
wolfgang.wick@uni-tuebingen.de

F Weiterführende Literatur

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–1672
- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Göbel U (1999) Radiation therapy for intracranial germinoma: results from the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 17:2585–2592
- Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Wainman N, Eisenhauer E, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12:2013–2021
- Galanis E, Buckner JC, Schomberg PJ, Hammack JE, Raffel C, Scheithauer BW (1997) Effective chemotherapy for advanced CNS embryonal tumors in adults. *J Clin Oncol* 15:2939–2944
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason WP, Mariani L, Bromberg JEC, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross G, Janzer R, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003
- Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Küker W, Dichgans J, Weller M (2000) PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 54:1707–1708
- Herrlinger U, Felsberg J, Küker W, Bornemann A, Plasswilm L, Knobbe CB, Strik H, Wick W, Meyermann R, Dichgans J, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M (2002a) Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 52:390–399
- Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Küker W, Deckert M, Engel C, Schmeck-Lindenau HJ, Mergenthaler HG, Krauseneck P, Benöhr C, Meisner C, Wiestler OD, Dichgans J, Kanz L, Bamberg

- M, Weller M, for the Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2002b) German cancer society neuro-oncology group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 51: 247–252
- Herrlinger U, Küker W, Uhl M, Blaicher HP, Karnath HO, Kanz L, Bamberg M, Weller M, for the Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society (2005) NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate in primary CNS lymphoma: final report. *Ann Neurol* 57: 843–847
- Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, Hau P, Kortmann RD, Meyermann R, Schabet M, Bamberg M, Dichgans J, Bogdahn U, Weller M (2005) Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 252: 291–299
- Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY (2004) Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22: 3133–3138
- Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EHJM, Thomas DGT, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, Van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, Van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, Van Glabbeke M (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 549–556
- Karim ABMF, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316–324
- Kleihues P, Cavenee WK (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2000

- Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P. (2005) Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23:3358–3365
- McElroy EA, Buckner JC, Lewis JE (1998) Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo clinic experience. *Neurosurgery* 42:1023–1028
- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neurooncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to standard radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21:3276–3284
- Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft (2004) Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. www.neuroonkologie.de, Zuckschwerdt, München
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494–500
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 280:1485–1489
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366:643–648.
- Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, Zellner A, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Deckert M, Fimmers R, Helmstaedter C, Atasoy A, Klockgether T, Schlegel U (2003) Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 21:4489–4495
- Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Larner J, Phillips CD, Cantrell RW, Laws ER, Newman SA, Levine PA, Jane JA (1998) The

- role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery* 42:1029–1037
- Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavuita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22:1583–1588
- Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, Napolitano M, Djafari L, Cougnard J, Gervais H, Laigle F, Carpentier A, Mokhtari K, Taillandier L, Chinot O, Duffau H, Honnorat J, Hoang-Xuan K, Delattre JY for ANOCEF (2004) Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 63:270–275
- Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M (2002) Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 249:1409–1412
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R. (2002) Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20:2267–2276
- Streffer J, Schabet M, Bamberg M, Grote EH, Meyermann R, Voigt K, Dichgans J, Weller M (2000) Optimizing the adjuvant treatment of oligodendroglial brain tumors: a role for preirradiation PCV chemotherapy. *J Neurol* 247:297–302
- Streffer J, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M (2001) Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 56:1219–1221
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Cairncross JG, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin S, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) (2005) Radiotherapy

- plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J (2003) Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomized study. *Acta Neurochir* 145: 5–10
- Weller M, Wick W (2003) Primäre intrakranielle und spinale Tumoren. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, München 776–811
- Weller M, Krauseneck P, Kath R, Kortmann RD, Schmoll HJ (2005) Primäre Hirntumoren bei Erwachsenen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg) Kompendium Internistische Onkologie. Springer, Berlin, im Druck
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke P, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 5: 79–88
- Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M (2004) One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 62: 2113–2115
- Wick W, Weller M (2005) How lymphotoxic is dose-intensified temozolomide? The glioblastoma experience. *J Clin Oncol* 23: 4235–4236
- Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17: 2762–2771
- Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillipps P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588–593

G Mitglieder der Arbeitsgruppe

Sprecher

Prof. Dr. med. Michael Weller, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-87637, Fax 07071/29-5260, E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Weitere Mitglieder

