



Neuroonkologie

Empfehlungen zur
Diagnostik, Therapie
und Nachsorge



UniversitätsSpital
Zürich



Universität
Zürich^{UZH}



Neuroonkologie

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Unter Mitarbeit von:

Adriano Aguzzi
Oliver Bozinov
Michelle Brown
Alfred Buck
Günter Eisele
Michael Grotzer
Caroline Happold
Spyridon Kollias
Niklaus Krayenbühl
Yannis Metaxas
Luca Regli
Elisabeth Rushing
Gabriela Studer
Roger Stupp
Ghazaleh Tabatabai
Antonios Valavanis

Patrick Roth
Michael Weller

3. Auflage, 2013

Vorwort

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege

Unsere Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Hirntumorerkrankungen sind unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen und auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien entstanden. Ziel dieser Empfehlungen ist es, für Patientinnen und Patienten die beste Therapieoption anzubieten, die Therapien auf höchstem Niveau durchzuführen und für die Zuweiser und die nachbetreuenden Ärztinnen und Ärzte die Patientenspfade nachvollziehbar zu machen. Die Leitlinien wurden für das UniversitätsSpital Zürich erstmals 2009 auf der Basis der Empfehlungen des Südwestdeutschen Tumorzentrums in Tübingen erarbeitet und 2011 sowie 2013 überarbeitet. Sie zeigen den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg sowie Spezifika für die Schweiz und das UniversitätsSpital Zürich auf. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben.

Die Empfehlungen werden innerhalb des UniversitätsSpitals Zürich als verbindlich angesehen; Abweichungen sind in der Patientenakte zu begründen. Im Rahmen der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenspfade und das integrierte Qualitätsmanagement des Tumorzentrums eine individuelle Behandlung der Patienten. Die Anwendung der Empfehlungen obliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung. Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Das behandelnde Team muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen angegebene Dosierungen von Medikamenten und der Bestrahlung stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies den Arzt nicht davon, vor Beginn einer Therapie die Dosierung zu kontrollieren.

Wir möchten mit diesen Behandlungsempfehlungen eine hohe Qualität der Betreuung von Hirntumorpatienten im UniversitätsSpital Zürich sichern. Wir sind bestrebt, die Empfehlungen regelmässig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemassnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit zur Besprechung von Patientenfällen mit schwierigen Krankheitsverläufen in der interdisziplinären Tumorkonferenz genutzt werden. Für alle Fragen zur Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen unsere E-Mail-Hotline neuroonkologie@usz.ch zur Verfügung. Weitere Informationen über die Beratungsmöglichkeiten und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie auf den Internetseiten des UniversitätsSpitals Zürich unter www.usz.ch

Prof. Dr. Michael Weller
Leiter Hirntumorzentrum USZ

Prof. Dr. Luca Regli
Stellv. Leiter Hirntumorzentrum USZ

Prof. Dr. Roger Stupp
Leiter Tumorzentrum Zürich

PD Dr. Patrick Roth
Koordinator Hirntumorzentrum

Inhaltsverzeichnis Kapitel 1 bis 4

1	Einleitung	8
1.1	Primäre Hirntumoren	8
1.2	Primäre spinale Tumoren	9
1.3	ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	9
2	Diagnostik	11
2.1	Bildgebung	11
2.1.1	Allgemeine Hinweise	11
2.1.2.	Kraniale Diagnostik	11
2.1.2.1.	Computertomografie (CT)	11
2.1.2.2	Magnetresonanztomografie	12
2.1.2.3	Angiografie	13
2.1.2.4	Konventionelle Röntgendiagnostik	14
2.1.2.5	Positronenemissionstomografie (PET)	14
2.1.3	Spinale Diagnostik	14
2.1.3.1	Konventionelle Röntgendiagnostik	14
2.1.3.2	Magnetresonanztomografie (MRI)	14
2.1.3.3	Computertomografie (CT)	15
2.1.3.4	Myelografie	15
2.1.3.5	Spinale Angiografie	15
2.2	Gewebeasservierung und -analyse	15
3	Allgemeine Therapieprinzipien	17
3.1	Hirndruck und Rückenmarkskompression	17
3.2	Operatives Vorgehen	17
3.3	Interventionell- neuroradiologische Verfahren	18
3.4	Strahlentherapie	19
3.5	Medikamentöse Tumorthherapie	20
3.6	Alternative Therapien	21
3.7	Behandlung symptomatischer Epilepsien bei Hirntumorpatienten	22
3.8	Kortisontherapie	23
3.9	Thrombosen	24
3.10	Psychologische Aspekte und Selbsthilfe	25
3.11	Nachsorge	25
3.12	Fahrtauglichkeit	26
3.13	Rehabilitation	27
3.14	Palliative Therapie	27
3.15	Pädiatrische Patienten	28

4	Spezielle Therapieempfehlungen	29
4.1	Primäre Hirntumoren	29
4.1.1	Tumoren des neuroepithelialen Gewebes	29
4.1.1.1	Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I	29
4.1.1.1.1	Hemisphärische und zerebelläre niedrigmaligne Gliome	29
4.1.1.1.2	Niedrigmaligne Gliome der supratentoriellen Mittellinie	30
4.1.1.2	Diffuse Astrozytome WHO-Grad II	30
4.1.1.3	Anaplastische Astrozytome WHO-Grad III	31
4.1.1.4	Glioblastome WHO-Grad IV	33
4.1.1.5	Hirnstammgliome	37
4.1.1.6	Gliomatosis cerebri	37
4.1.1.7	Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad II	38
4.1.1.8	Anaplastische Oligoastrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad III	39
4.1.1.9	Ependymome WHO-Grad I, II, III	39
4.1.1.10	Tumoren des Plexus chorioideus	40
4.1.1.11	Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren	41
4.1.1.12	Pinealistumoren	41
4.1.1.13	Embryonale Tumoren	42
4.1.1.14	Ästhesioneuroblastom	44
4.1.2	Tumoren von Hirnnerven und paraspinalen Nerven	44
4.1.2.1	Vestibularisschwannom	44
4.1.2.2	Andere Hirnnerventumoren	45
4.1.2.3	Tumoren spinaler und peripherer Nerven	45
4.1.3	Tumoren der Meningen	46
4.1.3.1	Meningeom WHO-Grad I	46
4.1.3.2	Meningeom WHO-Grad II	48
4.1.3.3	(Malignes) Meningeom WHO-Grad III	48
4.1.4	Hämangioperizytome (WHO Grad II und III)	49
4.1.5	Hämangioblastom	50
4.1.6	Lipom	50
4.1.7	ZNS-Lymphome	50
4.1.8	Keimzelltumoren des ZNS	52
4.1.9	Zysten und tumorähnliche Läsionen	53
4.1.10	Tumoren der Sellaregion	53

Inhaltsverzeichnis Kapitel 4 bis 8

4.1.10.1	Hypophysenadenome	53
4.1.10.2	Kraniopharyngeom WHO Grad I	55
4.1.11	Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren	56
4.1.11.1	Kraniales Chordom und Chondrosarkom der Schädelbasis	56
4.1.11.2	Paragangliom WHO Grad I	56
4.1.11.3	Karzinom, zum Beispiel Nasopharynx-Karzinom	56
4.2.	Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren	57
4.2.1	Intramedulläre Tumoren	57
4.2.2	Extramedulläre Tumoren	57
4.3	ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	58
4.3.1	Hirnmetastasen	58
4.3.1.1	Solitäre oder singuläre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor	58
4.3.1.2	Solitäre oder singuläre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor	59
4.3.1.3	Multiple Hirnmetastasen	59
4.3.1.4	Prophylaktische ZNS-Bestrahlung	60
4.3.2	Spinale Metastasen	60
4.3.3	Spinale Metastasen intrakranieller ZNS-Tumoren	61
4.3.4	Meningeosis neoplastica	61
5	Aktuelle Studien	64
6	Weiterführende Literatur	68
7	Arbeitsgruppe «Neuroonkologie»	86
8	Anhänge	88
8.1	Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren	88
8.2.1	Epidemiologie der primären Hirntumoren	93
8.2.2	Populationsbasierte Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors	94
8.3.1	Aktivitätsindex nach Karnofsky und Burchenal und WHO	95
8.3.2	ECOG Performance Status	96
8.4	Graduierung des Resektionsausmasses bei Meningeomen nach Simpson	96

8.5	Chemotherapie- und Systemtherapieprotokolle	97
8.5.1	Temozolomid	97
8.5.1.1	Konkomitant Temozolomid mit Strahlentherapie (TMZ/RT)	97
8.5.1.2	Monotherapie (TMZ) konventionell dosiert	98
8.5.1.3	Alternativ-Schemata, dosis-intensivierte oder metronomische Therapie	98
8.5.2	PCV (Procarbazin + CCNU + Vincristin)	99
8.5.3	Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen	100
8.5.4	Bevacizumab	101
8.5.5	Carboplatin & Etoposid	102
8.5.6	Hochdosis-MTX	102
8.5.7	Hochdosis-MTX plus Cytarabin plus Rituximab	104
8.5.8	Intrathekale Chemotherapie	106
8.5.9	Myelotoxizität	108
8.5.10	Umgang mit Paravasaten	109
8.6	Behandlungspfade	110
8.6.1	Niedriggradige Gliome WHO-Grad II	110
8.6.2	Maligne Gliome WHO-Grade III und IV	111
8.6.3	Hirnmetastasen	112
8.6.4	Spinale Metastasen	114
8.6.5	Meningeosis neoplastica	115

1 Einleitung

1.1 Primäre Hirntumoren

Die Inzidenz der primären intrakraniellen Tumoren betrug in den USA (2005–2009) jährlich etwa 20,6 pro 100 000 Einwohner. Unter diesen Tumoren finden sich 32% Gliome, 36% Meningeome, 14% Hypophysenadenome, 8% Schwannome und 2% primäre ZNS-Lymphome (www.cbtrus.org). Bei den restlichen 8% der primären intrakraniellen Tumoren handelt es sich um andere, zum Teil sehr seltene Tumoren. Die WHO-Klassifikation der Hirntumoren (Louis et al. 2007) orientiert sich an den Ursprungszellen der Hirntumoren und unterscheidet vier Malignitätsgrade (WHO-Grade I–IV) (Anhang 8.1).

Hirntumoren werden meist durch Persönlichkeitsveränderungen, fokale neurologische Störungen, Hirndruckzeichen oder epileptische 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 in erster Linie auf die Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie, MRI). Die Computertomografie (CT) ist speziellen Indikationen vorbehalten, insbesondere der Darstellung knöcherner Strukturen der Schädelbasis. Soll ein Hirntumor biopsiert werden, ist eine Positronenemissionstomografie (PET) mit ¹⁸F-Ethyl-Tyrosin (FET) zur Bestimmung der Biopsielokalisation in Betracht zu ziehen. In seltenen Fällen wird präoperativ nach Massgabe des Operateurs eine Angiografie vorgenommen. Bei Hirntumoren, die zur Metastasierung im Liquorraum neigen, wie Medulloblastomen und Ependymomen, gehören zur Primärdiagnostik auch eine spinale MRI und eine Liquoruntersuchung. Bei gestörter Liquorzirkulation kann sich der neurologische Status nach der Lumbalpunktion durch die kaudale Druckentlastung verschlechtern und eine tonsilläre Einklemmung verursachen. In der Regel wird eine vollständige Resektion hirneigener Tumoren angestrebt. Bei Verdacht auf Germinom oder Lymphom oder bei Tumorlokalisierung in funktionell kritischen Regionen wird zur Diagnosesicherung stereotaktisch oder neuronavigiert offen biopsiert. Bei ventrikelnahen oder ventrikulären Tumoren kann eine minimal invasive endoskopische Biopsie in Betracht gezogen werden, insbesondere bei okklusivem Hydrocephalus. Anschliessend wird je nach histologischem Befund zugewartet oder eine spezifische Therapie in Form einer Strahlentherapie, Systemtherapie oder kombinierten Strahlen- und Systemtherapie, eingeleitet. Die vollständige Resektion eines WHO-Grad-I-Tumors ist in der Regel kurativ. Bei Schwannomen, vor allem bei jenen des Kleinhirnbrücken-

winkels, ist die fraktionierte oder seltener die einzeitige Strahlentherapie eine Alternative zur Operation.

Die postoperative Bestrahlung ist eine etablierte Therapie bei Gliomen der WHO-Grade II-IV, beim Medulloblastom und bei den Keimzelltumoren des ZNS, häufig in Kombination mit Chemotherapie. Operation und Strahlentherapie kurieren über 50% der Medulloblastome. Germinome werden meist ausschliesslich durch Bestrahlung kuriert. Die Strahlentherapie wird bei makroskopisch komplett entfernten Meningeomen der Grade II und III kontrovers diskutiert. Die Chemotherapie besitzt bei der Behandlung einiger primärer Hirntumoren einen festen Stellenwert. Temozolomid hat in der Primärtherapie und in der Rezidivtherapie von anaplastischen Gliomen und von Glioblastomen die Nitrosoureaharnstoff-basierten Protokolle sowie das PCV-Schema weitgehend verdrängt. Kinder und auch Erwachsene mit Medulloblastomen und nicht resezierbaren, progredienten, niedriggradigen Gliomen profitieren ebenfalls von einer Chemotherapie. 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 Standard und bei jüngeren Patienten potenziell kurativ.

1.2 Primäre spinale Tumoren

Die häufigsten primären spinalen Tumoren, die zu radikulären Symptomen und meist langsam progredienten Querschnittsyndromen führen, sind extramedullär wachsende Meningeome und Neurinome. Intramedulläre Tumoren können komplexe neurologische Funktionsstörungen verursachen. Die Diagnostik erfordert in erster Linie die spinale MRI und nur noch sehr selten die Myelografie. Bei Liquorpunktion unterhalb einer spinalen Raumforderung muss bei gestörter Liquorzirkulation die Gefahr einer punktionsbedingten Verschlechterung des Neurostatus berücksichtigt werden. Das therapeutische Prozedere und die Prognose entsprechen in den Grundzügen den Vorgaben für primäre intrakranielle Tumoren. Wegen der Gefahr von Querschnittsyndromen ist jedoch häufig eine unverzügliche therapeutische Intervention erforderlich, entweder eine operative Entlastung oder eine sofortige Strahlentherapie.

1.3 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

gem Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom. Es handelt sich überwiegend um zerebrale intraparenchymatöse oder spinale epidurale Metastasen. Symptome von Hirnmetastasen sind fokale neurologische Störungen, Hirndruckzeichen oder epileptische Anfälle, spinale epidurale Metastasen zeigen sich durch Schmerzen und progrediente Querschnittsyndrome. Die Diagnostik beinhaltet die MRI als Methode der Wahl, alternativ die CT, nativ und mit Kontrastmittel. Die MRI ist insbesondere dann essenziell, wenn es um die Frage geht, ob einzelne oder multiple Metastasen vorliegen. Als singuläre Metastase wird die einzelne Metastase im Gehirn bezeichnet, als solitäre Metastase die einzelne Hirnmetastase als einzige Manifestation eines Tumorleidens. 5% der Mammakarzinom-Patientinnen, 10% der Patienten mit Bronchialkarzinom, 5–15% der Melanom- und 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 kernspintomografisch oder computertomografisch durch den Nachweis kontrastmittelaufnehmender Läsionen im Subarachnoidalraum wahrscheinlich gemacht werden; sie sollte aber durch den Nachweis von Tumorzellen im Liquor gesichert werden.

Zerebrale oder spinale Manifestationen sind Zeichen einer fortgeschrittenen Grunderkrankung; auch bei adäquater Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei lediglich 3–6 Monaten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt 10–20 %. Bei Patienten mit solitären Metastasen oder isoliertem leptomeningealen Befall, zum Beispiel beim Mammakarzinom, wird gelegentlich auch mehrjähriges Überleben beobachtet.

Zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen wurden verschiedene Scores entwickelt. Der weit verbreitete RTOG-RPA-Score (Gaspar et al. 1997) wurde in den letzten Jahren durch den neueren Graded Prognostic Assessment (GPA)-Score (Sperduto et al. 2008) ergänzt und abhängig von der Grunderkrankung (Primärtumor) weiter verfeinert (Sperduto et al. 2010).

2 Diagnostik

2.1 Bildgebung

2.1.1 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 MRI und in speziellen Fällen die PET zum Einsatz, erst danach und nur noch selten die invasiven Verfahren wie Angiografie und Myelografie. MRI und CT sind essenzielle Untersuchungsmethoden für die Beurteilung des Therapieerfolgs in der Neuroonkologie (Macdonald et al. 1990, Wen et al. 2010). Gewisse Limitationen haben sich in den letzten Jahren ergeben, etwa bei der Beurteilung der Ergebnisse lokaler chirurgischer Therapien oder beim Phänomen der Pseudoprogession. Die Pseudoprogession ist eine Vergrößerung der raumfordernden Läsion, die klinisch oft asymptomatisch ist, nur vermeintlich einem Tumorwachstum entspricht, und vor allem bei Glioblastompatienten auftreten soll, die kombiniert mit Radiochemotherapie behandelt werden (Brandsma et al. 2008). In der Tumornachsorge spielt die PET eine immer grössere Rolle.

2.1.2 Kraniale Diagnostik

2.1.2.1 Computertomografie (CT)

CT und MRI sind bei der Diagnostik kranialer Raumforderungen von hohem Stellenwert und ergänzen sich in einigen Fällen. In Notfallsituationen wird häufig zuerst eine CT durchgeführt, da sie meist rascher verfügbar ist. Vor der Kontrastmittelgabe muss ein aktueller Kreatininwert vorliegen, der wegen der Gefährdung der Nierenfunktion 100 mg/l nicht übersteigen darf.

Für die Darstellung von knöchernen Veränderungen und Verkalkungen ist die CT der MRI überlegen. Grosse und symptomatische Metastasen sind im CT meist gut erkennbar, kleine und subklinische Metastasen werden hingegen lediglich mit der MRI erkannt. Sowohl bei der CT wie bei der MRI erhöht Kontrastmittelgabe die Sensitivität des Tumornachweises. Zum Nachweis der Radikalität der Tumoresektion und eines eventuellen Resttumors soll bei den meisten Hirntumoren (s.u.) im frühen postoperativen Verlauf, d.h. innerhalb von 24–48 Stunden (max. 72 Stunden), eine Bildgebung ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Mit zunehmendem Zeitintervall nach Resekti-

on erschweren postoperative Veränderungen die Interpretation der Bildgebung, und es kann über viele Wochen nicht zwischen Resttumor und postoperativen reaktiven Schrankenstörungen unterschieden werden.

Die CT wird auch zur Planung der Bestrahlung bei stereotaktischer Einzel- oder fraktionierter Bestrahlung, für sämtliche 3D-Pläne sowie für die Planung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRI) eingesetzt.