Prof. Dr. med. Michael Bamberg, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82165, Fax 07071/29-5894, E-mail: michael.bamberg@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Claus Belka, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-86142, Fax 07071/29-5894, E-mail: claus.belka@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Antje Bornemann, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Calwerstr. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80162, Fax 07071/29-4846, E-Mail: antje.bornemann@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Wolfram Brugger, Medizinische Klinik II, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen, Vöhrenbacherstraße 23, 78050 Villingen-Schwenningen, Tel. 07721/934001, Fax 07721/934099, E-Mail: imo.wolfram.brugger@klinikumvs.de

Dr. med. Klaus Demuth, Marienhospital, Neurologische Klinik, Böheimstr. 37, 70199 Stuttgart, Tel. 0711/6489-0, E-Mail: klaus.demuth@vinzenz.de

PD Dr. med. Ulrike Ernemann, Radiologische Universitätsklinik, Abteilung für Neuroradiologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-86024, Fax 07071/29-5638, E-Mail: ulrike.ernemann@med.uni-tuebingen.de

Dr. Ute Ganswindt, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-

82165, Fax 07071/29-5894, E-Mail: ute.ganswindt@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. I, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-84744, Fax 07071/29-4713; E-Mail: rupert.handgretinger@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Ulrich Herrlinger, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80466, Fax 07071/29-5260, E-Mail: ulrich.herrlinger@uni-tuebingen.de

PD Dr. med. J. Honegger, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: juergen.honegger@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Nikolai J. Hopf, Neurochirurgische Klinik, Katharinenhospital, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart, Tel. 0711/278-3701, Fax 0711/278-3709, E-Mail: n.hopf@katharinenhospital.de

Dr. med. Georg P. Huss, Bürgerhospital, Neurologische Klinik, Tunzhoferstr. 14–16, 70191 Stuttgart, Tel. 0711/2532405, Fax 0711253187115, E-Mail: GPHuss@buergerhospital.de

Dr. med. J. Kaminsky, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-85846, Fax 07071/29-5245, E-Mail: jan.kaminsky@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Frank Paulsen, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82165, Fax 07071/29-5894, E-mail: frank.paulsen@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Rainer Ritz, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: rainer.ritz@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Martin Schabet, Neurologische Klinik im Klinikum Ludwigsburg, Posilipostraße 4, 71640 Ludwigsburg, Tel. 07141/997180, Fax 07141/997464, E-Mail: martin.schabet@kliniken-lb.de

- Dr. med. Hans-Gerhard Scheel-Walter, Universitäts-Kinderklinik, Abt. I, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80896, Fax 07071/29-4713, E-Mail: Hans-gerhard.Scheel-Walter@med.uni-tuebingen.de
- Prof. Dr. med. B. Schmidt, Katharinenhospital, Radiologische Klinik/Strahlentherapie, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel. 0711/278-4201, Fax: 0711/278-4289, E-Mail: b.schmidt@katharinenhospital.de
- Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik, Abteilung II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82711, Fax 07071/29-2767, E-Mail: martin.soekler@med.uni-tuebingen.de
- PD Dr. med. Joachim Steinbach, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80461, Fax 07071/29-5260, E-Mail: joachim.steinbach@uni-tuebingen.de
- Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: marcos.tatagiba@med.uni-tuebingen.de
- PD Dr. med. Wolfgang Wick, Abteilung Allgemeine Neurologie, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80461, Fax 07071/29-5260, E-Mail: wolfgang.wick@uni-tuebingen.de
- Prof. Dr. med. Helmut Wilhelm, Universitäts-Augenklinik, Abt. II, Schleichstr. 12–16, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-84830, Fax 07071/29-5361, E-Mail: helmut.wilhelm@med.uni-tuebingen.de

H Anhang**1 Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren
(Kleihues und Cavenee 2000)**

Code nach der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) und der Systematized Nomenclature of Medicine (SNO-MED). Das biologische Verhalten wird als /O für benigne, /1 für niedrigmaligne, /2 für In-situ-Läsion und /3 für maligne kodiert. Kursiv gedruckte Codes sind provisorisch und noch nicht bestätigt.

Neuroepitheliale Tumoren**Astrozytäre Tumoren**

- 9400/3 Diffuse Astrozytome
- 9420/3 fibrilläres Astrozytom
- 9410/3 protoplasmatisches Astrozytom
- 9411/3 gemistozytisches Astrozytom
- 9401/3 Anaplastisches Astrozytom
- 9440/3 Glioblastom
- 9441/3 Riesenzellglioblastom
- 9442/3 Gliosarkom
- 9421/1 Pilozytisches Astrozytom
- 9424/3 Pleomorphes Xanthoastrozytom
- 9384/1 Subependymales Riesenzellastrozytom

Oligodendrogliale Tumoren

- 9450/3 Oligodendrogliom
- 9451/3 Anaplastisches Oligodendrogliom

Mischgliome

- 9382/3 Oligoastrozytom
- 9382/3 *Anaplastisches Oligoastrozytom*

Ependymale Tumoren

- 9391/3 Ependymom
- 9391/3 *zellulär*
- 9393/3 *papillär*
- 9391/3 *klarzellig*
- 9391/3 *tanyzytisch*
- 9392/3 Anaplastisches Ependymom
- 9394/1 Myxopapilläres Ependymom
- 9383/1 Subependymom

Choroidplexus-Tumoren

- 9390/0 Choroidplexus-Papillom
- 9390/3 Choroidplexus-Karzinom

Gliale Tumoren unklaren Ursprungs

- 9430/3 Astroblastom
- 9381/3 Gliomatosis cerebri
- 9444/1 *Chordoidgliom des 3. Ventrikels*

Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren

- 9492/0 Gangliozytom
- 9493/0 *Dysplastisches Gangliozytom des Kleinhirns*
(Lhermitte-Duclos)
- 9412/1 *Desmoplastisches infantiles Astrozytom/Gangliogliom*
- 9413/0 *Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor*
- 9505/1 Gangliogliom
- 9505/3 *Anaplastisches Gangliogliom*
- 9506/1 *Zentrales Neurozytom*
- 9506/1 *Zerebelläres Liponeurozytom*
- 8680/1 Paragangliom des Filum terminale

Neuroblastische Tumoren

- 9522/3 Olfaktorisches Neuroblastom (Ästhesioneuroblastom)
- 9523/3 Olfaktorisches Neuroepitheliom
- 9500/3 Neuroblastome der Nebenniere und des sympathischen Nervensystems

Pinealisparenchymtumoren

- 9361/1 Pineozytom
- 9362/3 Pinealoblastom
- 9362/3 *Pinealisparenchymtumor intermediärer Differenzierung*

Embryonale Tumoren

- 9501/3 Medulloepitheliom
- 9392/3 Ependymoblastom
- 9470/3 Medulloblastom
- 9471/3 Desmoplastisches Medulloblastom
- 9474/3 *Großzellmedulloblastom*
- 9472/3 Medullomyoblastom
- 9470/3 *Melanotisches Medulloblastom*
- 9473/3 Supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)
- 9500/3 Neuroblastom
- 9490/3 Ganglioneuroblastom
- 9508/3 Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor

Tumoren der peripheren Nerven

- 9560/0 Schwannom (Neurinom, Neurilemmom)
- 9560/0 *zellulär*
- 9560/0 *plexiform*
- 9560/0 *melanotisch*

- 9540/0 Neurofibrom
- 9550/0 *plexiform*

- 9571/0 *Perineurinom*
- 9571/0 *intraneurales Perineurinom*
- 9571/0 *Weichteilperineurinom*

- 9540/3 *Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)*
- 9540/3 *epitheloid*
- 9540/3 *MPNST divergenter mesenchymaler und/oder epithelialer Differenzierung*
- 9540/3 *melanotisch*

9540/3 *melanotisch psammomatös*

Meningeale Tumoren

Tumoren der Meningothelzellen

- 9530/0 Meningeom
- 9531/0 meningoethelial
- 9532/0 fibrös (fibroblastisch)
- 9537/0 transitional (gemischt)
- 9533/0 psammomatös
- 9534/0 angiomatös
- 9530/0 *mikrozystisch*
- 9530/0 *sekretorisch*
- 9530/0 *lymphoplasmazellreich*
- 9530/0 *metaplastisch*
- 9538/1 *klarzellig*
- 9538/1 *chordoid*
- 9539/1 *atypisch*
- 9538/3 *papillär*
- 9538/3 *rhabdoid*
- 9530/3 anaplastisches Meningeom