2.1.2.2 Magnetresonanztomografie (MRI)

Die MRI ist die Methode der Wahl bei Verdacht auf einen Tumor des ZNS. 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 nicht MRI-kompatiblen Metallimplantaten, und zusätzlich während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (Shellock 2008). Metallische Piercings, ältere Clips für intrakranielle Aneurysmen, metallische Implantate oder Fremdkörper (vaskuläre Ports, Zahn- und Hörimplantate, Neurostimulatoren), Herzschrittmacher und -defibrillatoren können Probleme darstellen. Ein aktueller Kreatininwert sollte vor Kontrastmittelgabe vorliegen, da erhöhte Kreatininwerte (>150 mg/l) auch für die Gadoliniumgabe eine Kontraindikation darstellen können. Ein Shunt-Ventil muss nach einer MRI-Untersuchung am gleichen Tag kontrolliert und eventuell neu eingestellt werden (Kontakt: Ambulanz der Klinik für Neurochirurgie). Sofern die MRI nicht primär eingesetzt wird, kann sie als sekundäres Verfahren bei negativem CT-Befund trotz eindeutiger klinischer Symptomatik, bei unklarem oder verdächtigem CT-Befund, aber auch bei positiven CT-Befunden zur weiteren Abklärung indiziert sein. Das ist der Fall, wenn eine bessere Abgrenzung der Läsion von wichtigen neuroanatomischen Strukturen und Gefäßen notwendig ist, eine Diagnose der Tumorart gesucht wird oder zystische und solide Raumforderungen unterschieden werden sollen. Darüber hinaus ist die MRI 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 computertomografisch nachgewiesener Solitärmetastase eine Operation oder eine andere Therapie wie die stereotaktische Bestrahlung geplant ist, die bei multipler Hirnmetastasierung nicht indiziert wäre. Die MRI ist zudem die Methode der Wahl, um das Ausmass der Resektion zu überprüfen (intraoperativ mit einem 3 Tesla (T) MRI), bzw. postoperativ sowie zum Monitoring des weiteren Verlaufs. Alle Hirntumorpatienten, bei denen eine partielle oder komplette

Tumoresektion durchgeführt wird, erhalten bei fehlender Kontraindikation eine postoperative MRI innerhalb von 72 Stunden. Zur Festlegung der Behandlungsvolumina bei der Strahlentherapie wird die präoperative, falls vorhanden auch die postoperative MRI für die Planung verwendet, insbesondere für die Darstellung der Kontrastmittelaufnahme und des umgebenden Ödems. Moderne MR-tomografische Methoden, wie MR-Perfusion und MR-Spektroskopie, können 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-Acetyl-Aspartat (NAA) als Neuronenmarker, Cholin als Membranbestandteil, Laktat als Indikator für anaerobe Glykolyse, Myoinositol als Indikator für Astrozytenproliferation und Lipidsignale als Indikatoren beginnender Nekrotisierung sowie Kreatin als Speicherform chemischer Energie beurteilt. Die Tatsache, dass NAA nur in hirneigenen Tumoren vorhanden ist, kann für die Differentialdiagnose bei Metastasen oder Abszessen hilfreich sein. Für Gliome gilt, dass mit zunehmendem Malignitätsgrad NAA und Kreatin abnehmen. Dagegen steigen Cholin, Laktat und Lipide. NAA nimmt ab, wenn der Tumor wächst und Neuronen zerstört werden: Maligne hirneigene Tumoren mit hoher metabolischer Aktivität «verbrauchen» die Energiespeicher und reduzieren Kreatin. Zellreiche Tumoren mit raschem Wachstum zeigen vermehrt Cholin. Erhöhte Lipide finden sich in nekrotischen Anteilen, also auch in Metastasen und Abszessen. Laktat kennzeichnet die anaerobe Glykolyse. Diese Beobachtungen ersetzen jedoch die histologische Diagnosesicherung nicht. Die Spektroskopie wird wie die Positronenemissionstomografie (PET, siehe 2.1.2.5) bei einzelnen Patienten genutzt, um bei grösseren Läsionen einen geeigneten Biopsieort festzulegen.

Bei der MR-Perfusionsmessung können nach Kontrastmittel-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, sodass eine zusätzliche Sicherheit bei der Differenzierung von WHO-Grad-II- und WHO-Grad-III-Tumoren erreicht werden kann.

Diffusionsgewichtete Sequenzen sind die Methode der Wahl, um Tumoren von Abszessen zu unterscheiden.

2.1.2.3 Angiografie

Die optimierte MR-Diagnostik mit MR-Angiografie und -Phlebografie hat die konventionelle angiografische Untersuchung der zerebralen Gefässe im Rahmen der Vorbereitung eines neurochirurgischen Eingriffs weitgehend ersetzt. Ausnahmen bilden die Diagnostik bei Tumoren mit Kompression der venösen

Sinus, bei denen die kollaterale venöse Drainage angiografisch dargestellt wird, und die Angiografie bei grossen Meningeomen der Schädelbasis mit präoperativer Embolisation.

2.1.2.4 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik des Schädels hat seit Einführung von CT und MRI erheblich an Bedeutung verloren. Sie wird im Wesentlichen noch zur Kontrolle von Shunt-Systemen eingesetzt.

2.1.2.5 Positronenemissionstomografie (PET)

Die Fluoro-Deoxyglukose (FDG)-PET in Kombination mit der CT ist bei der Identifizierung von Primärtumoren oder viszeralen, beziehungsweise Knochenmetastasen hilfreich. Ebenso wird sie bei der Primärtumorsuche bei Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom angewandt. Die PET mit Aminosäure-Tracern ist eine nicht überall verfügbare, aber oft nützliche Methode für bestimmte Fragestellungen in der Diagnostik von primären Hirntumoren. Sie kann vor der Biopsie eines ausgedehnten Gliom-verdächtigen Prozesses hilfreich sein, um den Ort mit der grössten Malignität zu identifizieren. Hier wird vermehrt auch der Tracer 18F-Ethyl-Tyrosin (FET) eingesetzt. Die PET wird auch dann eingesetzt, wenn posttherapeutische Veränderungen die MRI-Diagnostik vor Probleme stellt. Eine andere Anwendung ist die Gradierung eines Tumorrezidivs. Am UniversitätsSpital Zürich stehen in der Hirntumordiagnostik die Tracer FDG und FET zur Verfügung. Im Rahmen von Studien wird derzeit evaluiert, ob der Einschluss der FET-PET-Informationen bei der Bestrahlungsplanung die Therapieergebnisse verbessert.

2.1.3 Spinale Diagnostik

2.1.3.1 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.

2.1.3.2 Magnetresonanztomografie (MRI)

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

2.1.3.3 Computertomografie (CT)

Durch die spinale CT ohne und mit intravenöser Kontrastmittelgabe 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, um die Untersuchungsregion einzuengen. Besondere Bedeutung hat die spinale CT bei osteodestruktiven Prozessen; damit lassen sich das Ausmass der Läsionen und die Statik beurteilen. Zur Planung von stabilisierenden Operationen ist die Darstellung der betroffenen und der angrenzenden gesunden Segmente unerlässlich. Vor der Strahlentherapie ermöglichen CT oder MRI die Planung des Zielvolumens.

2.1.3.4 Myelografie

Die Myelografie ist in der Tumordiagnostik weitgehend durch MRI und CT verdrängt worden. Sie kann in Notfallsituationen indiziert sein, wenn eine MRI nicht verfügbar ist, wenn der Patient für eine MRI nicht ausreichend kooperationsfähig ist, oder wenn Kontraindikationen gegen eine MRI bestehen. Die Myelografie, ergänzt durch ein Myelo-CT, ermöglicht eine exakte Höhenlokalisierung, den Nachweis einer kompletten oder inkompletten Unterbrechung des Liquorflusses und die Erfassung von Knochenveränderungen.

2.1.3.5 Spinale Angiografie

Auch bei spinalen Tumoren ist die Angiografie weitgehend durch die MRI ersetzt worden. Eine Indikation zur Angiografie ist die präoperative Embolisation hypervaskularisierter Metastasen, z. B. eines Nierenzellkarzinoms.

2.2. Gewebeasservierung und -analyse

Bei Erwachsenen und Kindern werden Gewebeproben zur Routinediagnostik an das Institut für Neuropathologie am UniversitätsSpital Zürich versandt. Ziel ist es, möglichst zu Beginn des Eingriffs repräsentatives Gewebe für eine Schnellschnitt-Analyse zu entnehmen. Die Klinik für Neurochirurgie verschickt das Gewebe ohne Zeitverlust per Rohrpost. Der Neuropathologe orientiert den Operateur telefonisch über den Befund. Im Verlauf der Operation sollte ein weiteres Gewebemuster für die Histologie entnommen werden. Im Fall einer Biopsie ist unbedingt darauf zu achten, dass ausreichend Gewebe zur Diagnostik gewonnen wird. Im Institut für Neuropathologie wird das Gewebe zur Routinediagnostik in Paraffin eingebettet. Wenn möglich, sollte zudem ein

Teil des Gewebes für Folgeuntersuchungen im Institut für Neuropathologie kryokonserviert werden.

In der Neuropathologie erfolgt die routinemässige Artdiagnostik basierend auf der WHO-Klassifikation. Spezialuntersuchungen (z.B. Verlust der Heterozygosität 1p/19q, Status der MGMT-Promotor-Methylierung, IDH1-Mutationsstatus) erfolgen nach Absprache mit Prof. Elisabeth Jane Rushing, Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich (Sekretariat Tel. 044 255 21 07 von 8.15–17.00, der Anrufbeantworter ausserhalb der Bürozeiten wird am nächsten Tag abgehört; elisabethjane.rushing@usz.ch). Bei Teilnahme an Studien ist das im Studienprotokoll angegebene Verfahren zur Einholung eines referenzpathologischen Befundes zu beachten. In Deutschland ist für Erwachsene das Institut für Neuropathologie zuständig: Prof. Dr. Guido Reifenberger, Moorenstrasse 5, D-40225 Düsseldorf (Tel. 0049 211 811 86 60).

Das Institut für Neuropathologie des UniversitätsSpitals Zürich verschickt unter Beachtung der Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls direkt jeweils 5 Leerschnitte/Block für die Referenzhistologie. Der für die jeweilige Studie zuständige Arzt ist dafür verantwortlich, das Institut für Neuropathologie in Zürich über die Notwendigkeit einer Referenzhistologie zu informieren. Ansprechperson ist Prof. Elisabeth Jane Rushing oder eine von ihr benannte Person. Die Mehrheit aller Kinder wird gemäss internationalen Therapieprotokollen behandelt. Dabei sind histologische Untersuchungen durch das Hirntumorreferenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuroanatomie und Neuropathologie obligatorisch. Die Schnitte für kindliche Tumoren sollten routinemässig und zeitnah ans Hirntumorreferenzzentrum gesandt werden: Institut für Neuropathologie der Universität Bonn, Sigmund Freudstrasse 25, D-53105 Bonn, z.H. Prof. Dr. Torsten Pietsch.

3 Allgemeine Therapieprinzipien

3.1 Hirndruck und Rückenmarkskompression

Hirndruck bei intrakraniellen Tumoren ist Folge der Raumforderung und des begleitenden vasogenen Hirnödems, das durch den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF und verwandte Moleküle vermittelt wird und sich fast immer gut mit Kortikosteroiden behandeln lässt. In der Regel ist eine orale Medikation, etwa mit Dexamethason (12–16 mg/Tag), rasch wirksam (Roth et al. 2013). Das Kortikosteroid sollte in dieser Dosis über mindestens 3 Tage gegeben werden. Meist kann die Dosis innerhalb weniger Tage auf 4–8 mg/Tag herabgesetzt werden, sofern sich nicht ein operativer Eingriff anschliesst. Bei Kindern beträgt die initiale Dosis Dexamethason 10 mg/m²/Tag. Im Notfall, zum Beispiel bei Einklemmungsgefahr oder tumor-assoziiertem Status epilepticus, wird ein i.v. Bolus von 40 mg Dexamethason verabreicht. Eine Rückenmarkskompression kann initial mit einem i.v. Bolus von 100 mg Dexamethason behandelt werden. Hier handelt es sich um empirische klinische Empfehlungen, die sich in der täglichen Praxis bewährt haben. Die gewählten Dosierungen sind nicht durch Studien gesichert. Während der Kortisontherapie ist eine Ulcus-Prophylaxe (z. B. Omeprazol 20 mg) empfohlen. Bei Verlegung der Liquorwege mit Liquoraufstau und Hydrocephalus internus, insbesondere bei Raumforderungen im Bereich der hinteren Schädelgrube, ist häufiger eine unverzügliche operative Dekompression erforderlich. Manchmal muss der hydrocephale Aufstau entlastet werden, entweder durch eine temporäre externe Liquordrainage, die meist in das Vorderhorn des rechten Seitenventrikels implantiert wird, oder durch eine endoskopische Ventrikulostomie. Die Ventrikulostomie ist bei einer Okklusion kaudal des 3. Ventrikels, wie zum Beispiel bei einem Aquäduktverschluss oder einem tumorbedingten Verschluss des 4. Ventrikels die Therapie der Wahl. Bei der Anlage einer externen Liquorableitung muss auf die Gefahr einer Einklemmung nach oben geachtet werden.

3.2 Operatives Vorgehen

Ziel einer Operation ist in der Regel die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung, unabhängig von der Art und der Lokalisation der Läsion. Eine komplette Tumorresektion darf im Sinne minimaler Invasivität die Lebensqualität des Patienten nicht beeinträchtigen. Durch den Einsatz der Neuronavigation für Eingriffsplanung und Tumorklassifizierung in Verbindung mit der funktionellen

MRI, der Anwendung der intraoperativen Sonografie oder der offenen MRI für die Resektionskontrolle ist es möglich, 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 (Stummer et al. 2006). Auch die intraoperative MRI kann zur Optimierung des Resektionsausmasses beitragen (Senft et al. 2011). Bei Tumoren in eloquenten Regionen wird ein elektrophysiologisches Monitoring durchgeführt. In besonderen Fällen, wie zum Beispiel bei Tumoren in der Sprachregion, erfolgt eine offene Tumorresektion in Lokalanästhesie. 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 eine stereotaktische rahmengestützte Serienbiopsie vorgenommen werden, bei Erwachsenen eventuell in Lokalanästhesie. Bei ventrikelnahen und ventrikulären Tumoren kann eine endoskopische Probebiopsie entnommen werden. Dieses Verfahren kommt auch bei tumorbedingtem okklusivem Hydrocephalus in Frage. In der gleichen Sitzung kann eine endoskopische Ventrikulostomie durchgeführt werden.

3.3 Interventionell-neuroradiologische Verfahren

Die Embolisation wird zur superselektiven, transarteriellen Devaskularisierung von hypervaskulären intrakraniellen extra- und intraaxialen Tumoren, hypervaskulären Tumoren der Schädelbasis sowie stark vaskularisierten spinalen Tumoren eingesetzt. Der Vaskularisierungsgrad wird aufgrund der Stärke der Kontrastmittelaufnahme des Tumors im MRI oder CT, der Tumoranfärbung in der MR-Angiografie oder des Perfusionsgrades in der Perfusions-MRI evaluiert. Die Embolisation wird in Intubationsnarkose durchgeführt. Ziel der Embolisation ist die nekrotische Transformation des vaskularisierten Tumorgewebes. Dies wird durch Injektion geeigneter Embolisationsmaterialien im intratumoralen arteriolo-kapillären Gefässbett nach superselektiver, distaler Mikrokatheterisierung der angiografisch identifizierten, tumorversorgenden Gefässe erzielt. In der Regel wird die Embolisation als präoperative Massnahme durchgeführt, um die intraoperative Blutung zu minimieren und die intraoperativen Arbeitsbedingungen zu verbessern. Dadurch erhöht sich die radikale Exstirpationsrate und das Rezidivrisiko verringert sich. Zudem verkürzt sich die Operationszeit, was operativ bedingte Morbidität vermeidet bzw. verringert. Bei als inoperabel

geltenden, hypervaskulären Tumoren, wie z.B. gewissen Meningeomen der Schädelbasis mit Befall des Sinus cavernosus oder bei aus verschiedenen Gründen als inoperabel geltenden Patienten wird die Embolisation als palliative Massnahme zur Reduktion der Tumorgrösse bzw. zur Wachstumshegung eingesetzt. Das Ergebnis der Tumorembolisation wird durch den Nachweis intratumoraler Nekrosen bzw. deutlicher Abnahme der Kontrastmittelaufnahme innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff mittels post-interventioneller MRI dokumentiert.

Wichtigste Indikationen zur Tumorembolisation sind:

- a. Intrakranielle Tumoren: Meningeome, Hämangiopericytome, Hämangiome der Schädelkalotte, extradurale oder durale, grosse, hyper-vaskuläre Metastasen, Hämangioblastome
- b. Tumoren der Schädelbasis: Meningeome, Hämangioperizytome, Paragangliome, grössere hypervaskuläre Neurinome und Neurofibrome bei NF1, hypervaskuläre Metastasen
- c. Spinale Tumoren: hypervaskuläre Wirbelkörper-Metastasen, grosse Wirbelkörper-Hämangiome, intramedulläre Hämangioblastome

3.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie bei Hirntumoren orientiert sich an der Histologie, der Ausbreitungscharakteristik des Tumors und am Alter des Patienten. 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, das Gesamthirn und der gesamte Liquorraum. Stereotaktisch fokussierte und fraktionierte Bestrahlungen (zum Teil mit hohen Einzeldosen und mit wenigen Fraktionen) haben sich in speziellen Situationen als den konventionellen Techniken überlegen erwiesen. Zur Optimierung der Dosisverteilung sowie zur Schonung der kritischen Strukturen wird eine hochkonformierende Bestrahlung verwendet, in der Regel die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRI). Zur Festlegung der Behandlungsvolumina wird bei fokussierter Bestrahlung das präoperative und falls vorhanden auch das postoperative MRI oder CT mit Kontrastmittel für die Bestrahlungsplanung verwendet. Relevant sind insbesondere die Region der Kontrastmittelaufnahme und die Ausdehnung des perifokalen Ödems. Bei unauffälligem postoperativen Verlauf soll die Strahlentherapie, insbesondere bei malignen Gliomen und Metastasen, in der Regel innerhalb von 4 Wochen starten.

Die Radiochirurgie beschreibt die einmalige externe Applikation einer hohen

Strahlendosis auf eine umschriebene Läsion und kann mittels Linearbeschleuniger (LINAC), Cyberknife, Gammaknife oder mit Protonen (Paul Scherrer-Institut) verabreicht werden. Die interstitielle oder intraläsionale Strahlentherapie (Seed-Implantation) wird nur selten, nicht in Zürich, und vorwiegend bei niedriggradigen, inoperablen Tumoren, z.B. im Bereich des Thalamus und Hypothalamus eingesetzt.

Wenn keine Zeichen einer lokalen Raumforderung oder eines erhöhten Hirndrucks vorliegen, wird die Strahlentherapie in der Regel ohne Kortikosteroidgabe begonnen. Bei einem Hirnödem oder bei klinischen Zeichen eines erhöhten Hirndrucks wird individuell z.B. Dexamethason verabreicht. Bei Hirndruckzeichen vor der Strahlentherapie werden initial 8–12 mg Dexamethason/Tag 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 in den Liquorraum neigen, werden je nach Ausgangssituation die neurologisch symptomatischen Herde oder die gesamte Neuroachse zur Liquorraumbehandlung bestrahlt.

Die Protonen-Radiotherapie (PT) wird am Paul Scherrer-Institut, Villigen, durchgeführt (Zentrum für Protonen-Strahlentherapie, Paul Scherrer-Institut, Leitung: Prof. Dr. Damien Weber) und am UniversitätsSpital Zürich als konsiliarärztlicher Service angeboten (Anmeldung über die Klinik für Radio-Onkologie). Die PT kann als Hochdosis-Präzisions-Strahlentherapie bei maximaler Schonung des gesunden Gewebes vor allem bei der Behandlung von schädelbasisnahen und paraspinalen Tumoren und bei Tumoren im Kindesalters zum Einsatz kommen. Angeboten wird die PT bei Chordomen, Chondrosarkomen und Weichteilsarkomen von Schädelbasis, Wirbelsäule und Sakrum, bei komplexen benignen und aggressiven Meningeomen und bei pädiatrischen ZNS-Tumoren. Weitere Histologien werden im Einzelfall evaluiert.

Pseudoprogression und Strahlennekrosen stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Um eine Strahlennekrose von einer Tumorprogression zu unterscheiden, wird in Zürich häufig das FET-PET eingesetzt. Eine kleine randomisierte Studie berichtet über eine eindruckliche Wirkung von Bevacizumab bei Patienten mit Strahlennekrosen (Levin et al. 2011), erste eigene Erfahrungen in Zürich bestätigen dieses Ergebnis.