Mesenchymale, nicht meningoetheliale Tumoren

- 8850/0 Lipom
- 8861/0 Angiolipom
- 8880/0 Hibernom
- 8850/3 Liposarkom (intrakraniell)
- 8815/0 *Solitärer fibröser Tumor*
- 8810/3 Fibrosarkom
- 8830/3 Malignes fibröses Histiocyotom
- 8890/0 Leiomyom
- 8890/3 Leiomyosarkom
- 8900/0 Rhabdomyom
- 8900/3 Rhabdomyosarkom
- 9220/3 Chondrom
- 9220/3 Chondrosarkom
- 9180/0 Osteom
- 9180/3 Osteosarkom

- 9210/0 Osteochondrom
- 9120/0 Hämangiom
- 9133/1 Epithelioides Hämangioendotheliom
- 9150/1 Hämangioperizytom
- 9120/3 Angiosarkom
- 9140/3 Kaposi-Sarkom

Primär melanozytische Veränderungen

- 8728/0 *Diffuse Melanose*
- 8728/1 *Melanozytom*
- 8720/3 Malignes Melanom
- 8728/3 *Meningeale Melanomatose*

Tumoren unklarer Histogenese

- 9161/1 Hämangioblastom

Lymphome und hämatopoetische Neoplasien

- 9590/3 Malignes Lymphom
- 9731/3 Plasmozytom
- 9930/3 Granulozytäres Sarkom

Keimzelltumoren

- 9064/3 Germinom
- 9070/3 Embryonales Karzinom
- 9071/3 Dottersacktumor
- 9100/3 Chorionkarzinom
- 9080/1 Teratom
- 9080/0 reif
- 9080/3 unreif
- 9084/3 Teratom mit maligner Transformation
- 9085/3 gemischter Keimzelltumor

Tumoren der Sellaregion

9350/1 Kraniopharyngeom

9351/1 *adamantinös*

9352/1 *papillär*

9582/o Granularzelltumor

Metastasen

2 Aktivitätsindex nach Karnofsky

Tabelle 1 Aktivitätsindex nach Karnofsky		
Definition	%	Kriterien
Der Patient hat eine normale Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100	Normal; keine Klagen,
	90	Normale Aktivität; geringfügige Befunde der Symptome der Krankheit
	80	Normale Aktivität mit Anstrengung; einzelne Symptome oder Befunde
Leben im häuslichen Milieu möglich; die meisten persönlichen Bedürfnisse können selbst verrichtet werden, gelegentliche Unterstützung und Hilfe erforderlich	70	Der Patient sorgt für sich, ist aber nicht in der Lage, regelmäßig zu arbeiten
	60	Gelegentliche Hilfe erforderlich, die meisten Bedürfnisse können selbst erledigt werden
Der Patient ist nicht in der Lage, sich selbst zu versorgen; benötigt Betreuung auf einer Pflegestation oder im Krankenhaus; rasche Progression der Erkrankung möglich	50	Beträchtliche Unterstützung und häufige Arztbesuche notwendig
	40	Regelmäßig besondere Pflege und Unterstützung erforderlich
	30	Stark geschwächt, Krankenhausaufnahme indiziert, Zustand noch nicht bedrohlich
	20	Sehr krank; Krankenseinweisung und sofortige stützende Maßnahme erforderlich
	10	Moribund; letaler Prozess rasch fortschreitend
	0	Tod

3 Chemotherapieprotokolle

3.1 Temozolomid

Literatur: Yung et al. 1999, 2000, Wick et al. 2004, Hegi et al. 2005, Stupp et al. 2005.

Indikation: Oligodendrogliale Tumoren WHO-Grad II/III, anaplastische Gliome WHO-Grad III (NOA-04-Protokoll, www.neuroonkologie.de), Glioblastome, ZNS-Lymphome.

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung oder nach oder während der Strahlentherapie, bei Tumorprogredienz oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.

Behandlungsplan (Monotherapie): 200 mg/m² oral, Tag 1–5 (150 mg/m² bei vorausgehender Nitrosoharnstofftherapie)

Wiederholung alle 4 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3.000/µl und Thrombozyten > 100.000/µl

Dosisreduktion: Auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis bei Abfall der Leukozyten unter 1.500/µl oder der Thrombozyten unter 50.000/µl; Dosissteigerung von 150 auf 200 mg/m² bei Leukozyten über 3.000/µl und Thrombozyten über 100.000/µl.

Behandlungsplan (konkomitant zur Strahlentherapie): 75 mg/m² oral 1 h vor Strahlentherapie oder am Morgen, auch an Wochenenden

Die Behandlung wird bei Leukozytenzahlen unter 1.500/µl oder Thrombozyten unter 100.000/µl pausiert und bei Erreichen dieser Werte wieder aufgenommen.

Die Behandlung wird bei Leukozytenzahlen unter 500/µl oder Thrombozyten unter 10.000/µl abgebrochen.

Im Rahmen der EORTC-Studie (Stupp et al. 2005) war bei allen Patienten während der konkomitanten Therapie eine Pneumocystis carinii-Pneumonie-Prophylaxe vorgeschrieben. Dies ist insbesondere bei Patienten absolut erforderlich, die gleichzeitig eine Therapie mit Corticosteroiden erhalten. Dies betrifft die Mehrzahl der Patienten während der Strahlentherapie. Um größtmögliche Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, sollte allen Patienten diese Prophylaxe gegeben werden. Für diese Prophylaxe kommen folgende Protokolle in Frage:

- 3 × pro Woche 1 Tbl. Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim forte®)
- Pentamidin-Inhalationen alle 4 Wochen

Diese beiden Varianten wurden in der EORTC-Studie empfohlen. Alternativ kann z.B. jeden Sonntag morgens und abends 1 Tbl. Bactrim forte® eingenommen werden.

Typische Nebenwirkungen:

1. Fakultativ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
2. Myelosuppression

Begleittherapie: Nüchtern Einnahme, je nach Bedarf initial kombinierte Gabe mit 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (Navoban®) oral oder i.v.; während der Therapie versuchsweise Metoclopramid (Paspertin®, Gastrosil®) oral bei Bedarf.

Kontrollen: Blutbild, Differentialblutbild, Retentionswerte und Leberenzyme an Tag 21 eines jeden Zyklus

Therapieende: Bei Progression oder bei protrahierter Myelosuppression oder nach 8 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder nach 12 Zyklen bei Grad IV-Tumoren, individuell Entscheidung für längere Therapie.

3.2 PCV (Procarbazin + CCNU + Vincristin)

Literatur: Cairncross et al. 1994, Streffer et al. 2000, Herrlinger et al. 2000

Indikation: Oligodendrogliale Tumoren WHO-Grad II/III, anaplastische Gliome WHO-Grad III (NOA-04-Protokoll), Glioblastome, Rezidivbehandlung primärer zerebraler Lymphome.

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung oder nach oder während der Strahlentherapie, bei Tumorprogression oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.

Behandlungsplan:

- CCNU 110 mg/m² oral, Tag 1
- Vincristin 1,4 mg/m² (maximal 2 mg) i.v., Tag 8 und Tag 29
- Procarbazin 60 mg/m² oral, Tag 8–21

Wiederholung alle 8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten $> 3.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$.

Dosisreduktion: Von CCNU auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach dem 25. Tag Abfall der Leukozyten unter $1.500/\mu\text{l}$ oder der Thrombozyten unter $50.000/\mu\text{l}$; von Procarbazin auf 2/3 der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus zwischen dem 10. und 20. Tag Abfall der Leukozyten auf unter $1.500/\mu\text{l}$ oder der Thrombozyten auf unter $50.000/\mu\text{l}$; Absetzen von Vincristin bei symptomatischer Polyneuropathie.

Typische Nebenwirkungen:

Procarbazin

1. Fakultativ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
2. Myelosuppression
3. Selten allergische Dermatoxe, Polyneuropathie, Ataxie, orthostatische Hypotension, Leberfunktionsstörungen
4. Anhaltende Infertilität

CCNU

1. Übelkeit und Erbrechen, etwa 50% der Patienten, meist 1–8 h nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab
2. Protrahierte Myelosuppression: Leukozyten-Nadir nach 4–6 Wochen, Thrombozyten-Nadir nach 3–5 Wochen, meist innerhalb von 2 Wochen Erholung, bei wiederholter CCNU-Gabe evtl. kumulative Myelotoxizität
3. Selten Lungenfibrose
4. Anhaltende Infertilität

Vincristin

1. Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Parästhesien und motorischen Ausfällen, Obstipation, Darmkrämpfe, Ileus
2. Selten Myelosuppression
3. Selten inadäquate ADH-Sekretion, Unverträglichkeitsreaktion
4. Schwere Gewebnekrosen bei paravenöser Injektion

Begleittherapie: Ca. 2 h vor CCNU-Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z. B. 4–8 mg Ondansetron (z. B. Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (z. B. Navoban®) oral oder i. v.; während der Procarbazin-Therapie Metoclopramid (Paspertin®, Gastrosil®) oral bei Bedarf, bei

stärkerer Übelkeit auch Ondansetron (Zofran®) oral, bei Vincristin keine Antiemese erforderlich.