3.5 Medikamentöse Tumorthherapie

Die klassische Chemotherapie mit genotoxischen Substanzen besitzt bei zahlreichen Hirntumorerkrankungen einen festen Stellenwert. Bei malignen Gli-

omen der WHO-Grade III und IV wird sie entweder während (konkomitant) und im direkten Anschluss (adjuvant) an die Strahlentherapie oder bei Progression oder Rezidiv nach der Strahlentherapie verabreicht. Ältere Schemata basieren auf Nitrosoharnstoffen (Carmustine [BCNU], Lomustin [CCNU], ACNU und Fotemustine) und werden zyklisch in 6–8-wöchigen Abständen verabreicht. Es gibt keine Daten darüber, ob einer der erwähnten Nitrosoharnstoffe den anderen an Wirksamkeit überlegen ist (8.5.3). Heute hat Temozolomid die jahrzehntealten Nitrosoharnstoffe weitgehend verdrängt. Wegen der geringen Nachfrage und der relativ günstigen Preise sind die Nitrosoharnstoffe auf dem Schweizer Markt nicht (mehr) formell registriert. Bei Bedarf müssen sie über eine internationale Apotheke importiert werden; die obligatorische Kassenspflicht entfällt damit.

Bei immunkompetenten Patienten mit primären zerebralen Lymphomen und zunehmend auch bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen erfolgt die Chemotherapie vor oder anstelle 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 der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (siehe Kapitel 5: Aktuelle Studien). Zu den speziellen Applikationsformen zählen die lokale Therapie mit BCNU-Polymer-Implantaten (Gliadel[®], in der Schweiz nicht registriert) bei malignen Gliomen und die intrathekale Chemotherapie bei Meningeosis neoplastica und primären zerebralen Lymphomen.

Antiangiogene Substanzen, vor allem der VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]), werden aktuell in klinischen Studien und in individuellen Heilversuchen bei zahlreichen Hirntumoren getestet. Bevacizumab ist in der Schweiz zur Behandlung des rezidivierten bzw. progredienten Glioblastoms seit 2009 zugelassen.

Migrations- und Invasionshemmende Pharmaka, aktive und passive Verfahren der Immuntherapie sowie gentherapeutische Strategien sind bei Hirntumoren bisher nicht etabliert und sollten nur innerhalb von Studien angewandt werden.

3.6 Alternative Therapien

Angesichts der schlechten Behandlungsmöglichkeiten für maligne Hirntumoren existiert ein umfangreicher Markt an alternativen wie auch an nicht hinreichend untersuchten Therapieverfahren (Heese et al. 2010). Das pflanzliche Präparat H15, das als Wirkstoff Boswellia-Säuren enthält und als Weihrauchtablette 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 oder von Bevacizumab. Um eine Wirkung im ZNS zu erreichen, sind hohe Dosen bis 3 x 400 mg (Tabletten à 400 mg) und mehr nötig. In einer prospektiven, randomisierten Studie bei Patienten mit primären oder sekundären Hirntumoren war die Gabe von H15 mit einer Reduktion des tumorassoziierten Ödems verbunden. Relevante Nebenwirkungen traten hierbei nicht auf (Kirste et al. 2011). Hypericin-haltige Präparate (Johanniskraut) sind wenig wirksam, u.a. weil eine Lichtaktivierung erforderlich ist, die im Körper nicht erfolgen kann. Hypericin verursacht einen erhöhten Leberstoffwechsel mit Leberenzyminduktion, was zu klinisch relevanten Medikamenten-Interaktionen führen kann. Patienten unter Chemotherapie sollten darauf aufmerksam gemacht werden; der Arzt muss deshalb wiederholt nach der Einnahme solcher Substanzen fragen.

Der Therapieansatz der tumor treating fields (TTF) basiert auf dem Aufbau eines elektrischen Felds und dessen Interaktion mit der Zellteilung und dem Aufbau von Organellen. Im Rahmen einer Phase-III-Studie (Novocure EF-10) im Rezidiv des Glioblastoms zeigte diese chemotherapie-freie Behandlung eine ähnlich geringe Wirksamkeit wie eine Standard-Chemotherapie, die als Option der Wahl des behandelnden Zentrums definiert wurde (Stupp et al. 2012). Eine Phase-III-Studie in der Primärtherapie läuft u.a. auch unter Beteiligung des UniversitätsSpitals Zürich.

Für die intratumorale Thermotherapie mit Eisenpartikeln («Nanotherapie», Magforce®) fehlt ein Wirksamkeitsnachweis; eine randomisierte Studie soll in Deutschland durchgeführt werden.

3.7 Behandlung symptomatischer Epilepsien bei Hirntumorpatienten

Die Behandlung symptomatischer fokaler oder generalisierter epileptischer Anfälle bei Patienten mit Hirntumoren orientiert sich an der klinischen Gesamtkonstellation (Weller et al. 2012c). Eine prophylaktische Gabe von Antiepileptika bei Patienten ohne Anfallsanamnese ist nicht sinnvoll. Nach einem ersten Anfall ist eine Behandlungsindikation gegeben. Wenn nach einem Intervall von 48 Stunden postoperativ keine weiteren Anfälle auftreten, sollte innerhalb von 3 Monaten ein Ausschleichversuch unternommen werden, es sei denn, es liegt ein progressives Tumorwachstum vor. In der Akutsituation bei einem erstmaligen Anfall oder im Status epilepticus können Phenytoin, Valproinsäure oder Levetiracetam eingesetzt werden. Wegen Induktion des Leberstoffwechsels und Interaktionen mit anderen Medikamenten – insbe-

sondere Chemotherapeutika – sollten die herkömmlichen Antiepileptika wie Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenobarbital bei Hirntumorpatienten vermieden werden. Meist kann eine gute Epilepsie-Kontrolle mit neueren Antiepileptika erreicht werden. Hierzu zählen u.a. Levetiracetam (Keppra®) und Pregabalin (Lyrica®) (Rossetti et al. im Druck) bzw. Lamotrigin (z. B. Lamictal®). Valproinsäure hemmt den Leberstoffwechsel nur schwach und kann auch verwendet werden, wird jedoch an manchen Zentren wegen erhöhter Blutungsgefahr perioperativ nicht eingesetzt. In der EORTC-NCIC-Zulassungsstudie war die Überlebenszeit in der kombiniert behandelten Gruppe von Patienten signifikant länger, wenn eine Medikation mit Valproinsäure erfolgte (Weller et al. 2011). Diese Beobachtung wird jedoch durch neuere unpublizierte Daten nicht bestätigt (Weller & Stupp, persönliche Kommunikation).

3.8 Kortisontherapie

Die perioperative Gabe von Kortikosteroiden hat die Morbidität und Mortalität nach neurochirurgischen Interventionen deutlich gesenkt. Eine wichtige Rolle spielen Steroide zudem bei der Prävention von unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie und in der Palliation (siehe auch 3.1: Hirndruck und Rückenmarkskompression). Diesen wichtigen Indikationen steht das breite Spektrum erheblicher Nebenwirkungen der Steroide entgegen (Roth et al. 2010). Das Therapieprinzip lautet deshalb: so viel wie nötig, so wenig wie möglich. Bei jeder 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 (z.B. Mannitol 20%) 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, die eine Chemotherapie erhalten, kritisch geprüft werden. Vor dem definitiven Absetzen von Steroiden, besonders nach wochenlanger Gabe, sollte zum Ausschluss einer sekundären Nebenniereninsuffizienz mindestens ein Nüchtern-Cortisol-Wert, zwischen 8.00 und 9.00 Uhr, ohne Einnahme von Dexamethason vor der Blutentnahme, bestimmt werden. Bei tief normalen Resultaten kann ein Synacten®-Stimulationstest durchgeführt werden. Die Substitution einer sekundären Nebenniereninsuffizienz erfolgt mit Hydrocortison. Durchschnittlich wird eine Tagesdosis von 50–75 mg, verteilt auf 2 Gaben (2/3 am Morgen, 1/3 am Mittag), benötigt. Eine Dosiserhöhung ist in Stresssituationen notwendig, z.B. bei Fieber und Infektionen. Den Patienten sollte ein entsprechender Notfallausweis ausgestellt werden.

Ist eine Steroidgabe über mehrere Monate notwendig, sollte eine Osteoporoseprophylaxe durch Supplementierung mit Calcium (800-1200 mg/Tag) und Vitamin D-Präparaten (>800 IU/Tag) erfolgen (z.B. Calcimagon®; CalciumD3 Mepha® oder Sandoz®). Ein deutlich erhöhtes Risiko besteht für Patienten, die zusätzlich andere Osteoporose induzierende Medikamente einnehmen, z.B. Schleifendiuretika oder Schilddrüsenhormone. Patienten mit einem sehr hohen Osteoporose-Risiko sollten eine Prophylaxe mit Bisphosphonaten (z.B. Alendronat) erhalten.

Unter der Therapie mit Steroiden besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lymphopenie. Aus diesem Grund sollte niederschwellig mit einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PJP)-Prophylaxe begonnen werden, v.a. bei Patienten, die bestrahlt oder chemotherapiert werden. Insbesondere unter kontinuierlicher Low-dose/high-intensity-Temozolomid-Gabe entwickelt sich eine ausgeprägte Lymphozytopenie bei der Mehrheit der Patienten. Bei absoluten Lymphozytenwerten von unter 500/mm³, bzw. CD4-Werten <200/mm³ muss eine PJP-Prophylaxe erfolgen. Zudem wird empfohlen, eine PJP-Prophylaxe zu initiieren, wenn Patienten über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen mit einer Steroiddosis von 20 mg Prednisonäquivalent oder höher behandelt werden. Die PJP-Prophylaxe erfolgt z.B. mit Bactrim forte (1 Tbl. an drei Tagen pro Woche).

3.9 Thrombosen

Bei Patienten mit malignen Gliomen und Meningeomen ist das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose sowie einer Lungenembolie postoperativ und auch im weiteren Verlauf deutlich erhöht. Trotz spontaner Blutungsneigung vieler Hirntumoren werden thrombotische Komplikationen auch bei Hirntumorpatienten mit Antikoagulanzen behandelt. Vorzugsweise kommen niedermolekulare Heparine zum Einsatz, da diese besser steuerbar sind und das Risiko einer heparin-induzierten Thrombopenie kleiner ist (Schmidt et al. 2002, Perry et al. 2010b). Alternativ stehen mit den direkten Faktor Xa- bzw. Thrombin-Antagonisten neue orale Antikoagulantien zur Verfügung, deren Stellenwert bei der Behandlung von Hirntumorpatienten derzeit noch unklar ist. Verschiedene klinische Fallbeobachtungs-Studien haben gezeigt, dass eine Antikoagulation grundsätzlich auch bei Hirntumorpatienten mit einem vertretbaren Blutungsrisiko durchgeführt werden kann.

Eine primär prophylaktische Heparin-Gabe wird bei Hirntumorpatienten nicht empfohlen. Kommt es trotz adäquater Antikoagulation zu rezidivierenden Lungenembolien oder liegen Kontraindikationen gegen eine wirksame Antikoagulation bei Lungenembolien vor, z.B. bei blutungsgefährdeten Tumoren, steht

auch die Anlage eines Vena-cava-Schirms als therapeutische Alternative zur Verfügung. Bei Patienten, die mit antiangiogenen Substanzen wie Bevacizumab behandelt werden, ist besonders auf die Entwicklung von Thrombosen zu achten, wenngleich noch offen ist, ob und in welchem Ausmass das Risiko erhöht ist.

3.10 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. Die Schweizerische Krebsliga (www.krebsliga.ch) und die Deutsche Hirntumorhilfe e.V. (www.hirntumorhilfe.de) haben mehrere Anlaufstellen eingerichtet, die für Patienten und Angehörige zugänglich sind. Psychoonkologische Unterstützung kann am UniversitätsSpital Zürich (Tel. 044 255 97 00, Psychiatrische Poliklinik und Konsiliarpsychiatrie), in der Psychoonkologischen Praxis der Zürcher Krebsliga (Tel. 044 388 55 00) oder bei niedergelassenen Psychoonkologen organisiert werden. Die spitalexterne Onkologiepflege steht für die häusliche Betreuung zur Verfügung. Sie unterstützt und entlastet die Betreuung zu Hause organisatorisch und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung der Patienten in vertrauter Umgebung. Für die palliativmedizinische Betreuung steht das interdisziplinäre Kompetenzzentrum Palliative Care am UniversitätsSpital Zürich zur Verfügung (Anmeldungen: Dr. Stefan Obrist, Klinik für Radioonkologie, Tel. 044 255 35 35, Fax 044 255 41 27).

3.11 Nachsorge

Nachsorgeart und -frequenz werden detaillierter unter den einzelnen Tumorentitäten erwähnt (Kapitel 4). Bei Kindern, die mit multimodaler Therapie behandelt wurden, sind in der Nachsorge folgende Parameter zu beachten: Wachstums- und Pubertätsstörungen, hypothalamisch-hypophysäre Funktionen, Schilddrüsenfunktion, Fertilität, gutartige und bösartige Schilddrüsenknoten, Zweitneoplasien, reduzierte Knochendichte, kognitive, emotionale und soziale Entwicklung. Folgende Laborkontrollen werden auch bei Er-

wachsenen, die mit Strahlentherapie oder kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden, einmal jährlich empfohlen: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Morgencortisol oder ACTH-Test, Elektrolyte, Thyreotropin (TSH), freies Thyroxin (fT4), freies Testosteron beim Mann bzw. Östradiol bei der Frau. Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) kann als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten (Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva) und u.a. Vigilanzstörungen und epileptische Anfälle auslösen. Auf klinische Zeichen eines Diabetes insipidus ist zu achten, wenn ein Tumor im Bereich des dritten Ventrikels bestrahlt wurde.

3.12 Fahrtauglichkeit

In der Schweiz gibt es Richtlinien für die Fahrtauglichkeit bei Epilepsie (Krämer et al. 2006). Eine Erst- oder Wiederzulassung als Motorfahrzeuglenker bedingt «eine dem Einzelfall angepasste periodische fachneurologische Beurteilung sowie Überprüfung der Fahrtauglichkeit». Generell ist die Fahrtauglichkeit mit Zurückhaltung zu beurteilen. Eine Erst- oder Wiederzulassung als Motorfahrzeuglenker kann in der Regel erfolgen, wenn eine Anfallsfreiheit, mit oder ohne Antiepileptika, von einem Jahr besteht und die EEG-Befunde mit der Fahrtauglichkeit kompatibel sind. Eine Verlängerung dieser Frist ist u.a. bei Anfällen unter einer progressiven ZNS-Läsion notwendig. Spezielle Richtlinien für Patienten mit Hirntumoren gibt es in der Schweiz nicht. Es bietet sich vor Erteilen der Fahrtauglichkeit an, zusätzlich zur epileptologischen Beurteilung eine neuropsychologische Evaluation in Erwägung zu ziehen. Nach dem Absetzen von Antiepileptika besteht für die ersten drei Monate danach keine Fahrtauglichkeit.

Für das Fahren von Lastwagen und Taxis gelten besondere Bestimmungen. Eine Erst- oder Wiederzulassung «ist bei einer einmal manifest gewesenen Epilepsie nur möglich, wenn eine 5-jährige Anfallsfreiheit ohne Medikation besteht. Bei einem einmaligen Anfall ist eine Karenzfrist von 2 Jahren einzuhalten». Die Berufskategorie der Bus-, Tram- und Bahnführer unterliegt der Verordnung des UVEK (Departement für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation). In diesen Richtlinien wird erwähnt, dass intrazerebrale Tumoren, ob benigne oder maligne, mit fokalen Ausfällen assoziiert sind oder zu epileptischen Anfällen führen können und deshalb eine Fahrtauglichkeit besteht.

3.13 Rehabilitation

Schon während der tumorspezifischen Therapie eines Hirntumors ist die Indikation zu einer Rehabilitation zu prüfen. Art und Ausmass der Rehabilitationsmassnahmen hängen nicht nur vom neurologischen Zustand, sondern auch von Alter und Lebenssituation des Patienten und dem zu erwartenden biologischen Verhalten des Tumors ab. Je nach Rehabilitationsbedürftigkeit kommt eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an die Primärbehandlung in Frage. Dabei stehen Massnahmen im Vordergrund, die auf die Verbesserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite abzielen. Der Sozialdienst am UniversitätsSpital Zürich klärt bereits nach Diagnosestellung in Abstimmung mit dem behandelnden Team den geeigneten Therapieort ab, nimmt mit der Krankenkasse Kontakt auf und plant den Aufenthalt. Grundsätzlich sollte darauf geachtet werden, dass die tumorspezifische Therapie nicht durch eine Rehabilitationsbehandlung verzögert wird, solange diese nicht zwingend indiziert ist.

3.14 Palliative Therapie

In fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung treten spezifische Tumorthérapien in den Hintergrund. An ihrer Stelle ist eine kompetente palliativmedizinische Betreuung erforderlich. Grundlegend ist dabei der Einsatz von Antiemetika, Kortikosteroiden und Antikonvulsiva. In der Endphase der Erkrankung, insbesondere bei zunehmendem Hirndruck, ist die Gabe von Opiaten indiziert, regelmässig und in ausreichender Dosierung. Begleitend kann auch der Einsatz von Sedativa notwendig werden. Ein parenteraler Flüssigkeitsersatz ist meist nicht nötig, wenn der Patient nicht mehr schlucken kann. Eine häufige Mundpflege und ein Mundspray mit Wasser können das subjektive Durstgefühl meist genügend lindern. Gleichwertig neben den Massnahmen der Symptomkontrolle steht die intensive psychosoziale Unterstützung sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen. Dazu gehören die Organisation der häuslichen Versorgung (via Onko-Spitem), die Hilfsmittelversorgung (via Spitem) oder das Einbinden palliativmedizinisch spezialisierter Institutionen. Seit dem 1.1.2008 steht unter der Nummer 0844 000 800 für den Kanton Zürich rund um die Uhr eine Helpline zur Verfügung. In komplexen palliativen Situationen bei Erwachsenen und Kindern erfolgt eine kompetente Beratung und es werden Hilfestellungen organisiert. Weitere Informationen finden sich unter: www.palliative.ch, Schweizerische Gesellschaft für Palliative Medizin, Pflege und Begleitung, www.pallnetz.ch, Palliative Care Netzwerk.

3.15 Pädiatrische Patienten

Patienten unter 16 Jahren mit einer malignen Erkrankung sollten in einem Pädiatrisch-Onkologischen Zentrum behandelt werden, in Zürich an der Universitäts-Kinderklinik (Leiter der Neuroonkologie: Prof. Dr. Michael Grotzer, Leitender Arzt, Neuroonkologie, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich, Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch). Dort wird den altersentsprechend unterschiedlichen Bedürfnissen von Kindern und Jugendlichen mit psychosozialer Betreuung, Kindergarten/Schule, Rehabilitation, Kinder-Spitex, Palliative Care u.a. Rechnung getragen. Zudem bestehen Betreuungsprogramme für Eltern und Geschwister.

4 Spezielle Therapieempfehlungen

4.1 Primäre Hirntumoren

4.1.1 Tumoren des neuroepithelialen Gewebes

4.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO-Grad I (überwiegend Kindesalter)

Aufgrund der Lokalisation werden die hemisphärischen und zerebellären niedrigmalignen Gliome von den niedrigmalignen Gliomen der Sehbahn (supratentorielle Mittellinie) abgegrenzt. Als neue Variante wurde 2007 das pilomyxoide Astrozytom, WHO-Grad II, eingeführt, das meist im Bereich des Hypothalamus und des Chiasma opticum liegt und eine etwas ungünstigere Prognose hat.