Kontrollen: Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozyten wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Wochen, Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor 1., 3. und 5. Zyklus.

Therapieende: Bei Progression oder bei protrahierter Myelosuppression oder nach 4 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder nach 6 Zyklen bei Grad IV-Tumoren.

3.3 Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen

Literatur: Weller und Wick 2003, Weller et al. 2005 (Übersicht).

Indikation: Anaplastische Gliome WHO-Grad III, Glioblastome.

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung oder nach oder während der Strahlentherapie, bei Tumorprogredienz oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.

Behandlungsplan:

- ACNU 100 mg/m² i.v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1 oder
- BCNU 80 mg/m² i.v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1–3 oder
- CCNU 130 mg/m² oral Tag 1

Wiederholung alle (6–)8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3.000/µl und Thrombozyten > 100.000/µl; Dosisanpassungen orientieren sich an den Nadires; der durch Nitrosoharnstoffe verursachte Nadir tritt meist nach 4–6 Wochen ein.

Dosisreduktion: Auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus Abfall der Leukozyten unter 1.500/µl oder der Thrombozyten unter 50.000/µl.

Typische Nebenwirkungen:

1. Übelkeit und Erbrechen: etwa 20% der Patienten, meist 1–8 h nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab.
2. Protrahierte Myelosuppression: Leukozytennadir nach 4–6

Wochen, Thrombozytennadir nach 3–5 Wochen, meist innerhalb von 2 Wochen Erholung, bei wiederholter Gabe evtl. kumulative Toxizität.

3. Lungenfibrose: vermutlich häufiger bei BCNU als bei ACNU oder CCNU
4. Infertilität

Begleittherapie: etwa 2 h vor Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, zum Beispiel 4–8 mg Ondansetron (z. B. Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (z. B. Navoban®) oral oder i. v.

Kontrollen: Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozyten, BSG wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme monatlich, Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor jedem 2. Zyklus.

Therapieende: Bei Progression oder bei protrahierter Myelosuppression oder nach 4 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder nach 6 Zyklen bei Grad IV-Tumoren.

3.4 ACNU plus Teniposid (VM26) (nach NOA-01-Protokoll)

Literatur: NOA-01-Protokoll (NOA 2003)

Indikation: anaplastische Gliome WHO-Grad III, Glioblastome.

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung oder nach oder während der Strahlentherapie, bei Tumorprogredienz oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.

Behandlungsplan:

- ACNU 90 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1 und
- VM26 60 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 20–30 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1–3

Wiederholung alle (6–)8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3.000/μl und Thrombozyten > 100.000/μl; Dosisanpassungen orientieren sich an den Nadires; der durch VM26 verursachte Nadir tritt meist 10–20 Tage, der ACNU-Nadir später als 25 Tage (4–6 Wochen) nach Applikation ein.

Dosisreduktion: von ACNU auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach dem 25. Tag, von VM26 auf 75% der letzten verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach 10–20 Tagen Abfall der Leukozyten unter 1.500/ μ l oder der Thrombozyten unter 50.000/ μ l.

Dosissteigerung: von ACNU auf 100 mg/m² ab dem 2. Zyklus, wenn im 1. Zyklus nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 2.500/ μ l und Thrombozytennadir > 75.000/ μ l und zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 1.500/ μ l und Thrombozytennadir > 50.000/ μ l; von VM26 um 20% ab dem 3. Zyklus, wenn im 1. und 2. Zyklus zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 2.500/ μ l und Thrombozytennadir > 75.000/ μ l und nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 1.000/ μ l und Thrombozytennadir > 30.000/ μ l.

Typische Nebenwirkungen:

ACNU

siehe H.3.3 (Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen)

VM26

1. Übelkeit und Erbrechen (ca. 20%), teilweise Inappetenz und Gewichtsverlust im Intervall
2. Myelosuppression: meist gering mit Abnahme der Thrombozytenzahl nach 2–3 Wochen
3. Milde Polyneuropathien (10–20%)
4. Selten akute idiosynkratische Reaktion, insbesondere bei rascher Infusion
5. Selten lokale Unverträglichkeit, anaphylaktische Reaktion auf Polyäthylen-Rizinus-Trägersubstanz

Begleittherapie: Ca. 2 h vor Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (Navoban®) oral oder i. v.