4.1.1.1.1 Hemisphärische und zerebelläre niedrigmaligne Gliome

Diagnostik: MRI des Schädels. Bei Kindern und Jugendlichen mit Astrozytom sollte eine Neurofibromatose Typ I als Grunderkrankung in Betracht gezogen werden. Bei 60–80% der pilozytischen Astrozytome findet sich eine onkogene Aberration von BRAF (Pfister et al. 2008). Deren Seltenheit bei diffusen astrozytären Tumoren des Grads II hilft bei der Differentialdiagnose zwischen pilozytischen und niedriggradigen, diffusen Astrozytomen. Demgegenüber treten Mutationen des Isozitatdehydrogenase-(IDH)-1-Gens, die meist immunhistochemisch nachweisbar sind, bei Grad I-Tumoren nicht auf.

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

Strahlentherapie: Auch bei makroskopisch inkompletter Resektion wird initial keine Strahlentherapie durchgeführt. Sie ist erst indiziert, wenn ein progredienter, inoperabler Tumorrest nachzuweisen ist und zunehmende neurologische Defizite bestehen. Bestrahlt wird mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50–54 Gy.

Systemtherapie: Sie ist nur bei Kindern systematisch untersucht und bei Erwachsenen im Allgemeinen nicht indiziert. Bei Kindern mit nicht resektablen progredienten Tumoren wird abhängig vom Alter entsprechend dem SIOP-LGG 2004-Protokoll therapiert (siehe unter 5.). Bei Tuberöse-Sklerose-Patienten mit subependymalen Riesenzellastrozytomen wurde der mTOR (mammalian target of rapamycin)-Hemmstoff Everolimus aufgrund wachstumshemmender Wirkungen in den USA zugelassen (Krüger et al. 2010).

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

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

Es sollte abgeklärt werden, ob eine Neurofibromatose Typ I vorliegt.

Operation: Sie ist nur in folgenden Fällen angezeigt: 1. bei raumfordernder Wirkung des Tumors, 2. wenn ein einseitiger Tumor das Chiasma zu infiltrieren droht, 3. wenn die Funktion des betroffenen Auges hochgradig eingeschränkt ist, 4. wenn ein ausgeprägter Exophthalmus besteht oder 5. wenn eine Hornhautkomplikation droht oder bereits eingetreten ist. Wenn im Zusammenhang mit einer Konformationsbestrahlung exophytische Tumorkomponenten entfernt werden können, wird auch eine operative Therapie angestrebt. In Einzelfällen ist die offene Biopsie zur Diagnosesicherung indiziert.

Strahlen- und Systemtherapie: Ist der Tumor progredient, wird er bei Kindern über 8 Jahren entsprechend der SIOP-LGG 2004-Studie in Konformationstechnik mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt. Bei Vorliegen einer Neurofibromatose Typ I ist unabhängig vom Alter die Indikation zu einer primären Chemotherapie des Glioms zu prüfen. Bei Kindern unter 8 Jahren erfolgt eine primäre auf Vincristin und Carboplatin basierende Chemotherapie. In der Regel ist therapeutische Zurückhaltung angezeigt. Es sollten aber regelmässig augenärztliche und neuroradiologische Kontrollen erfolgen.

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

Diagnostik: MRI des Schädels. Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Neurofibromatose Typ I als Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (s. o.). Etwa 80% dieser Tumoren zeigen eine IDH-Mutation. Dies hilft bei der Abgrenzung zu pilozytischen Astrozytomen und anderen Tumoren.

Operation: Sie ist je nach Lokalisation und Ausdehnung in Form einer mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung oder einer Serienbiopsie indiziert. Auch nach kompletter Resektion sind Rezidive die Regel. Sie können ggf. erneut operiert werden. Insbesondere bei diesen Tumoren sind die intraoperative Bildgebung (Ultraschall, MRI) und das Neuromonitoring von grosser Bedeutung. Neben dem funktionellen Monitoring der motorischen und sensorischen Zentren (motorisch evozierte Potenziale, sensibel evozierte Potenziale) kann auch eine Operation in Lokalanästhesie (Wachoperation) zum Sprachmonitoring indiziert sein.

Strahlentherapie: Ratsam ist eine individuelle Indikationsstellung bei makroskopisch inkompletter Resektion. Bei bis auf epileptische Anfälle asymptomatischen Patienten unter 40 Jahren ist Zurückhaltung geboten. Eine Indikation zur Strahlentherapie besteht bei inoperablem Rezidiv, insbesondere bei älteren Patienten. Als Standard gelten 28 x 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy, wengleich zwei randomisierte Studien keinen Vorteil einer Dosierung

oberhalb 45 Gy zeigten (Karim et al. 1996, Shaw et al. 2002). Diese niedrigere Dosis 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, Van den Bent et al. 2005).

Systemtherapie: Sie ist indiziert, wenn operative und strahlentherapeutische Optionen fehlen, z.B. bei sehr ausgedehnten Tumoren im Sinne einer Gliomatosis cerebri sowie bei progredienten Tumoren nach der Strahlentherapie. Ausserhalb kontrollierter Studien finden Temozolomid (8.5.1) und zunehmend seltener das PCV-Protokoll (8.5.2) Anwendung. Eine Subgruppe, die noch nicht molekular charakterisiert ist, scheint in der RTOG-Studie 9402 von der PCV-Therapie zusätzlich zur Strahlentherapie zu profitieren (Shaw et al. 2012). Die Rolle der Chemotherapie bei Oligodendrogliomen wird unter 4.1.1.7 besprochen. Primäre Chemotherapie mit Temozolomid (75mg/m², 21/28 Tage) ist einer primären Radiotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben leicht unterlegen (statistisch nicht signifikant), kann aber bei grosser Tumorausdehnung einer Radiotherapie vorgezogen werden, wenn die Ausdehnung des Strahlenfeldes mittelfristig kognitive Veränderungen erwarten lässt (Baumert et al. 2013). Es wird routinemässig die Bestimmung des 1p/19q-Status empfohlen. Im Falle einer Ko-Deletion wird die Temozolomid-Therapie (Schema 5/28) in der Regel einer Bestrahlung vorgezogen.

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRI-Kontrollen unmittelbar postoperativ, im ersten Jahr 3-monatlich, danach individuell. Die Verlauf-MRI sollten jeweils in einem langfristigen Intervall miteinander verglichen werden, um eine Progression zu erfassen.

Studien: Für rezidivierende niedriggradige Gliome ist am UniversitätsSpital Zürich die AVAREC-Studie (EORTC 26091) offen, die Temozolomid in konventioneller Dosierung mit der Kombination aus Temozolomid und Bevacizumab vergleicht.

In der SIOP-LGG 2004-Studie erhalten Kinder von 8–16 Jahren ohne Neurofibromatose Typ I bei nicht resektabler Tumorprogression eine Strahlentherapie der Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/ Woche bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy, bei Rezidiv oder weiterer Tumorprogression eine auf Vincristin und Carboplatin basierende Chemotherapie. Kinder unter 8 Jahren und Kinder mit Neurofibromatose Typ I erhalten primär eine Chemotherapie.

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

Diagnostik: MRI des Schädels. Die Untersuchung auf 1p/19q-Kodeletion,

MGMT-Promoter-Methylierung und IDH-Mutation liefert wesentliche prognostische Information: Liegen die genannten Veränderungen vor, ist dies prognostisch günstig (Wick et al. 2009, Weller et al. 2012a).

Operation: Sie ist je nach Lokalisation und Ausdehnung in Form einer mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung oder einer Serienbiopsie indiziert. Auch bei Rezidiven im Verlauf der Erkrankung kann eine erneute Operation neurologische Defizite mindern und günstige Voraussetzungen für die weiterführenden Therapien schaffen.

Strahlentherapie: Sie ist eine Standardtherapie ausserhalb klinischer Studien und wird mit einem Sicherheitssaum von 2 cm angepasst an die anatomischen Barrieren, mit 30–33 x 1,8–2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 59,4–60 Gy vorgenommen, unter Begrenzung der Dosis auf 54 Gy an kritischen Strukturen, z. B. Hirnstamm und Sehbahn. Die Bestrahlung erfolgt 3D-CT- oder IMRI- (intensitätsmodulierte Radiotherapie) geplant mit einer adäquaten Immobilisierung (Maske) und daran angepassten Lagerungssicherheitssäumen. Die Zielvolumendefinition orientiert sich am präoperativen MRI sowie der postoperativen Bildgebung.

In seltenen Ausnahmen kann im Rezidivfall für kleine (<3 cm), radiologisch begrenzte Läsionen eine erneute, hypofraktionierte, stereotaktische Radiotherapie in Betracht gezogen werden.

Systemtherapie: In der NOA-04-Studie war bei den anaplastischen Astrozytomen die primäre Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV, gefolgt von Radiotherapie bei Tumorprogression, vergleichbar mit einer Therapie in der umgekehrten Reihenfolge, Radiotherapie gefolgt von Chemotherapie bei Tumorprogression (Wick et al. 2009). Der Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid (Stupp et al. 2005) bei anaplastischen Astrozytomen ist nicht gesichert. Sinnvoll ist sie vor allem bei biopsierten oder teilresezierten Patienten, bei denen die Bildgebung ein Glioblastom vermuten lässt.

Bei Rezidiv-Gliomen ergab sich bei chemotherapie-naiven Patienten kein Unterschied zwischen PCV-Chemotherapie und Temozolomid. Der Vergleich von konventioneller Temozolomid-Dosierung und Dosisintensivierung ergab Hinweise auf eine Überlegenheit der konventionellen Dosierung (Brada et al. 2010), sodass die Standarddosierung von 200 mg/m² an 5 von 28 Tagen ausserhalb klinischer Studien bei chemotherapie-naiven Patienten zu bevorzugen ist.

Wirksamkeit wird auch für Bevacizumab-haltige Protokolle nahegelegt (Desjardins et al. 2008). Am UniversitätsSpital Zürich wird in dieser Konstellation die Monotherapie mit Bevacizumab in der Regel bevorzugt (Chamberlain und Johnston 2009, Seystahl et al. 2012).

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRI-Kontrollen postoperativ innerhalb von max. 72 h, dann alle 3 Monate über 1 Jahr, alle 4 Monate im zweiten Jahr, danach 4–6-monatlich sowie sofort bei neuen Symptomen.

Studien: Der Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid wird aktuell in der CATNON-Studie (EORTC26053) untersucht. Patienten mit WHO-Grad III-Gliomen ohne 1p/19q-Kodeletion werden entweder mit alleiniger Standard-Radiotherapie (33 x 1,8 Gy) behandelt oder mit einer von 3 Varianten von Radiochemotherapie mit Temozolomid: 1. gleichzeitige Chemo-Strahlentherapie (TMZ/RT), 2. Bestrahlung gefolgt von bis zu 12 Zyklen Temozolomid, oder 3. gleichzeitige Chemo-Strahlentherapie und adjuvante Chemotherapie (TMZ/RT → TMZ).

Für die Patienten mit anaplastischen Gliomen mit 1p/19q-Kodeletion, deren Prognose deutlich günstiger ist, ist die CODEL-Studie (NCCTG N0577) vorgesehen, die folgende Therapieoptionen prüfen sollte: alleinige Strahlentherapie versus alleinige Temozolomid-Chemotherapie (wie NOA-04-Studie) versus kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid. Aufgrund der kürzlich publizierten Langzeitergebnisse der adjuvanten Chemotherapie-Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 (Van den Bent et al. 2013, Cairncross et al. 2013), welche einen Überlebensvorteil mit adjuvanter Chemotherapie in der 1p/19q-kodeletierten Subgruppe gezeigt haben, wurde diese Studie suspendiert. Entsprechende Anpassungen im Studiendesign werden gegenwärtig diskutiert.

Für rezidivierende anaplastische Gliome ist am UniversitätsSpital Zürich die TAVAREC-Studie (EORTC 26091) offen, die Temozolomid in konventioneller Dosierung mit der Kombination aus Temozolomid und Bevacizumab vergleicht.

4.1.1.4 Glioblastome WHO-Grad IV

Diagnostik: MRI des Schädels. IDH-Mutationen und MGMT-Promotermethylierung sind prognostisch günstig, der MGMT-Status ist zudem prädiktiv (Hegi et al. 2005, Weller et al. 2009) und wird bei älteren Patienten aufgrund der NOA-08-Studie und des Nordic Brain Tumor Trial (Malmström et al. 2012) auch ausserhalb klinischer Studien bestimmt (Weller et al. 2012).

Operation: Sie erfolgt mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Das Ausmass der Resektion gilt als günstiger prognostischer Faktor, wenngleich lediglich eine kleine randomisierte Studie zum Vergleich von Biopsie und Operation bei älteren Patienten vorliegt (Vuorinen et al. 2003). Mittels Fluoreszenzmarkierung lässt sich eine höhere Rate kompletter Resektionen erreichen. Dies führt zu einer höheren Rate von Progressionsfreiheit nach 6 Monaten (Stummer et al. 2006, 2008), was sich allerdings nicht in einer Verlängerung der Überlebenszeit ausgewirkt hat (die Studie wurde vor TMZ/RT → TMZ-Standard durchgeführt). Um das Resektionsausmass zu objektivieren, wird früh postoperativ, innerhalb von 24–48 Stunden (max. 72 Stunden) ein MRI angefertigt.

Auch im Rezidiv ist unter bestimmten Umständen – junger Patient, Intervall zur ersten Resektion mehr als 1 Jahr, guter KPS, gut zugänglicher und grosser

Tumor, hohe Wahrscheinlichkeit rascher Rückbildung neurologischer Defizite – eine erneute Operation indiziert.

Strahlentherapie: Die Strahlentherapie ist ein Grundpfeiler in der Therapie von Glioblastomen (Laperriere et al. 2002, Keime-Guibert et al. 2007). Die Patienten werden meist bis zu einer Enddosis von 60 Gy in 2 Gy Einzeldosis über rund 6 Wochen therapiert. Höhere Dosen haben keinen Überlebensvorteil gezeigt und führen zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen. Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, mit ausgeprägten neurologischen Defiziten oder in fortgeschrittenen Alter (>65–70 Jahre) können bei gleichem Zielvolumen hypofraktionierte Konzepte, z.B. 40 Gy in 15 Fraktionen, in Betracht gezogen werden (Roa et al. 2004). Der Nordic Brain Tumor Trial verglich konventionell fraktionierte Strahlentherapie (s.o.) mit hypofraktionierter Strahlentherapie (10×3,4 Gy) und Temozolomid in konventioneller Dosis bei 342 Patienten mit Glioblastom >60 Jahre. Die medianen Überlebenszeiten waren 6, 7,5 und 8,3 Monate (Malmström et al. 2012). In der NOA-08-Studie (Methusalem), die bei älteren Patienten (>65 Jahre) mit anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen die Strahlentherapie versus Temozolomid in der Primärtherapie verglich, wurde die Nichtunterlegenheit der Chemotherapie nachgewiesen (Wick et al. 2012). Eine hypofraktionierte Strahlentherapie, z.B. mit 4 x 5 Gy, kommt auch bei einzelnen Patienten als Rezidivtherapie in Betracht.

Systemtherapie: Bei der Primärtherapie des Glioblastoms ist die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Temozolomid zusätzlich zur Strahlentherapie belegt (Stupp et al. 2005, 2009) (→ 8.5.1). Das mediane Überleben wurde von 12,1 auf 14,6 Monate erhöht, die 2-Jahresüberlebensrate stieg von 10% auf 27%. Die primäre Chemotherapie mit Temozolomid während oder nach der Strahlentherapie sollte beim Glioblastom vor allem erwogen werden, wenn es sich um jüngere Patienten (unter 65–70 Jahre) und Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne wesentliche neurologische Defizite handelt (Karnofsky-Index >70 %). Bei stabiler Tumorsituation oder bei fehlendem Tumornachweis in der Bildgebung wird in der Primärtherapie Temozolomid nach 6 Zyklen beendet. Bei weiterhin nachweisbarem Resttumor kann eine Fortführung der Chemotherapie auf individueller Basis in Betracht gezogen werden. Allerdings hat eine Therapieintensivierung wie in der RTOG0525-NCCTG-EORTC Intergroup Studie untersucht, keinen Überlebensvorteil gezeigt. Die Standard-Dosierung (TMZ 150–200 mg/m²/d x 5 Tage alle 4 Wochen) war der intensivierten Dosierung (75 mg/m² x 21 Tage alle 4 Wochen) nicht unterlegen. Ebenso war der Krankheitsverlauf von europäischen Patienten, die lediglich 6 Zyklen TMZ erhalten hatten, vergleichbar mit demjenigen amerikanischer Patienten mit meist bis zu 12 Zyklen TMZ (Stupp, persönliche Kommunikation).

Bei **älteren** Patienten wird in Abhängigkeit vom MGMT-Status behandelt, entweder mit alleiniger Strahlentherapie (keine MGMT-Promoter-Methylierung

→ 40 Gy in 15 Fraktionen) oder mit TMZ 5/28 (methylierter MGMT-Promoter) (Wick et al 2012, Malmström et al. 2012). Ob diese Patienten von der Kombination RT/TMZ → TMZ gegenüber primärer TMZ-Therapie mit der Strahlentherapie als Option im Rezidiv bezüglich Lebensqualität und Überleben profitieren, bleibt offen.

Die Therapiemöglichkeiten im **Rezidiv** sind beschränkt und hängen von der Art der Vortherapie, von der Dauer des therapiefreien Intervalls und vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Nitrosoharnstoffe, erneut Temozolomid und Bevacizumab (unter Berücksichtigung der derzeit auf die Schweiz begrenzten Zulassung) sind konkurrierende Therapiestrategien, die ausserhalb klinischer Studien eingesetzt werden.

Unter den Nitrosoharnstoffpräparaten liegen für BCNU (Carmustin) und CCNU (Lomustin), die beide in der CH nicht mehr im Handel sind, die umfangreichsten Daten zur Wirksamkeit vor. Für Carmustin besteht jedoch ein relevantes kumulatives Risiko für Lungenfibrosen, das nach den vergleichenden Analysen der DÖG- und NOA-01-Studien bei ACNU (in der CH nicht kommerzialisiert) und auch bei CCNU (Lomustin) im Rezidiv vermutlich geringer ist (Schmidt et al. 2006). Insbesondere Lomustin (CCNU) hat als Kontrollarm von randomisierten Studien mit neueren experimentellen Substanzen in den letzten Jahren seine wenn auch begrenzte Wirksamkeit bestätigt (Wick et al. 2010, Batchelor et al. 2013). Wir setzen im Rezidiv unter den Nitrosoharnstoffen in der Regel CCNU oral ein, meist mit einer Startdosis von ca. 90 mg/m² und Dosisescalation bis 110 mg/m² bei guter Verträglichkeit. Da das Produkt nur in Kapseln à 40 mg im Handel ist, beginnen die meisten Patienten mit einer Startdosis von 160 mg (= 4 Kps). Temozolomid ist am UniversitätsSpital Zürich das Medikament der ersten Wahl bei Progression nach einem therapiefreien Intervall von >4–6 Monaten. Viele erfolgversprechende Daten zu Temozolomid im Rezidiv stammen jedoch aus einer Zeit, in der die Patienten nicht mit Temozolomid vorbehandelt wurden. Dies gilt für die Zulassungsstudie aus dem Jahr 2000 (Yung et al. 2000) sowie auch für die guten Erfahrungen mit dosisintensiviertem Temozolomid im wöchentlich alternierenden Schema (Wick et al. 2007). Relevant für die aktuelle Situation sind Ergebnisse bei Patienten, die in der Primärtherapie bereits Temozolomid erhalten haben und bei Progression oder Rezidiv auf ein dosisintensiviertes Regime umgestellt werden. Hier werden verschiedene Regime eingesetzt. Die besten Ergebnisse liegen bisher mit dem kontinuierlichen Schema (RESCUE-Studie, 50 mg/m²) vor (Perry et al. 2010a). Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2013 zeigt für die Gabe im dreiwöchigen Rhythmus, mit einer Woche Pause (21/28), nur ein enttäuschendes progressionsfreies Überleben von 11% nach 6 Monaten (Norden et al. 2013). Die Ergebnisse der DIRECTOR-Studie, die dieses Regime mit dem wöchentlichen alternierenden Schema verglich, stehen

aus. Eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2010 legt nahe, dass Temozolomid bei Temozolomid-naiven Patienten in konventioneller Dosierung (5/28) möglicherweise sogar wirksamer ist als ein dosisintensiviertes Schema (21/28) (Brada et al. 2010). Zusammengefasst wird am UniversitätsSpital Zürich bei Patienten, die bisher noch kein Temozolomid erhalten haben, im Rezidiv die konventionelle Dosierung (5/28) favorisiert. Patienten, die Temozolomid bereits in der Primärtherapie erhalten haben, werden bisher bevorzugt mit einem dosisintensivierten Schema behandelt. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist möglicherweise die kontinuierliche Gabe (50 mg/m² pro Tag) am wirksamsten. Bevacizumab, ein Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF, wird allein oder in Kombination mit Zytostatika, vor allem Irinotecan, eingesetzt (Friedman et al. 2009, Kreisl et al. 2009). Bevacizumab führt bei etwa 30–40% der Patienten zu einem objektiven radiologischen Ansprechen, definiert als Rückgang der Kontrastmittelaufnahme um mindestens 50%. Bevacizumab ist in der Regel die Therapie der ersten Wahl im Rezidiv bei Patienten mit grossen, während oder nach Strahlentherapie rasch progredienten Tumoren, meist bei älteren Patienten mit Tumoren ohne MGMT-Promoter-Methylierung. Eine etwaige Steroid-Therapie kann nach Avastin-Gabe häufig rasch ausgeschlichen werden, die grosse Mehrzahl der Patienten unter Avastin braucht keine oder eine reduzierte Dosis von Dexamethason. Eine Überlebensverlängerung konnte mit Bevacizumab bisher nicht nachgewiesen werden, bzw. es wurden bis heute keine entsprechenden Studien durchgeführt. In den USA und der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, erfolgte die Zulassung für die Bevacizumab-Monotherapie in dieser Indikation. Am UniversitätsSpital Zürich wird Bevacizumab beim Glioblastomrezidiv als Monotherapie (10 mg/kg KG alle 14 Tage) eingesetzt. Da unter Bevacizumab vereinzelt eine Opticusneuropathie mit uni- oder bilateralem Visusverlust beobachtet wurde (Chamberlain et al. 2010), sollte bereits bei ersten klinischen Hinweisen eine Abklärung der Sehfunktion bzw. Sehbahn erfolgen.

Für die lokale Chemotherapie mit BCNU (Gliadel[®], in der CH nicht zugelassen) 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 in mehreren europäischen Ländern erteilt. Der Nachweis der Wirksamkeit 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 Tumorprogression, wohl aber auf die Überlebenszeit haben sollte, es sei denn, die Methodik der Bestimmung der Progression sei unzuverlässig.

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRI-Kontrollen postoperativ innerhalb von max. 72 h, dann alle drei Monate sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien: In der EORTC-NCIC-Studie 26062-22061 wird bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) die alleinige hypofraktionierte Strahlentherapie mit hypofraktionierte Strahlentherapie plus Temozolomid verglichen. Am UniversitätsSpital Zürich für diese Patientengruppe eine randomisierte Studie der alleinigen hypofraktionierte Strahlentherapie (Roa et al. 2004) versus Strahlentherapie plus Bevacizumab angeboten (ARTE). Für Patienten ohne Progression nach Abschluss der Radiochemotherapie werden die Vakzinierungsstudie gegen die spezifische EGFRvIII-Mutation (ACT IV) oder die TTF-Studie angeboten (s.u.). In der Rezidivsituation nach Standardtherapie ist eine Behandlung im Rahmen der EORTC 26101-Studie möglich. Hier erhalten Patienten eine Therapie mit Lomustin, Bevacizumab oder eine Kombination beider Substanzen. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen orientiert sich weitgehend an der entsprechenden Behandlung von Erwachsenen und findet innerhalb der HIT-HGG-2007Studie statt.

4.1.1.5 Hirnstammgliome

Hirnstammgliome treten typischerweise im Kindersalter auf. Aufgrund ihrer Lokalisation ist ein substanzielles operatives Debulking nicht möglich. Auf eine histologische Sicherung der Diagnose kann im Kindesalter bei typischer Bildgebung verzichtet werden. Bei Erwachsenen ist die Bildgebung alleine nicht geeignet, die Diagnose zu sichern. Differentialdiagnostisch kommen Multiple Sklerose, Sarkoidose oder infektiöse Prozesse in Frage. Bei unsicherer Diagnose kann eine offene oder stereotaktische Biopsie in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Die lokale Strahlentherapie (54–60 Gy) führt häufig zu einer vorübergehenden Besserung der neurologischen Symptomatik. Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist nicht durch Studien gesichert. In Analogie zu supratentoriellen Gliomen kann bei Hirnstammgliomen, die nach Strahlentherapie progredient sind, mit Temozolomid, einem Nitrosoharnstoff oder Bevacizumab behandelt werden.

4.1.1.6 Gliomatosis cerebri (diffuser Gliombefall von mindestens drei Hirnlappen mit oder ohne fokale Anaplasie)

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

Operation: Sie erfolgt zur Sicherung der Diagnose mit einer offenen oder stereotaktischen Biopsie. Bei deutlich raumforderndem Charakter des Tumors kann eine Teilresektion angestrebt werden.

Strahlen- oder Chemotherapie: Es wurde nicht systematisch untersucht, ob es besser ist, ein grosses Volumen oder das Gesamthirn zu bestrahlen. Standard sind bisher 5 x 1,8 Gy/Woche bis zu einer Gesamt-Dosis von 45–54

Gy, eventuell mit einer lokalisierten Dosiserhöhung bis 59,4 Gy im Bereich kontrastmittel-aufnehmender Läsionen. Als Alternative kommt eine Chemotherapie in Betracht, z. B. nach dem PCV-Schema (Herrlinger et al. 2002a) oder mit Temozolomid (Sanson et al. 2004). Das Phase-II-Protokoll der NOA prüfte die Kombination aus Procarbazin und CCNU als Primärtherapie und sah die Strahlentherapie bei Progression vor. Diese Kombination erwies sich in dieser Studie nach dem primären Studienziel als wirksam: bei weniger als der Hälfte der Patienten war nach 8 Monaten Therapieversagen festzustellen (Glas et al. 2011). Die Kombinationstherapie wird am UniversitätsSpital Zürich als Standard angesehen.

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

Diagnostik: MRI des Schädels. Die Bedeutung molekularer Marker für die prognostische Einschätzung und Therapieentscheidungen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Die 1p/19q-Kodeletion ist vermutlich mit einer besseren Prognose assoziiert, wenn die Patienten mit einer über die Operation hinausgehenden Therapie wie Strahlentherapie oder Chemotherapie behandelt werden (Weller et al. 2007, Hartmann et al. 2011). Bei der Therapieentscheidung helfen derzeit weder der 1p/19q-Status noch der MGMT-Status noch der IDH-Status weiter.

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

Strahlentherapie: Die Indikationsstellung entspricht den Überlegungen zu den diffusen Astrozytomen (4.1.1.2), mit dem Unterschied, dass die primäre Chemotherapie als gleichwertig anzusehen ist.

Systemtherapie: Temozolomid (8.5.1) oder PCV-Protokoll (8.5.2) sind bei behandlungsbedürftigen Tumoren (s. o.) wirksam (Hoang-Xuan et al. 2004). Die Chemotherapie ist insbesondere bei inoperablen, bereits bestrahlten Tumoren indiziert. Die RTOG-Studie 9402 legt nahe, dass die Kombination von RT und PCV bei Patienten, die die ersten beiden Jahre nach Diagnose überleben, die Prognose verbessert (Shaw et al. 2012).

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRI-Kontrollen postoperativ innerhalb von max. 72 Stunden, nach 3, 6 und 12 Monaten, dann individuell.

Studien: Für rezidivierende niedriggradige Gliome bietet das UniversitätsSpital Zürich die Teilnahme an der TAVAREC-Studie (EORTC 26091) an, die Temozolomid in konventioneller Dosierung mit der Kombination aus Temozolomid und Bevacizumab vergleicht.

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

Diagnostik: MRI des Schädels. 1p/19q-Kodeletion, MGMT-Promotor-Methylierung und IDH-Mutation definieren eine Subgruppe von Patienten mit besserer Prognose (Wick et al. 2009).

Operation: Angestrebt wird die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung. Kommt es zum Rezidiv, so ist oft auch eine erneute Operation sinnvoll.

Strahlentherapie: Es gelten die Ausführungen für anaplastische Astrozytome, mit dem Unterschied, dass bei den oligodendroglialen Tumoren oft als Alternative zur Strahlentherapie die alleinige Chemotherapie mit Nitrosoharnstoff-basierten Protokollen oder Temozolomid eingesetzt wird (Wick et al. 2009).

Systemtherapie: Die beiden Chemotherapie-Regime PCV und Temozolomid sind nach Auswertung der NOA-04-Daten gleich wirksam, während Temozolomid das günstigere Toxizitätsprofil aufweist und deshalb zu bevorzugen ist (Wick et al. 2009). Bei Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion verlängert die Kombination von RT und PCV gegenüber alleiniger RT die Überlebenszeit (Van den Bent et al. 2012, Cairncross et al. 2012). Aufgrund der Toxizität des PCV-Schemas (Myelosuppression, periphere Neuropathie) wird am UniversitätsSpital Zürich alternativ eine Temozolomid-basierte Radiochemotherapie (RT/TMZ=>TMZ) angeboten, wenn eine 1p/19q-Kodeletion vorliegt. Die Patienten werden über die entsprechende Datenlage aufgeklärt.

Nachsorge: Sie erfolgt mit MRI-Kontrollen postoperativ innerhalb von max. 72 h, dann alle 3 Monate über 1 Jahr, alle 4 Monate im zweiten Jahr, danach etwa halbjährlich sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien: Siehe 4.1.1.3

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

Diagnostik: MRI der Neuroachse, Liquoruntersuchung.

Operation: Ziel ist die mikrochirurgisch komplette Tumorentfernung, auch mit dem Ziel den häufig vorhandenen okklusiven Hydrozephalus zu beheben. Bei postoperativem Resttumor muss eine erneute Operation erwogen werden.

Strahlentherapie: Die postoperative Bestrahlung galt früher als Standard, wird aber bei makroskopischer Komplettresektion von Grad II-Tumoren zunehmend in Frage gestellt. Sie wird bei inkompletter Resektion von Grad II-Tumoren sowie bei Grad III-Tumoren im Alter von über 3 Jahren empfohlen. Bei fehlendem Nachweis einer Liquoraussaat erfolgt die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/Woche mit einer Dosis bis 54 Gy bei Grad II-Tumoren und bis 59,4 Gy bei anaplastischen Tumoren. Bei infratentoriellem oder supratentoriellem anaplastischem Ependymom mit Liquorzellaussaat wird bei Erwachsenen zunächst die Neuroachse mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von

36 Gy bestrahlt. Anschliessend wird die erweiterte Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 59,4 Gy, bei intratentoriellem Tumorsitz bis 54 Gy, bei spinalen Tumoren bis 45 Gy aufgesättigt. Die Bestrahlungsplanung erfolgt 3D-CT-geplant mit adäquater Immobilisierung und einem Sicherheitsabstand. 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.

Systemtherapie: Bei erwachsenen Patienten mit Ependymomen kann bei Fehlen operativer und strahlentherapeutischer Optionen ein Therapieversuch mit Zytostatika unternommen werden. In Frage kommen Temozolomid, eine Nitrosoharnstoff- oder eine Platin-haltige Chemotherapie. Auch Bevacizumab kann wirksam sein (Green et al. 2009). Die Ergebnisse sind insgesamt unbefriedigend.

Nachsorge: Zur Nachsorge dienen MRI-Kontrollen des Schädels unmittelbar postoperativ, nach 3, 6 und 12 Monaten, dann individuell. Spinale MRI-Kontrollen erfolgen bei unauffälligem initialem MRI und regelrechtem Liquorbefund nur bei entsprechender spinaler klinischer Symptomatik.

Studien: Kinder und Jugendliche mit Ependymomen der WHO-Grade II und III werden innerhalb der HIT-2000-Interim-Register-Studie behandelt. Bei 4–21-jährigen Patienten ohne Metastasen und ohne Resttumor soll durch eine postoperative hyperfraktionierte Strahlenbehandlung (68 Gy erweiterte Tumorregion) eine Dosisintensivierung stattfinden, bei gleichzeitiger Schonung von Normalgewebe. Patienten mit Ependymomen des WHO-Grads III erhalten anschliessend eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Carboplatin und Etoposid. Kinder unter 4 Jahren erhalten postoperativ eine mind. 20 Wochen dauernde Chemotherapie und anschliessend eine Bestrahlung vorzugsweise mit Protonen im Bereich der erweiterten Tumorregion (54 Gy).

4.1.1.10 Tumoren des Plexus choroideus (Kindes- und Jugendalter)

Plexuspapillom WHO-Grad I

Die Therapie entspricht den Prinzipien bei pilozytischen Astrozytomen (4.1.1.1). Als neue malignere Variante wurde das atypische Plexuspapillom WHO-Grad II eingeführt (Louis et al. 2007, 8.1.).

Plexuskarzinom 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. Ein internationales Protokoll der Société

Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) in Kooperation mit der Pediatric Oncology Group (POG) ist aktiviert (CPT-SIOP-2000).

4.1.1.11 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 (4.1.1.1).

Gangliogliom WHO-Grad I/II: Behandelt wird wie beim pilozytischen Astrozytom (WHO-Grad I) oder anderen niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) (4.1.1.1, 4.1.1.2)

Gangliogliom WHO-Grad III: Therapie wie bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III (4.1.1.3).

4.1.1.12 Pinealistumoren

Die Diagnostik beinhaltet MRI der Neuroachse und Liquoruntersuchung.

Pineozytom WHO-Grad II

Die Operation erfolgt mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumoresektion. Auch bei subtotaler Resektion ist zunächst eine abwartende Haltung vertretbar. Bei okklusivem Hydrozephalus kann eine endoskopische Ventrikulostomie durchgeführt werden. Bei symptomatischem Rezidiv ist eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit Sicherheitsaum mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4–54 Gy angezeigt.

Pineoblastom WHO Grad IV, Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung WHO Grad II oder III, papillärer Tumor der Pinealisregion (unklare Dignität)

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 x 1,8 Gy/Woche bis 36 Gy und anschliessend durch Bestrahlung der Tumorregion mit zusätzlich 5 x 1,8 Gy/Woche bis 19,8 Gy (Gesamtdosis 55,8 Gy).

Systemtherapie: Kontrollierte Studien liegen nur für Kinder und Jugendliche vor (HIT-2000-Interim-Register). Cisplatin-haltige Schemata sind vermutlich bei Erwachsenen begrenzt wirksam und sollten individuell eingesetzt werden, vor allem bei Rezidiv oder Progression nach Strahlentherapie (Galani et al. 1997). Bei dieser Indikation kann auch das HIT-REZ-05-Protokoll angewandt werden, das nach Induktion mit Carboplatin/Etoposid oder Temozolomid eine Hochdosis-Chemotherapie mit Thiotepa/Carboplatin/Etoposid oder Temozolo-

mid/Thiotepa inklusive autologer Stammzelltransplantation und eine anschließende Erhaltungstherapie mittels Etoposid/Trofosamid oder Temozolomid vorsieht.

Studien: Bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Pinealoblastom bis zum 21. Lebensjahr sollte die Therapie innerhalb des HIT-2000-InterimRegisters erfolgen. Für Patienten im Alter von 4–21 Jahren ohne Metastasen erfolgt postoperativ eine hyperfraktionierte kraniospinale Bestrahlung (68 Gy Tumorgebiet, 72 Gy Resttumor, 36 Gy spinal; wöchentlich VCR), gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie mit 8 Blöcken Cisplatin, CCNU, VCR. Bei Patienten im Alter von 4–21 Jahren mit Metastasen erfolgt postoperativ eine 20 Wochen dauernde Kombinationschemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat, Carboplatin, Vincristin, inklusive Methotrexat intraventrikulär), gefolgt von einer hyperfraktionierten Bestrahlung (40 Gy kraniospinal, 68 Gy Tumorgebiet, 72 Gy Resttumor) und einer anschließenden Erhaltungstherapie mit 4 Blöcken Cisplatin, CCNU, Vincristin. Bei Kindern unter 4 Jahren erfolgt eine prolongierte postoperative Chemotherapie inklusive Methotrexat intraventrikulär und 2 Hochdosis-Chemotherapien (Carboplatin, Etoposid, Thiotepa, Cyclophosphamid) mit autologer Stammzellreinfusion. Eine Strahlentherapie kommt nur dann zum Einsatz, wenn keine komplette Remission erreicht wird. Bei Erwachsenen kann die Therapie in Anlehnung an die HIT-2000-Studie oder HIT-REZ-05 für primitive neuroektodermale Tumoren oder eine Hochdosis-Therapie erfolgen (Gururangan et al. 2003).

4.1.1.13 Embryonale Tumoren

Medulloblastom WHO-Grad IV (infratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren: PNET), andere PNET (Kinder-, Jugend- und frühes Erwachsenenalter)

Diagnostik: Sie beinhaltet kraniospinale MRI und Liquoruntersuchung. Wenn keine präoperative Liquoruntersuchung durchgeführt wurde, sollte eine solche durch Lumbalpunktion ab dem 15. postoperativen Tag nachgeholt werden. Zukünftig wird vermutlich die immunhistochemische Untersuchung um den Nachweis einer Aktivierung des Sonic Hedgehog-Signalwegs erweitert, weil für diese Subgruppe der Patienten mit Medulloblastom neue Pharmaka zur Verfügung stehen (Northcott et al. 2012, Rudin et al. 2009).

Operation: Sie dient dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Bei Rezidiven ist eine erneute Operation zu erwägen. Wenn durch die Tumorsektion ein Verschluss des 4. Ventrikels nicht behoben werden kann, kann eine endoskopische Ventrikulostomie durchgeführt werden.

Strahlentherapie: Bei Erwachsenen erfolgt eine Behandlung der Neuroachse mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 36 Gy, anschließend eine Bestrahlung der Tumoregion mit zusätzlich 5 x 1,8 Gy/Woche bis 18 Gy (Gesamtdosis 54 Gy) oder entsprechendem Boost auf spinale Absiedlungen (Gesamtdosis 50–54 Gy).

Bei Kindern erfolgt die multimodale Behandlung entsprechend dem HIT-2000-Protokoll (siehe unten). Bei inoperablem solitärem Rezidiv kann eine stereotaktische Radiotherapie in Erwägung gezogen werden.

Systemtherapie: Die Rolle der Chemotherapie ist bei Erwachsenen nicht durch randomisierte Studien belegt. Eine grössere Fallserie legt nahe, dass eine Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Patienten mit T3b-T4 und M1-4 Erkrankung oder postoperativem Resttumor Vorteile bringt (Brandes et al. 2007). Chemotherapie-Schemata wie eine Kombination mit Cisplatin, Etoposid und Cyclophosphamid oder analog dem HIT-2000-Protokoll mit CCNU, Cisplatin und Vincristin bei makroskopisch subtotaler Tumorresektion oder Tumorzell-aussaat im Liquor werden häufig empfohlen. Der Einsatz der Chemotherapie vor der Bestrahlung erlaubt eine bessere Toleranz, weniger hämatologische Nebenwirkungen und höhere Dosisintensität.