Kontrollen: Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozyten, BSG wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme monatlich, Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor jedem 2. Zyklus.

Therapieende: Bei Progression oder bei protrahierter Myelosuppression oder nach 4 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder nach 6 Zyklen bei Grad IV-Tumoren

3.5 Hochdosis-MTX

Literatur: Herrlinger et al. 2002 b, Studienprotokoll der G-PCNSL-SG-1-Studie.

Indikation: primäre ZNS-Lymphome (Voraussetzung: normales Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance > 50 ml/min).

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung vor der Strahlentherapie.

Behandlungsplan: Bei Behandlungsbeginn und unter der Behandlung müssen die Urinausscheidung über 100 ml/h und der Urin-pH konstant über 7 liegen. MTX (4–8 g/m² i.v. über 4 h an Tag 1), ab 20 h danach Folinsäure 25 mg i.v. alle 6 h bis zum Erreichen des Rescues (MTX-Konzentration < 0,1 µM). Bei erhöhten MTX-Spiegeln im Blut oder verzögerter MTX-Ausscheidung Gabe erhöhte Folin-säuredosen:

MTX = 10 µmol/l nach 24 h: 100 mg/m² alle 6 h bis zum Rescue;

MTX = 1–2 µmol/l nach 48 h: 100 mg/m² alle 6 h bis zum Rescue;

MTX = 2 µmol/l nach 48 h: 200 mg/m² alle 6 h bis zum Rescue;

MTX > 0,1 µmol/l nach 72 h: 100 mg/m² alle 6 h bis zum Rescue.

Wiederholung alle 2 Wochen bis zum Erreichen einer Komplettremission oder maximal 6 Zyklen. Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3.000/µl und Thrombozyten > 100.000/µl, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 50 ml/min, und Folinsäure-Rescue vom vorangegangenen Zyklus erreicht.

Die Durchführung dieser Therapie ist nur an einem mit hochdosierten MTX-Therapien erfahrenen Zentrum möglich. MTX-Serumspiegel müssen bestimmt werden können. Vor Behandlungsbeginn müssen besondere Verteilungsräume wie Pleura- und Perikarderguss oder Aszites ausgeschlossen werden, da MTX in diesen Kompartimenten akkumuliert.

Dosisreduktion: Bei $GFR < 100 \text{ ml/min}$ Reduktion der Dosis um den Prozentsatz der GFR -Reduktion bezogen auf 100 ml/min .

Typische Nebenwirkungen:

1. Vor allem bei schlecht kontrolliertem Urin-pH Nierenversagen und verzögerte Ausscheidung des MTX (Carboxypeptidase G2-Therapie erwägen!)
2. Fakultativ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Myelosuppression
3. Bei o.g. Dosierung und Folinsäure-Rescue nur selten Mukositis
4. Selten allergische Reaktionen, Leberfunktionsstörung, intersti-tielle Pneumonitis
5. Selten Leukenzephalopathie

Begleittherapie: Hydrierung vor und nach Chemotherapie, damit Urinausscheidung zumindest innerhalb der 4 h vor Beginn der Chemotherapie und bis zum Folinsäure-Rescue über 100 ml/h gehalten wird: $2,5 \text{ Liter Flüssigkeit/m}^2$ in 24 h i. v. bestehend aus 5%iger Glukose-Lösung + 30 mval KCl/l + $50 \text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$. Bei Urinausscheidung unter 100 ml/h Steigerung der intravenösen Flüssigkeitsgabe um 25–50%. Der Urin-pH muss stets dokumentiert über 7 liegen. Am Vorabend der Chemotherapie oral $3 \times 1 \text{ g NaHCO}_3$, Urin-Alkalisierung muss während der Chemotherapie bis zum erfolgreichen Folinsäure-Rescue fortgesetzt werden. Bei Urin-pH unter 7 zusätzliche Dosis NaHCO_3 oral oder Hydrierung mit 5%iger Glukose-Lösung plus 10 mval KCl plus $100 \text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$ in o.g. Infusionsgeschwindigkeit. Zur Antiemese 5 mg Tropisetron (z. B. Navoban®) i. v. 30 min vor Infusionsbeginn. Cave: Während der MTX-Therapie und bis zum erfolgreichen Rescue keine Fruchtsäfte oder kohlenensäurehaltige Getränke. Fünf Tage zuvor und während MTX-Therapie bis zum Rescue dürfen keine nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Cotrimoxazol verabreicht werden, da diese mit der MTX-Ausscheidung interferieren.