Die Wahl der Chemotherapie im Rezidiv oder bei Tumorprogress richtet sich nach der Dauer des therapiefreien Intervalls und den initial eingesetzten Zytostatika. Temozolomide wurde in kleineren Serien als Salvage-Therapie angewandt (Herrlinger et al. 2005). Bei Erwachsenen mit einem Rezidiv kann eine Hochdosistherapie mit Stammzellretransfusion in kurativer Absicht geprüft werden (Gururangan et al 2008, Gill et al 2008).

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis 21 Jahre sollte im Rahmen der HIT-2000-Interim-Register-Studie erfolgen. Bei Kindern über 4 Jahren ohne Metastasen erfolgt postoperativ eine konventionelle Bestrahlung (23,4 Gy (resp. 35.2 Gy bei Large Cell/ Anaplastic MB) kraniospinal, 54 Gy hintere Schädelgrube) gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie mit 8 Therapie-Blöcken Cisplatin, CCNU, Vincristin. Bei Kindern unter 4 Jahren erfolgt eine prolongierte postoperative Chemotherapie inklusive Methotrexat intraventriculär. Bei Medulloblastomen in kompletter Remission wird auf eine Strahlentherapie verzichtet. Bei Resttumor kommt ab dem Alter von 18 Monaten zusätzlich eine lokale konformale Bestrahlung (54 Gy Tumorregion) zur Anwendung.

Nachsorge: Hierzu dienen MRI-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, dann alle 6 Monate über 2 Jahre, danach jährlich. Liquorkontrollen erfolgen bei klinischen Symptomen (radikulären Beschwerden) oder positivem MRI-Befund. Bei initial positiver Liquorzytologie werden Kontrollen durchgeführt, bis bei zwei Punktionen im Abstand von 3 Monaten keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Bei kurativ behandelten Erwachsenen sollte einmal jährlich zusätzlich die neuroendokrine Achse geprüft werden, bei Kindern alle 6 Monate (3.11).

Studien: Die deutsche NOA-07-Studie für erwachsene Medulloblastompatienten untersucht zusätzlich zur Strahlentherapie die Chemotherapie in Analogie zu Protokollen der pädiatrischen Neuro-Onkologie mit Cisplatin, CCNU und Vincristin (Kapitel 5). Eine in Frankreich initiierte Europäische Multicenterstu-

die (MEVITEM, www.clinicaltrials.gov NCT#01601184) vergleicht TMZ mit TMZ in Kombination mit dem Smoothened-Inhibitor Vismodegib bei Erwachsenen mit rezidiviertem Medulloblastom.

Bei fortgeschrittener Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (Metastasierung mit Tumorzellnachweis im Liquor oder bildgebendem Nachweis von Metastasen) werden innovative chemotherapeutische Ansätze und eine hyperfraktionierte Strahlentherapie untersucht (HIT-2000-Interim-Register). Bei Kindern und Jugendlichen kommt bei Tumorprogression oder Rezidiv die HIT-REZ-05-Studie zur Anwendung. Dabei wird geprüft, ob eine sequentielle Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzell-Reinfusion eine Verbesserung der Prognose bewirkt.

4.1.1.14 Ästhesioneuroblastom (Olfaktorisches Neuroblastom)

Es handelt sich primär um einen extrakraniellen Tumor. Indiziert sind die Resektion über einen transkraniellen oder transsphenoidalen Zugangsweg, soweit wie möglich, und eine anschließende Strahlentherapie der Tumorregion mit 50–70 Gy. Auch eine präoperative Cisplatin-haltige Chemotherapie nach Biopsie hat eine gewisse, wenn auch beschränkte Wirkung. Sarkom-ähnliche Chemotherapie-Schemata kommen ebenfalls zum Einsatz. Das gilt auch für die Chemotherapie bei Progression oder im Rezidiv, wenn Resektion und Strahlentherapie bereits erfolgt sind (Kim et al. 2004, McElroy et al. 1998, Polin et al. 1998).

4.1.2 Tumoren von Hirnnerven und paraspinalen Nerven

4.1.2.1 Vestibularisschwannom (=«Akustikusneurinom») WHO-Grad I (mittleres Erwachsenenalter)

Vestibularisschwannome gehen von den Schwannzellen des Nervus vestibularis, meistens der Pars superior, aus. Sie haben eine jährliche Inzidenz von 0,6 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner. Bilaterale Vestibularisschwannome sind pathognomonisch für die Neurofibromatose Typ II.

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

Operation: Angestrebt wird die Tumorkomplettextirpation unter elektrophysiologischem Monitoring (AEP, EMG). Bei sporadischen Vestibularisschwannomen gelingt eine vollständige Resektion in 99%, Tumoren bei Neurofibromatose Typ II lassen sich in 80–90% komplett resezierieren. 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 in bis zu 35% der Fälle. 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 durch eine funktionsgenerierende Operation (Facialis-Facialis- oder Hypoglossus-Facialis-Anastomose) eine Teilfunktion wiederhergestellt werden. Alternativ stehen kosmetische Operationsverfahren zur Verfügung. Bei beidseitiger Anakusis kann eine Teilwiederherstellung der verlorenen Hörfunktion mittels einer akustischen Hirnstammprothese erreicht werden.

Strahlentherapie: Bei Vestibularisschwannomen bei älteren Patienten kommen als Alternative zur mikrochirurgischen Exstirpation primär die Radiochirurgie (Durchmesser <2 cm) oder die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie in Betracht. Fraktionierte Konformationsbestrahlungen (5x 1,8 Gy/Woche bis 50,4–54 Gy) bei grösseren Tumoren sollen in einem höheren Prozentsatz zu einem Erhalt des Hörvermögens (Andrews et al. 2001) beitragen. Die fraktionierte Bestrahlung kommt auch bei grösseren Schwannomen (bis 4 cm) in Betracht. Alterationen des N. facialis oder des N. trigeminus durch die Radiotherapie sind selten (2–3.5%) (Combs et al. 2005). Bei im Vordergrund stehenden Schwindel- und Gleichgewichtsbeschwerden und vor allem bei drohender relevanter Hirnstammkompression ist die chirurgische Therapie der Strahlentherapie überlegen. Die Strahlentherapie kann bei Vestibularisschwannomen im Rahmen der Neurofibromatose Typ II aufgrund der zu erwartenden Rezidivtumoren eine Weiterbehandlung erschweren.

Systemtherapie: Sie ist meist nicht indiziert. Bei inoperablen Tumoren und drohendem Hörverlust kann ein Therapieversuch mit Bevacizumab in Betracht gezogen werden (Plotkin et al. 2009). Bei Patienten mit Vestibularisschwannomen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ II konnte in einigen Fällen ein Ansprechen auf eine Behandlung mit Lapatinib beobachtet werden (Karajannis et al. Neuro Oncol 2012).

4.1.2.2 Andere Hirnnerventumoren

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

4.1.2.3 Tumoren spinaler und peripherer Nerven

Tumoren peripherer Nerven sind zumeist gutartige Geschwulste des WHO-Grads I. Histologisch können Neurofibrome und Schwannome unterschieden werden. Periphere Nerventumoren treten sporadisch auf oder können mit einer Neurofibromatose Typ I (eher Neurofibrome) und Typ II (eher Neurinome) oder einer Schwannomatose 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 der Nervenplexus und 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 Tumoren, erfordern aber aufgrund ihrer ungünstigen Prognose radikale interdisziplinäre Therapieansätze.

Diagnostik: MRI und Sonografie, Elektromyografie, Elektroneurografie, bei MPNST Ganzkörper-PET-CT.

Operation: Totalexstirpation symptomatischer und/oder 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: Sie ist nur bei MPNST indiziert (Wong et al. 1998).

Systemtherapie: Der Stellenwert einer Chemotherapie wurde nicht systematisch untersucht. Beim MPNST finden in Analogie zu Weichteilsarkomen Kombinationen aus Alkylanzien/Anthrazyklinen (z.B. Doxorubicin/Ifosfamid) bzw. Taxanen und Purinnukleotidanaloga (z.B. Docetaxel/Gemcitabin) Verwendung (Grobmyer et al. 2008). Zu erwarten ist ein allenfalls marginales Ansprechen. Für den Einsatz neuerer Substanzen (Antikörper, ‚Small Molecules‘) zur gezielten Blockade molekularer Signalwege gibt es bisher ausserhalb von Studien keine ausreichende Grundlage.

4.1.3 Tumoren der Meningen

4.1.3.1 Meningeom WHO-Grad I (höheres Erwachsenenalter)

Diagnostik: MRI, ggf. ergänzend CT. Es existieren zahlreiche histologische Varianten ohne prognostische Bedeutung. Bei geplantem Therapieversuch mit Somatostatin-Rezeptor-Agonisten bzw. Somatostatin-basierten Radioisotopen (s.u.) sollte der Nachweis der Rezeptor-Expression mittels Immunhistochemie im Tumor sowie mittels PET angestrebt werden. Für diesen Zweck steht seit Anfang 2011 der PET-Tracer ^{68}Ga Gallium-DOTATATE zur Verfügung. Ein routinemässiger Einsatz des PET bei Patienten mit Grad II- und III-Tumoren erfolgt nicht, sondern muss im Einzelfall erwogen werden.

Operation: Ziel ist eine komplette (kurative) Resektion inklusive Implantationsbasis. Im Bereich grosser venöser Sinus (Sinus sagittalis superior) ist dies

nicht immer möglich. Das Resektionsausmass wird mit dem Simpson-Grad angegeben (siehe Tabelle unter 8.4). Bei Optikuscheidenmeningeomen, bei Meningeomen der Schädelbasis, insbesondere mit Infiltration des Sinus cavernosus ist die Gefahr der Visusverschlechterung oder von Störungen der Okulomotorik oft erheblich, sodass eine vollständige Entfernung nicht angestrebt wird.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung der Tumorregion kann bei Resttumor oder progredientem Rezidiv mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4–54 Gy erfolgen. Bei der Bestrahlung hängt der Sicherheitssaum von der Tumorlokalisation und dem Immobilisierungssystem ab. Bei Patienten mit einem Optikuscheidenmeningeom, die mittels einer Stereotaxiemaske mit bite block immobilisiert sind, beträgt der Sicherheitssaum 2–3 mm, hingegen muss z. B. bei diffusen Konvexitätsmeningeomen und einer konventionellen Technik ein Sicherheitssaum von 1–2 cm einberechnet werden. Bei Optikuscheiden-, Sinus cavernosus- sowie inoperablen Schädelbasismeningeomen ist primär eine fraktionierte Radiotherapie mit hoher Präzision (Stereotaxie, IMRI) angezeigt, alternativ die Protonentherapie. Für lokalisierte kleine (bis 3 cm) Meningeome, die nicht in Nachbarschaft zu kritischen Strukturen (z. B. Chiasma) liegen, kann in Einzelfällen eine stereotaktische Einzelbestrahlung in Betracht kommen.

Systemtherapie: Sie ist nicht etabliert und sollte in der Regel nur in Erwägung gezogen werden, wenn die chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind. Positive Daten einer medikamentösen Therapie von Meningeomrezidiven mit dem Somatostatin-Rezeptor-Agonisten Octreotid (Sandostatin LAR®) wurden in einer umfangreicheren Phase II-Studie nicht bestätigt (Johnson et al. 2011), sodass am UniversitätsSpital Zürich individuelle Therapieversuche mit diesem Ansatz in der Regel nicht mehr angeboten werden. Bei Progression nach Bestrahlung kann eine Therapie mit Hydroxyharnstoff (Hydrea®) versucht werden (ca. 20 mg/kg/Tag, verteilt auf 2 Dosen als Dauertherapie über 1–2 Jahre) (Marosi et al. 2008), bei insgesamt jedoch geringen Ansprechraten. Ebenfalls weitgehend wirkungslos blieben Therapieversuche mit Mifipriston (RU486, Grunberg et al. 2006) und Interferon-alpha, alleine oder in Kombination mit Imatinib (Chamberlain und Glantz 2008; Reardon et al. 2012). Alternativ kann ein Behandlungsversuch mit Sunitinib (50 mg/Tag, Tag 1–28 eines 42 Tage-Zyklus) unternommen werden (Kaley et al. 2010). Möglicherweise sprechen einige Patienten auch auf eine Therapie mit Bevacizumab an (Lou et al. 2012).

Radioisotopentherapie: Als weitere experimentelle Möglichkeit kann eine Therapie mit Radioisotopen in Betracht gezogen werden, falls die Tumoren Somatostatinrezeptoren (SSTR2) exprimieren. Die Expression dieser Rezeptoren kann mittels ⁶⁸Gallium DOTATATE PET/CT ermittelt werden. Diese Untersuchung hat sich als eine Standardbildgebung beim Meningeom etabliert.

Im Jahr 2012 wurde am UniversitätsSpital Zürich zudem die ¹⁷⁷Lu-markierte-DOTATATE- Therapie eingeführt. Dies ist eine intravenös verabreichte Peptid-vermittelte Radioisotopentherapie. Sie ist ein Standardverfahren bei den SSTR2-positiven neuroendokrinen Tumoren. Aktuell werden erste Erfahrungen mit dieser Therapie an SSTR2-positiven Meningeomen evaluiert, bei Patienten, bei denen Optionen der Operation und externen Strahlentherapie nicht mehr zur Verfügung stehen.

Nachsorge: Zur Beurteilung der Radikalität des Eingriffs erfolgt postoperativ innerhalb von max. 72 h eine erste MRI-Untersuchung, dann eine weitere nach 6 Monaten, nach 1 Jahr, dann in 2-jährlichem Abstand, danach individuell in grösseren Intervallen. Bei Resttumor sollten jährliche Kontrollen über 5 Jahre, dann alle 2 Jahre erfolgen. Im Fall einer System- oder Radioisotopentherapie sollten aufgrund der unklaren Datenlage zunächst engmaschige Verlaufskontrollen mittels MRI erfolgen, um das Therapieansprechen beurteilen zu können. Ophthalmologische und endokrinologische Kontrollen sollten jährlich bei Patienten mit Tumoren der Sehbahn bzw. nach Operation oder Bestrahlung in dieser Region stattfinden.

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

Die Therapie gleicht dem Vorgehen beim Meningeom WHO-Grad I, aber die Nachsorge folgt den Empfehlungen für maligne Meningeome.

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

Operation: Sie wird mit dem Ziel der mikrochirurgisch kompletten Resektion vorgenommen. Bei infiltrierter Kalotte wird auch der befallene Knochen entfernt.

Strahlentherapie: Die adjuvante Strahlentherapie ist bei makroskopisch kompletter Resektion umstritten. Bei incompletter Resektion oder nach Rezidiv mit erneuter makroskopisch kompletter Resektion hat sich eine Dosis von 5 x 2 Gy/Woche bis 60 Gy (plus eventuell Boost von 10 Gy) – 64 Gy mit Sicherheitssaum (Meningen) bewährt, entsprechend den anatomischen Grenzen. Um anliegende kritische Strukturen zu schonen, wird die Strahlentherapie meistens mittels IMRI-Technik durchgeführt. Bei Schädelbasislokalisation kann eine Protonentherapie in Betracht gezogen werden (Hug et al. 2000a).

Systemtherapie: Sie ist nicht etabliert und sollte in der Regel nur in Erwägung gezogen werden, wenn die chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind. In Frage kommen Hydroxyharnstoff, welcher allerdings nur eine geringe Wirksamkeit zu haben scheint (Chamberlain 2012) oder z.B. Sarkomprotokolle bzw. Carboplatin/Etoposid. Zudem wurde über anekdotische Therapieerfolge mit Trabectedin (Yondelis®) berichtet (Preusser et al. 2012), sodass diese Substanz im Einzelfall eingesetzt werden

kann. Sandostatin-Rezeptor-Agonisten scheinen nur in seltenen Fällen zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs zu führen (Chamberlain et al. 2007; Johnson et al. 2011). Einige Patienten profitieren u.U. von einer Behandlung mit Bevacizumab (Nayak et al. 2012).

Radioisotopentherapie: Wie auch bei den Meningeomen des WHO-Grad I und II kann als weitere experimentelle Möglichkeit eine Therapie mit Radioisotopen in Betracht gezogen werden, falls die Tumoren Somatostatinrezeptoren (SSTR2) exprimieren (Details siehe unter 4.1.3.1) und Standardtherapien nicht mehr zur Verfügung stehen.

Studien: Die EORTC-Studie 22042-26042 untersucht die Rolle der adjuvanten Radiotherapie prospektiv, stratifiziert nach der Radikalität der Resektion (Simpsons Graduierung).

Nachsorge: Zur Beurteilung der Radikalität des Eingriffes erfolgt postoperativ innerhalb von max. 72 h eine erste MRI-Untersuchung, dann eine weitere nach 6 Monaten. In den ersten 2 Jahren postoperativ sollten MRI-Untersuchungen im halbjährlichen Abstand erfolgen, dann jährlich. Im Fall einer System- oder Radioisotopentherapie sollten aufgrund der unklaren Datenlage zunächst engmaschige Verlaufskontrollen mittels MRI erfolgen, um das Therapieansprechen beurteilen zu können.

4.1.4 Hämangioperizytome (WHO-Grad II und III)

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen entspricht weitgehend dem der Meningeome.

Diagnostik: MRI, ggf. ergänzend CT. Ein routinemässiges Staging bei fehlendem klinischem Anhalt für eine Manifestation des Tumors ausserhalb des ZNS ist nicht erforderlich. Mit einer Fernmetastastierung muss jedoch wesentlich häufiger als bei Meningeomen gerechnet werden. Zudem sind Lokalrezidive bedeutend häufiger als bei Meningeomen (Rutkowski et al. 2012).

Operation: Ziel ist eine komplette Resektion inklusive Implantationsbasis.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung der Tumorregion soll bei Grad II-Tumoren bei Resttumor oder progredientem Rezidiv erfolgen. Standardmässig erfolgt die adjuvante Strahlentherapie am UniversitätsSpital Zürich bei anaplastischen Hämangioperizytomen (WHO Grad III) gemäss den Vorgaben bei Meningeomen.

Systemtherapie: Wie auch bei den Meningeomen existieren keine Therapiestandards. Systemtherapeutische Behandlungsversuche sind daher nur angezeigt, wenn keine operativen und strahlentherapeutischen Optionen mehr bestehen. Es kann ein Behandlungsversuch mit den unter 4.1.3.3 genannten Präparaten unternommen werden. Die Kombination aus Temozolomid und Bevacizumab führte bei einigen Patienten mit Hämangioperizytomen zu einer

Verlangsamung des Tumorwachstums (Park et al. 2011). Einige der so behandelten Patienten hatten Tumoren, deren Ursprungslokalisation im Bereich der Meningen lag.

Nachsorge: Zur Beurteilung der Radikalität des Eingriffs erfolgt postoperativ innerhalb von max. 72 h eine erste MRI-Untersuchung, dann eine weitere nach 3 Monaten. In den ersten 2 Jahren postoperativ sollten MRI-Untersuchungen aufgrund der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit in 3–4-monatigen Abständen erfolgen, anschliessend können diese Abstände vergrössert werden.

4.1.5 Hämangioblastom

Operation: Sie hat die mikrochirurgisch komplette Resektion zum Ziel. Bei Teilresektion kann ein Rezidivtumor entstehen.

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

Systemtherapie: Bei Fehlen anderer Optionen ist ein Therapieversuch mit Bevacizumab sinnvoll (Riklin et al. 2012).

4.1.6 Lipom

Operation: Ein Eingriff ist bei symptomatischer Raumforderung angezeigt.