Kontrollen: Bis zum erfolgreichen Rescue werden zusätzlich zu den MTX-Spiegeln täglich die Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, weißes Blutbild und Differentialblutbild, Hämatokrit und Thrombozyten bestimmt. Vor Beginn eines neuen Zyklus ist die GFR mittels Kreatinin-Clearance zu bestimmen.

Therapieende: Bei Progression unter Therapie oder Nichterreichen einer Komplettremission nach maximal 6 Zyklen wird die Therapie

im Rahmen der G-PCNSL-SG-1-Studie abgebrochen. In Komplettremission wird nach Gabe des 6. Zyklus die MTX-Therapie in dieser Studie beendet.

3.6 Hochdosis-Ara-C

Literatur: Studienprotokoll G-PCNSL-SG-1.

Indikation: Rezidierte oder progrediente primäre zerebrale Lymphome, eher nicht nach bereits erfolgter Strahlentherapie.

Beginn: Bei Rezidiv oder Progression unter Hochdosis-MTX-Therapie.

Behandlungsplan: Ein Zyklus umfasst vier dreistündige intravenöse Infusionen von Ara-C (3 g/m^2). Die Infusionen werden jeweils im Abstand von 12 h über 2 Tage verteilt gegeben. Der nächste Zyklus schließt sich nach 21 Tagen an, wird jedoch erst bei Leukozyten $> 3.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$ begonnen. Maximal werden 4 Zyklen verabreicht, bei Erreichen einer Komplettremission nach dem 1. oder 2. Zyklus wird nur noch ein weiterer Zyklus zur Konsolidierung gegeben.

Dosisreduktion: keine.

Typische Nebenwirkungen:

1. Myelotoxizität; die Nadires für Leukozyten und Thrombozyten treten in der Regel zwischen Tag 7 und 14 eines Zyklus auf.
2. Übelkeit und Erbrechen
3. ZNS-Toxizität: Gelegentlich akutes Psychosyndrom, das auch nach Absetzen der Therapie bei 30% der Patienten nicht vollständig reversibel ist. Zerebelläre Toxizität bei 15% der Patienten. Neurotoxizität tritt insbesondere bei Patienten über 50 Jahren und Patienten mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten auf. Kombination von Hochdosis-Ara-C mit Radiotherapie kann die neurotoxische Wirkung verstärken.
4. Selten allergische Reaktionen, Konjunktivitis, gastrointestinale Ulzerationen und reversible Leberfunktionsstörungen, in Einzelfällen reversibles Lungenödem, Perikarditis und passagere Herzrhythmusstörungen.

Begleittherapie: Zur Antiemese sollten Serotoninantagonisten, z. B. 5 mg Tropisetron (Navoban®), 1 x/Tag, eingesetzt werden. Zur Konjunktivitis-Prophylaxe sollten Dexamethason-Augentropfen, z.B. Dexta-sine®, 1 Trpf/Auge 8-stündlich über 3 Tage eingesetzt werden. Bei Granulozytopenie mit infektiöser Komplikation oder bei Granulozytopenie, die zu einer Verzögerung des nachfolgenden Zyklus geführt hat, sollte im nachfolgenden Zyklus ab Tag 7 eine Therapie mit G-CSF (Neupogen®) begonnen werden.

Kontrollen: Während der gesamten Therapie sollten Blutbild-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich erfolgen, bis zum Durchschreiten des Nadirs alle 2 Tage. Vor Beginn eines jeden Zyklus sollte eine MRT-Kontrolle zur Beurteilung des Behandlungserfolgs durchgeführt werden.

Therapieende: Nach vier 21-tägigen Zyklen ist die Therapie abgeschlossen; bei Erreichen einer Komplettremission in Zyklus 1 oder 2 wird noch ein abschließender Zyklus gegeben. Bei Progress unter Hochdosis-Ara-C-Therapie wird die Behandlung abgebrochen. Die Therapie sollte aufgrund der erheblichen Hämatotoxizität und der nötigen Supportivmaßnahmen an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.