4.1.7 ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PCNSL) (mittleres bis höheres Erwachsenenalter bei immunkompetenten Patienten, im mittleren Erwachsenenalter bei Patienten mit Immunsuppression nach Transplantation oder Immundefekt, insbesondere HIV-Infektion)

Diagnostik: Routinelabor mit LDH, MRI des Schädels, Liquoruntersuchung mit Immunzytologie und ggf. Untersuchung auf Monoklonalität (Schwerketten-Rearrangement), HIV-Test sowie augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss von Infiltrationen des Glaskörpers oder der Uvea. Aus wenigen Parametern lässt sich ein aussagekräftiger prognostischer Score entwickeln (Ferreri et al. 2003): Alter über 60, Performance-Status über 1, erhöhte LDH, hohes Protein im Liquor und Tumormanifestationen in tiefgelegenen Hirnstrukturen sagen einen ungünstigen Verlauf voraus. Zum Ausschluss eines systemischen Lymphombefalls werden

PET/CT bzw. CT und Knochenmarkpunktion (Aspirat + Biopsie) empfohlen.

Operation: Im Gegensatz zur traditionellen Empfehlung, auf einen Versuch der Resektion zu verzichten und nur eine Biopsie vorzunehmen, legt die retrospektive Analyse der G-PCNSL-SG-1-Studie nahe, dass das Ausmass der Resektion ein prognostischer Faktor ist (Weller et al. 2012b). Bei Verdacht auf Lymphom muss vor dem Eingriff auf eine Kortikosteroid-Therapie verzichtet werden.

Strahlentherapie: Sie ist wirksam, führt aber nicht zu dauerhaften Remissionen. In der Primärtherapie verlängert sie das Gesamtüberleben weder nach Induktion einer Komplettremission durch MTX-haltige Chemotherapie als Konsolidierung noch bei Patienten ohne Komplettremission nach Chemotherapie (Thiel et al. 2010). In der zuletzt genannten Indikation ist sie jedoch eine Alternative zu einer Umstellung auf eine alternative, zweite Chemotherapie. In dieser Indikation erfolgt die Strahlentherapie meist in 2 Serien bis zu einer Enddosis von maximal 45 Gy mit 1,8–2 Gy Einzeldosis, wobei die Radiotherapie des Gehirns auf 24–36 Gy beschränkt bleiben sollte und in der 2. Serie ein Boost auf den Restbefall erfolgt. Nach kompletter Remission nach Chemotherapie kann auf die Radiotherapie verzichtet werden.

Wenn die Strahlentherapie im Rezidiv bei Patienten mit vorhergehendem Ansprechen auf Chemotherapie und therapiefreiem Intervall eingesetzt wird, erfolgt wenn möglich die gleiche Dosierung und Fraktionierung wie nach inkompletter Remission.

Schliesslich kann die Ganzhirnbestrahlung als primäre palliative Therapie bei Patienten eingesetzt werden, bei denen Kontraindikationen für die Chemotherapie bestehen. Hier erfolgt die Strahlentherapie ebenfalls in 2 Serien mit einer Bestrahlung des Gehirns (meist bis C2) bis zu einer Dosis von ca. 40 Gy und einem Boost auf den sichtbaren Tumor mit ausreichendem Randsaum (Enddosis 50–60 Gy, Einzeldosis 1,8–2 Gy).

Eine Liquorraumbestrahlung kann im Einzelfall bei einem Rezidiv mit Liquorraussaat in Betracht gezogen werden, wenn zuvor keine Strahlentherapie stattfand.

Systemtherapie: Nach den Ergebnissen der G-PCNSL-SG-1-Studie (Thiel et al. 2010) steht die Intensivierung der primären Chemotherapie im Vordergrund, während die Strahlentherapie eher im Rezidiv eingesetzt wird. Die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie ist den neueren Kombinations-Chemotherapieprotokollen vermutlich unterlegen (Pels et al. 2003, Illerhaus et al. 2006, Jürgens et al. 2010). In einer randomisierten Studie mit insuffizient dosierter MTX-Therapie, die in 3- statt in 2-wöchentlichen Abständen verabreicht wurde, schien die Monotherapie mit MTX der Kombination aus MTX und Ara-C unterlegen (Ferreri et al. 2009). In der G-PCNSL-SG-1-Studie ergab sich kein Anhalt, dass die Kombination von MTX und Ifosfamid der alleinigen MTX-Therapie überlegen ist (Thiel et al. 2010). Insbesondere bei jüngeren Patienten wird auch der

Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation evaluiert (Illerhaus et al. 2006, 2008). In Analogie zu anderen Lymphomkrankungen wird zusätzlich zur Chemotherapie inzwischen häufig Rituximab gegeben (Shah et al. 2007). Ausserhalb klinischer Studien erfolgt die Therapie am UniversitätsSpital Zürich derzeit bei jüngeren Patienten mit Hochdosis-MTX-Therapie in Kombination mit Ara-C und Rituximab (375 mg/m² an Tag 1 des Chemotherapiezyklus, siehe 8.5.6).

Bei Kontraindikationen für die HD-MTX-Therapie, insbesondere älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wird nach individueller Entscheidung z.B. mit TMZ (5/28) in Kombination mit Rituximab (375 mg/m² an Tag 1 des Chemotherapiezyklus) behandelt.

Bei Patienten mit AIDS sowie auch anderen Patienten, die für die primäre Chemotherapie nicht in Frage kommen (s.o.), kommt die primäre Strahlentherapie zum Einsatz. Bei der kleinen Untergruppe von AIDS-Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit CD4-positiven T-Zellen über 200/μl kann auch eine primäre Chemotherapie mit MTX, eventuell in Kombination mit Thiotepa und Procarbazin, oder eine Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid oder Topotecan erwogen werden (Herrlinger et al. 2000, Voloschin et al. 2008). Diese Protokolle kommen in Abhängigkeit von der Vortherapie auch bei Progression oder im Rezidiv zum Einsatz.

Studien: Eine aktuelle Phase II-Studie der International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) vergleicht alleinige Primärtherapie mit MTX und Ara-C mit der Zugabe von Rituximab und Thiotepa.

4.1.8 Keimzelltumoren des ZNS

(Grading nach WHO-Klassifikation der gonadalen Keimzelltumoren) (Kinder, Jugendliche, frühes Erwachsenenalter, 75% der Patienten sind <20 Jahre alt bei Diagnosestellung)

Diagnostik: MRI der Neuroachse, Liquorzytologie und Bestimmung von β -humanem Choriongonadotrophin (β -HCG) und α -Fetoprotein (AFP) im Liquor. Die Marker werden auch im Blut bestimmt. Wichtig ist deren Bestimmung vor der Operation, weil der Komplettresektion bei reinen Keimzelltumoren eine geringere Bedeutung zukommt als bei gemischten Keimzelltumoren und bei anderen Tumoren in dieser Region. Die Hauptlokalisation der Tumoren ist die Pinealisregion sowie die supraselläre Region. Bei 5–10% der Patienten findet sich ein Liquorbefall.

Therapie: Bei den reinen Germinomen (40–50%) ist die Resektion entbehrlich, weil mit alleiniger Strahlentherapie oder kombinierter Chemoradiotherapie hohe Heilungsraten erzielt werden (Bamberg et al. 1999, Jensen et al. 2010).

Bei den nicht-germinomatösen Keimzelltumoren (meist gemischtzellig) 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-II-Protokoll zur Behandlung intrakranieller Keimzelltumoren mit einer Strahlentherapie der Neuroachse oder kombinierter Radiochemotherapie.

4.1.9 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 mikrochirurgisch oder endoskopisch möglichst komplett unter Einschluss der Zystenwand reseziert werden.

4.1.10 Tumoren der Sellaregion

4.1.10.1 Hypophysenadenome (mittleres Erwachsenenalter)

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

Therapie bei Mikroadenom (unter 1 cm): Bei zufällig entdeckten, asymptomatischen Mikroadenomen ohne Hormonbildung oder Hypophysenfunktionsstörung kann mit der Operation zugewartet werden. Regelmässige endokrinologische und ophthalmologische Untersuchungen sowie jährliche MRI-Kontrollen sind notwendig. Bei endokrinologischen oder ophthalmologischen Störungen oder Grössenprogredienz ist eine Operation indiziert. Bei hormonaktiven Mikroadenomen ist die transsphenoidale Tumorsektion indiziert. Ausnahme ist ein Prolaktin bildendes Mikroadenom insbesondere bei Kinderwunsch. Hier ist primär eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten zu empfehlen. Dopaminagonisten werden langsam einschleichend gegeben, z. B. 2.5–15 mg/Tag Bromocriptin oder neuere, besser wirksame und verträglichere Präparate wie Cabergolin. Bei längerer Therapie mit Cabergolin muss auf die Entwicklung von Herzklappenfibrosen geachtet werden. Zur dauerhaften Tumorkontrolle kann

eine mehrjährige Therapie notwendig sein. Die Therapie bewirkt in der Regel eine Tumorverkleinerung, die nach 3-monatiger Behandlung MR-tomografisch überprüft wird. Falls es zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel kommt, kann ein Auslassversuch unter endokrinologischer Kontrolle versucht werden. Eine operative Indikation besteht nur bei Medikamentenunverträglichkeit oder Therapieversagen.

Operation: Sie erfolgt transsphenoidal mit dem Ziel der selektiven Adenomentfernung unter Schonung des normalen Hypophysengewebes. Eine Operationsindikation besteht nur bei Vorliegen von ACTH- oder GH-sezernierenden Mikroadenomen 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 je nach MRI-Befund bei Resttumor eine Reoperation zu erwägen, anderenfalls die stereotaktische Radiotherapie. Auch Somatostatinanaloga wie Octreotid (Sandostatin®) sollten bei fehlendem Ansprechen auf die neurochirurgische Behandlung evaluiert werden. 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): Bei Makroprolaktinomen ist die Dopamin-agonistische Therapie die Behandlungsmethode der ersten Wahl. Bei inadäquater Prolactin-Reduktion und bei allen anderen Makroadenomen erfolgt die Operation mit dem Ziel der selektiven Adenomentfernung unter Schonung des gesunden Hypophysengewebes. Mit der Anwendung der intraoperativen Kernspintomografie und mit endoskopischen, minimal invasiven Techniken kann eine höhere Radikalität erreicht werden. Etwa 95% der operativen Eingriffe erfolgen über einen transsphenoidalen minimal-invasiven Zugang, nur bei ca. 5% 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 Tumorregion in Konformationstechnik zu empfehlen. Dabei sollte der Sicherheitssaum an den Tumor und das Immobilisierungssystem angepasst werden. Die Dosis beträgt 5 x 1,8 Gy/Woche bis 45 Gy (Mikroadenom), bei weit nach suprasellär oder nach parasellär reichendem Adenom oder Makroadenom bis 50,4 Gy. Kleine Tumorreste distant vom optischen System können bildmorphologisch kontrolliert und bei Progredienz radiochirurgisch behandelt werden. Bei unvollständig entfernten GH-sezernierenden Adenomen erfolgt in der Regel die o.g. medikamentöse Therapie.

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 1 Jahr. Bildgebende Kontrollen erfolgen zunächst 3 Monate postoperativ und nach 1 Jahr. Nach vollständiger Tumorentfernung sind grössere, mehrjährige Kontrollintervalle ausreichend. Während der Schwangerschaft sind monatliche ophthalmologische Kontrollen erforderlich.

4.1.10.2 Kraniopharyngeom WHO Grad I (Kindes-, Jugend- und frühes Erwachsenenalter)

Diagnostik: MRI 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 schonenden mikrochirurgisch kompletten Tumorentfernung. Sie ist in einem hohen Prozentsatz kurativ. Bei Kindern ist ein Eingriff grundsätzlich indiziert, auch bei asymptomatischer Raumforderung. Eine perioperative hormonelle Substitutionstherapie ist in der Regel indiziert, die langfristige hormonelle Substitution richtet sich nach dem Funktionszustand der Hypophyse. Bei Erwachsenen ist bei asymptomatischer Raumforderung im Einzelfall auch eine abwartende Haltung mit regelmässigen ophthalmologischen, endokrinologischen und MRI-Kontrollen gerechtfertigt.

Strahlentherapie: Bei inoperablem symptomatischem Tumor, bei partieller Entfernung oder inoperablem Rezidiv kommt eine Bestrahlung der Tumoregion in Konformationstechnik oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRI) mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 50,4 Gy in Frage, bei Kindern vorzugsweise mit Protonen. Im Rahmen der Studie Kraniopharyngeom 2007 werden Kinder über 5 Jahre mit Resttumor in Behandlungsarm I (Bestrahlung unmittelbar postoperativ) und Behandlungsarm II (Bestrahlung erst bei >25% Grössenprogredienz des Tumorrests) randomisiert. 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.

Systemtherapie: Sie ist in der Regel nicht indiziert.

Nachsorge: Die Nachsorge erfolgt wie bei Makroadenomen der Hypophyse.

4.1.11 Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren

4.1.11.1 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 MRI und CT. Eine ausgedehnte, jedoch funktionserhaltende Tumorresektion 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 Chordomen von Bedeutung, da diese Tumoren gegenüber der Strahlentherapie ausgesprochen resistent sind. Mit der Anwendung von endoskopischen transsphenoidalen Techniken kann eine höhere Radikalität erreicht werden, eine transkranielle Tumorresektion ist nur in speziellen Fällen notwendig. Die Protonen-Radiotherapie hat sich als Strahlentherapie der Wahl etabliert. Die Indikation zur Bestrahlung besteht sowohl in der adjuvanten postoperativen Situation als auch wenn bei klinisch symptomatischer Raumforderung keine Reoperation möglich ist (Hug et al. 2000b). Die Protonentherapie ist am Paul Scherrer-Institut in Villigen (Kanton Aargau) verfügbar. Bei fehlender Verfügbarkeit der Protonentherapie kann eventuell mittels Shrinking-Field-Technik ausserhalb des Hirnstamms in der infiltrierten Schädelbasis mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 70 Gy in Konformationstechnik oder IMRI aufgesättigt werden.

Systemtherapie: Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist nicht belegt. In einer kleinen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem, EGFR-positivem Chordom konnte in einigen Fällen ein Ansprechen mit Lapatinib erreicht werden (Stacchiotti et al. 2013).

4.1.11.2 Paragangliom WHO Grad I (Chemodektom)

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

4.1.11.3 Karzinom, zum Beispiel Nasopharynx-Karzinom

Die Therapie erfolgt nach den für die Grunderkrankung geltenden Prinzipien, eventuell mit Operation und Strahlentherapie intrakranieller Tumoranteile.

4.2 Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren

Die Diagnostik stützt sich auf MRI und CT sowie Myelografie (selten) mit Liquoruntersuchung.

4.2.1 Intramedulläre Tumoren

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

4.2.2 Extramedulläre Tumoren

Meningeom, Hämangioblastom, Neurinom, spinales Chordom, Lipom

Die Therapieprinzipien bei 4.2.1 und 4.2.2 entsprechen denen der intrakraniellen Hirntumoren gleicher Histologie. Falls möglich, sollten diese Tumoren unter Erhaltung der neurologischen Funktion reseziert werden. Falls indiziert, erfolgt die Strahlentherapie mit 5 x 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 vorgenommen und nur bei Metastasierung eine Strahlentherapie des Liquorraumes. Bei den überwiegend lumbal lokalisierten myxopapillären Ependymomen (WHO-Grad I) kann bei kompletter Resektion postoperativ zugewartet werden. Bei incompletter 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 x 1,8 Gy/Woche bis maximal 54 Gy Zielvolumendosis). Nach 45 Gy wird die kraniokaudale Zielvolumenausdehnung im Myelon reduziert.

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

4.3 ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

4.3.1 Hirnmetastasen

4.3.1.1 Solitäre oder singuläre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor

Diagnostik: MRI des Schädels, ergänzend Anamnese (Nikotinabusus) und körperliche Untersuchung, einschliesslich Inspektion der Haut, rektale Untersuchung, Palpation der Hoden, gynäkologische Untersuchung, Palpation der Mammae, der peripheren Lymphknotenstationen. Differenzialblutbild, germinale Tumormarker (AFP, β -HCG), evt. Koloskopie und Mammografie, Ganzkörper-CT oder primär PET-CT.

Operation: Sie ist indiziert, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist (Patchell et al. 1990). Alternativ kommt eine Biopsie, eventuell in Lokalanästhesie in Betracht. Bei symptomatischer Raumforderung sollte nicht zu viel Zeit für umfangreiche Diagnostik verwendet 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 kann postoperativ optional mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy erfolgen. Bei Patienten mit mehreren günstigen Prognosefaktoren kann zusätzlich ein Boost im Tumorbett mit 3 x 3 Gy appliziert werden. In dieser Indikation verlängert die Strahlentherapie das hirnspezifische progressionsfreie Überleben, nicht jedoch die Gesamtüberlebenszeit (Patchell et al. 1998, Kocher et al. 2011). Ihr Einsatz ist deshalb aktuell individuell abzuwägen, alternativ kann eine lokale Bestrahlung erwogen werden.

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

Studien: Die EORTC-Studie 22952-26001 verglich keine Strahlentherapie versus Ganzhirnbestrahlung bei 1–3 Hirnmetastasen eines soliden Tumors nach Operation oder stereotaktischer Bestrahlung. Bestrahlte Patienten zeigten weniger häufig intrakranielle Rezidive und starben seltener an den Hirnmetastasen, aber es gab keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit oder auf das Gesamtüberleben (Kocher et al. 2011).

Nachsorge: Zur Beurteilung der Radikalität des Eingriffes erfolgt postoperativ innerhalb von max. 72 h eine erste MRI-Untersuchung, weitere Kontrollen alle 3 bis 6 Monate.

4.3.1.2 Solitäre oder singuläre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor

Diagnostik: MRI des Schädels, zur Entscheidung über das weitere Procedere Staging der Grunderkrankung.

Operation: Sie ist indiziert, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist, wenn weitere extrakranielle Tumormanifestationen fehlen oder die Grunderkrankung für mindestens 6 Monate beherrschbar erscheint und wenn kein strahlen- oder chemosensibler Tumor 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 kann postoperativ mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy erfolgen, bei günstigen Prognosefaktoren mit einem zusätzlichen Boost im Tumorbett von 3 x 3 Gy (Patchell et al. 1998, Aoyama et al. 2006). Bei inoperablem Tumor oder inkompletter Resektion ist ein lokaler Boost bis 45 Gy möglich (s.o., 4.3.1.1). 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 (s.o., 4.3.1.1) (Kocher et al. 2011).

Systemtherapie: Sie richtet sich nach der jeweiligen Tumorhistologie und der Art der systemischen Vorbehandlung. Neben der klassischen Chemotherapie gibt es erste Daten zur Wirksamkeit bei Hirnmetastasen für Hormontherapie bei hormonpositivem Mammakarzinom, für Tyrosinkinasehemmer gegen den EGFR bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom sowie Daten zur Sicherheit von Bevacizumab (Besse et al. 2010). Ein Drittel der Patientinnen mit HER2+-positiven Mammakarzinomen entwickelt nach Behandlung mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab Hirnmetastasen, vermutlich weil diese Tumoren präferenziell in das Gehirn metastasieren und dort durch die Bluthirnschranke vor der Wirkung von Trastuzumab geschützt sind. Die bisherigen Versuche, diese trotz Trastuzumab-Therapie aufgetretenen Hirnmetastasen z.B. mit dem EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib zu kontrollieren, waren eher enttäuschend, mit einer objektiven Ansprechrate von lediglich 6% (Lin et al. 2009). Die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin war mit einem etwas besseren Ansprechen assoziiert (Metro et al. 2011).

Studien: siehe 4.3.1.1.

4.3.1.3 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, bei bis zu 3 Metastasen, ein kontrolliertes systemisches Tumorgeschehen vorausgesetzt. Vorteile sind die fehlende Invasivität des Verfahrens und eine etwas geringere Morbidität. Nachteilig sind die Grössenbegrenzung von etwa 3 cm, die potentielle Ödementwicklung und der verzögerte Wirkungseintritt bei symptomatischen Metastasen sowie die fehlende histologische Sicherung (Andrews et al. 2004).

Strahlentherapie: Die Bestrahlung des Gesamthirns ist die am häufigsten eingesetzte Therapiemassnahme bei multiplen Hirnmetastasen. Sie erfolgt unabhängig von der Histologie, mit 10 x 3 Gy bis 30 Gy. Ebenso kann bei deutlich eingeschränkter Lebenserwartung zur Palliation ein verkürztes Schema mit 5 x 4 Gy gewählt werden. Wenn die Ganzhirnbestrahlung mit der Radiochirurgie kombiniert wird, verbessert sich gegenüber alleiniger Radiochirurgie die lokale Kontrolle deutlich, aber bereits nach 4 Monaten findet sich ein erhöhtes Risiko kognitiver Einschränkung (Chang et al. 2009).

Systemtherapie: Sie richtet sich nach den für den jeweiligen Tumor geltenden Empfehlungen (s.o.).

4.3.1.4 Prophylaktische ZNS-Bestrahlung (PCI)

Die Prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung bleibt umstritten, lediglich bei Patienten mit kleinzelligem Bronchuskarzinom (small-cell lung cancer, SCLC) wurde ein Überlebensvorteil bei Patienten mit Remission nach initialer Chemotherapie in einer randomisierten Studie nachgewiesen (Auperin et al. 1999, Slotman et al. 2007). Die Vorteile einer besseren Kontrolle der Erkrankung im ZNS sind dem Risiko einer kognitiven Verschlechterung Monate bis Jahre nach der Therapie gegenüberzustellen. Typische Fraktionierungs-Schemata der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung sind 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy oder 5 x 2.5 Gy/Woche bis 25 Gy. Für Hochrisiko-Patienten mit hochaggressiven Lymphomen und Leukämien wird im Rahmen klinischer Studien gelegentlich PCI empfohlen.

4.3.2 Spinale Metastasen

Diagnostik: Ratsam sind konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und MRI, alternativ CT. Die Indikation zu einer lumbalen Myelografie 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. Bei symptomatischen Patienten handelt es sich hierbei um einen Notfall. Die Operation ist indiziert, wenn sich der Patient in operationsfähigem Zustand befindet und akut aufgetretene neurologische Ausfälle bestehen. Eine relative Operationsindikation besteht bei unbekanntem Primärtumor, bei Metastasen eines wenig strahlen- oder chemosensiblen Tumors, oder wenn eine operative Stabilisierung notwendig ist. Die Operation mit einer möglichst ausgedehnten Resektion des Tumors in Kombination mit der Nachbestrahlung ist der alleinigen Bestrahlung bei Patienten mit akut eingetretene neurologischen Defizit deutlich überlegen (Patchell et al. 2005).

Strahlentherapie: Sie erfolgt primär oder postoperativ mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 oder 36 Gy oder 5 x 4 Gy bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten, bei Patienten mit lymphoproliferativer Erkrankung mit 5 x 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 x 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). Bei solitären ossären Metastasen kann in Einzelfällen auch eine lokale Bestrahlung bis 50 Gy mit 2 Gy Einzeldosis appliziert werden.

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

4.3.3 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.).

4.3.4 Meningeosis neoplastica

Diagnostik: MRI der Neuroachse, Liquoruntersuchung u.a. zum Nachweis von Tumorzellen. Oft sind mehrere Liquorpunktionen bis zum Nachweis von Tumorzellen notwendig. Als Verlaufsparemeter unter laufender Therapie sind der Nachweis von malignen Zellen, Protein und das Laktat im Liquor geeignet.

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 ventrikulären 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 HWK 2 sowie eine Bestrahlung symptomatischer spinaler Läsionen. Möglich ist auch eine Bestrahlung symptomatischer solider Tumormanifestationen, wenn keine systemische Therapie erfolgt. Zur Behandlung verwendet man 5 x 2 Gy/Woche bis 36–40 Gy oder 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy. Bei zusätzlichen symptomatischen soliden Hirnmetastasen sollte die Ganzhirnbestrahlung sofort beginnen (5 x 3 Gy/Woche; 30 Gy Gesamtdosis), unter zuvor begonnenem Kortisonschutz. Solide spinale Herde werden lokal bestrahlt.

Intraventriculäre oder intrathekale Chemotherapie: In Frage kommt die lokale Chemotherapie meist als Teil einer Radiochemotherapie nach dem Sandwich-Prinzip. Initial vor Strahlentherapie erhalten die Patienten 15 mg MTX lumbal oder 10 mg intraventriculär über Rickham-Reservoir oder Ommaya-Reservoir 2 x/Woche, insgesamt 4- bis 6-mal. Sechs Stunden nach MTX-Applikation erfolgt eine orale Folinsäure-Substitution mit 4 x 15 mg/Tag über 2 Tage, um das Risiko einer systemischen Myelosuppression zu minimieren. Alternativ oder zusätzlich zu MTX kann bei Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen 40–80 mg Ara-C lumbal oder 40 mg intraventriculär gegeben werden, bei soliden Tumoren 15 mg Thiotepa lumbal oder 10 mg intraventriculär (keine Zulassung in der Schweiz). Zudem steht eine Depotform von Ara-C (DepoCyte®) zur Verfügung, die nur in 14-tägigen Abständen appliziert werden muss und mit hohen Kosten verbunden ist. Trotz formeller Zulassung (in der CH) sowohl für lymphatische, hämatologische wie für solide Tumoren muss die Indikation für solide Tumoren kritisch gestellt werden, da eine Wirksamkeit von Ara-C vor allem bei nicht-hämatologischen Neoplasien wenig dokumentiert ist. Nach 2–3 Wochen folgt meist 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. Für Thiotepa sind bisher keine Höchstdosen bekannt, sodass bei prolongiert ansprechenden Tumoren eine Dauerbehandlung gerechtfertigt erscheint.

Die intraventriculäre Applikation der Zytostatika, mit Ausnahme des liposomalen Cytarabins (s.o.), 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

die Zirkulation des Liquors nicht gestört ist. Oft wird unter Berücksichtigung der Gesamtkonstellation eine systemische Chemotherapie, in Kombination mit einer Bestrahlung, vorgenommen und auf die intrathekale Therapie verzichtet. Bei HER2-positiven Karzinomen (Brust, Magen, Lunge) wird im Rahmen eines Pilotversuchs die Therapie mit intrathekalem Herceptin unter Messung der Herceptin-Konzentrationen im Liquor zur Evaluierung der Liquor-Halbwertszeit angeboten (Kontakt: Prof. Dr. Bernhard Pestalozzi, Klinik für Onkologie).

Die Erarbeitung eines individuellen Therapiekonzeptes erfolgt gemäss folgender Tabelle:

Manifestation	Solide Hirnmetastasen	Systemische Metastasen	Therapeutische Strategie
Solider Typ	nein	nein	(systemische Chemotherapie plus) fokale spinale Strahlentherapie
	ja	nein	(systemische Chemotherapie plus) Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Strahlentherapie)
	ja	ja	systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus fokale spinale Strahlentherapie)
Nicht-adhärenter Typ	nein	nein	intrathekale Chemotherapie
	ja	nein	intrathekale Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie)
	ja	ja	systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie)

5 Aktuelle Studien

ACT IV

Phase III study of rindopepimut/GM-CSF in patients with newly diagnosed glioblastoma

Prof. Dr. M. Weller, Prof. Dr. R. Stupp, PD Dr. P. Roth, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch
Status (30.9.2013): offen

ARTE

Avastin plus radiotherapy in elderly patients with glioblastoma (A R T E): A phase II, randomized, parallel-group, explorative, open labeled multi-center study of bevacizumab (Avastin®) in elderly subjects with newly diagnosed glioblastoma

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. G. Tabatabai, Klinik für Neurologie, Universitäts-Spital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch
Status (30.9.2013): offen

EORTC 26053-22054 (CATNON)

Phase III trial on concurrent and adjuvant temozolomide chemotherapy in non-1p/19q-deleted anaplastic glioma: the CATNON intergroup trial

Prof. Dr. R. Stupp, Klinik für Onkologie, Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, roger.stupp@usz.ch
Status (30.9.2013): offen

EORTC 26091

A randomized trial assessing the significance of Bevacizumab in recurrent grade II and grade III gliomas: the TAVAREC trial

Prof. Dr. M. Weller, Dr. C. Happold, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch
Status (30.9.2013): offen

EORTC 26101

Phase II trial exploring the sequence of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma

Prof. Dr. M. Weller, Dr. C. Happold, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00,

Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch

Status (30.9.2013): in Vorbereitung

NovoTTF-100A

Effect of NovoTTF-100A together with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM)

Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Prof. Dr. R. Stupp, Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch

Status (30.9.2013): offen

MEVITEM

Internationale, randomisierte, open-label Phase I/II-Studie von Vismodegib in Kombination mit Temozolomid oder Temozolomid allein bei erwachsenen Patienten mit Rezidiv-Medulloblastom mit Aktivierung des Sonic hedgehog pathway

Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Prof. Dr. R. Stupp, Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07, michael.weller@usz.ch

Status (30.9.2013): in Vorbereitung

HIT-2000-Interim-Register

Multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit einem intrakraniell lokalisierten Medulloblastom, CNS-PNET oder Ependymom

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich, Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch

Status (30.09.2013): in Vorbereitung

HIT-REZ 2005

Multizentrische, kooperative Therapieoptimierungsstudie und Phase II-Studie zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit therapieresistenten oder rezidierten primitiv neuroektodermalen Hirntumoren (Medulloblastome, supratentorielle PNETs) und Ependymomen

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): nicht offen in der Schweiz

HIT-HGG 2007

International cooperative phase II trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children >3 years and adolescents <18 years

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): offen

SIOP-CNS-GCT II

Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with intracranial germ cell tumours

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): in Vorbereitung

SIOP-LGG 2004 Interim Register

Multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit einem niedriggradigen Gliom

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): offen

CPT-SIOP-2000

Treatment of tumors of the choroid plexus epithelium. An intercontinental phase III chemotherapy study for patients with choroid plexus tumors

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): nicht offen in der Schweiz

Kraniopharyngeom 2007

Prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom

Prof. Dr. M. Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich,
Tel. 044 266 75 75, Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch
Status (30.9.2013): offen

6 Weiterführende Literatur

Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, Downes MB, Bednarz G, Corn BW, Werner-Wasik M, Rosenstock J, Curran WJ Jr. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1265-1278

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. 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* 2004;363:1665–1672

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484

Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Göbel U. Radiation therapy for intracranial germinoma: results from the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17:2585–2592

Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, Mason W, Mikkelsen T, Phuphanich S, Ashby LS, Degroot J, Gattamaneni R, Cher L, Rosenthal M, Payer F, Jürgensmeier JM, Jain RK, Sorensen AG, Xu J, Liu Q, van den Bent M. Phase III Randomized Trial Comparing the Efficacy of Cediranib As Monotherapy, and in Combination With Lomustine, Versus Lomustine Alone in Patients With Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 12. [Epub ahead of print]

Baumert BG, Mason WP, Ryan G, Bromberg JE, van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJB, Hassel MB, Rees J, Wick W, von Deimling W, Hartmann C, Kros JM, Hegi ME, Dif N, Lacombe DA, Gorlia T, Stupp R. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *J Clin Oncol* 2013;31:15_suppl: 2007

Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16:269-278

Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Rao Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:4601-4608

Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, Biscuola M, Blatt V, Crinò L, Ermani M; for GICNO. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155-1160

Brandes AA, Franceschi E, Tososni A, Blatt V, Ermani M. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer* 2007;110:2035-2041

Brandtsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, Van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology* 2008;9:453-461

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707-2714

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. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994;12:2013-2021

Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-343

Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer* 2008;113:2146-2151

Chamberlain MC, Raizer J, Schiff D, Sherman JH. Optic neuropathy in patients with glioblastoma receiving bevacizumab. *Neurology*. 2010;75:289-90

Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009;91:359–367

Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol* 2012;107:315-321

Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, Huber PE, Thilmann C, Debus J. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:75-81

Desjardins A, Reardon DA, Herndon II JE, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS, Vredenburgh JJ. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:7068-7073

Dresemann G, Weller M, Rosenthal M, Wedding U, Wagner W, Engel E, Heinrich B, Mayer-Steinacker R, Karup-Hansen A, Fluge O, Nowak A, Mehdorn M, Schleyer E, Krex D, Olver I, Steinbach J, Hosius C, Sieder C, Sorenson G, Parker R, Nikolova Z. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive preterated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neuro-Oncol* 2010;96:393-402

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-272

Ferreri AM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Illariuci G, Rossi G, Soffretti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegano L, Aondio G, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes A, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-1520

Ferreri AM, Verona C, Letterio SP, Chiara A, Perna L, Villa E, Reni M. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:169-175

Friedman H, Prados M, Wen P, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey L, Yung WK, Paleogoss N, Nicholas M, Jensen R, Vredenburg J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740

Galanis E, Buckner JC, Schomberg PJ, Hammack JE, Raffel C, Scheithauer BW. Effective chemotherapy for advanced CNS embryonal tumors in adults. *J Clin Oncol* 1997;15:2939-2944

Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751

Gill P, Litzow M, Buckner J, Arndt C, Moynihan T, Christianson T, Ansell S, Galanis E. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in adults with recurrent embryonal tumors of the central nervous system. *Cancer* 2008;112:1805-1811

Glas M, Bähr O, Felsberg J, Rasch K, Wiewrodt D, Schabet M, Simon M, Urbach H, Steinbach J, Rieger J, Fimmers R, Bamberg M, Nägele T, Reifenberger G, Weller M, Herrlinger U, for the German Neuro-Oncology Group of the German Cancer Society. Phase II trial of procarbazine and lomustine chemotherapy (PC) in newly diagnosed gliomatosis cerebri. *Ann Neurol* 2011;70:445-453

Green RM, Cloughesy TF, Stupp R, DeAngelis LM, Woysner EA, D. E. Ney DE, Lassmann AB. Bevacizumab for recurrent ependymoma. *Neurology* 2009;73:1677-1680

Grobmyer S, Reith J, Shahlaee A, Bush C, Hochwald S. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol* 2008;97:340-349

Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Sitruk-Ware R. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest* 2006;24:727-733

Gururangan S, McLaughlin C, Quinn J, Rich J, Reardon D, Halperin EC, Herndon J 2nd, Fuchs H, George T, Provenzale J, Watral M, McLendon RE, Friedman A, Friedman HS, Kurtzberg J, Vredenbergh J, Martin PL. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2187-2189

Gururangan S, Krauser J, Watral MA, Driscoll T, Larrier N, Reardon DA, Rich JN, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, McLendon RE, Fuchs H, Kurtzberg J, Friedman HS. Efficacy of high-dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2008;10:745-751

Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, Stein R, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Löffler M, Weller M, for the German Glioma Network. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clin Cancer Res* 2011;17:4588-4599

Heese O, Schmidt M, Nickel S, Berger H, Goldbrunner R, Tonn JC, Bähr O, Steinbach JP, Simon M, Schramm J, Krex D, Schackert G, Reithmeier T, Nikkhah G, Löffler M, Weller M, Westphal M, for the German Glioma Network. Complementary therapy use in glioma patients. An observational study. *Neurology* 2010;75:2229-2235

Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Küker W, Dichgans J, Weller M. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2000;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. Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 2002a;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. German cancer society neuro-oncology group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002b;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. NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate in primary CNS lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005;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. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 2005;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. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004;22:3133–3138

Hug EB, De Vries A, Munzenrider JE, Thornton AF, Pardo FA, Hedley-Whyte T, Bussiere MR, Ojemann R. Management of atypical and malignant meningiomas: potential role of high-dose, 3D conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 2000a;48:151-160

Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurgery Clinics of North America* 2000b;11:627-638

Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttenberger R, Ostertag C, Derigs G, Frickhofen N, Feuerhake F, Volk B, Finke J. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3865-3870

Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93:147-148

Jensen AW, Laack NN, Buckner JC, Schomberg PJ, Wetmore CJ, Brown PD. Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1449-1456

Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, Cascino TL, Giannini C, Wu W, Buckner JC. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol* 2011;13:530-535

Jürgens A, Pels H, Rogowski S, Fliessbach K, Glasmacher A, Engert A, Reiser M, Diehl V, Vogt-Schaden M, Egerer G, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Bode U, Herrlinger U, Linnebank M, Deckert M, Fimmers R, Schmidt-Wolf IGH, Schlegel U. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2010;67:182–189

Kaley TJ, Wen PY, Schiff D, Karimi S, DeAngelis LM, Nolan CP, Omuro A, Gavrilovic I, Norden A, Drappatz J, Purow BW, Lieberman FS, Hariharan S, Abrey LE, Lassman AB. Phase II trial of sunitinib (SU011248) for recurrent meningioma. *Neuro Oncol* 2010;12 (suppl 4): iv78-iv81

Karajannis MA, Legault G, Hagiwara M, Ballas MS, Brown K, Nusbaum AO, Hochman T, Goldberg JD, Koch KM, Golfinos JG, Roland JT, Allen JC. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol.* 2012;14:1163-1170

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. 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* 1996;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. 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 BR04: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia Univ Press 1949, page 196

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Menei P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrie M, Mokhtari K, Mazeron JM, Bissery A, Delattre JY, for the Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-1535

Kim D, Jo Y, Kim J, Wu H, Rhee C, Lee C, Kim T, Heo D, Bang Y, Kim N. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer* 2004;101:2257-2260

Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, Hug MJ, Lubrich B, Grosu AL, Momm F. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer* 2011;117: 3788-3795

Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, Van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP, for the EORTC Radiation Oncology and Brain Tumor Groups. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases. results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141

Krämer G, Bonetti C, Despland P, Markoff R, Mathis J, Medici V, Meyer K, Seeger R, Wieser HG. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). *Epilepsie und Fahrtauglichkeit* . *Schweizerische Ärztezeitung* 2006;87:219-221

Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745

Krüger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahnoud T, Franz DN. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801-1811

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, for the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259-273

Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1487-1495

Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, Roche H, Liu MC, Greil R, Ciruelos E, Loibl S, Gori S, Wardley A, Yardley D, Brufsky A, Blum JL, Rubin SD, Dharan B, Stepelwski K, Zembryki D, Oliva C, Roychowdhury D, Paoletti P, Winer EP. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-1459

Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Herndon JE 2nd, McSherry F, Norfleet J, Friedman HS, Reardon DA. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol* 2012;109:63-70

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds.). WHO classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon 2007

Macdonald D, Cascino T, Schold SJ, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-1280

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916-926

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. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3358–3365

Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;67:153-171

McElroy EA, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo clinic experience. *Neurosurgery* 1998;42:1023–1028

Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, Crinò L, Papaldo P, Mottolese M, Cognetti F, Fabi A, Gori S. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22:625-630

Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, Omuro A, Kaley TJ. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012;109:187-93

Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, Ligon KL, Hammond SN, Lee EQ, Reardon DR, Fadul CE, Plotkin SR, Batchelor TT, Zhu JJ, Beroukhir R, Muzikansky A, Doherty L, Lafrankie D, Smith K, Tafoya V, Lis R, Stack EC, Rosenfeld MR, Wen PY. Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2013;15:930-935

Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 2012;8:340-351

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655

Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, Conrad CA, Lazar AJ, Wang WL, Boonsirikamchai P, Choi H, Wang X, Benjamin RS, Araujo DM. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2011;117:4939-4947

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 1998;280:1485-1489

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;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. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4489-4495

Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010a;28:2051-2057

Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, Malkin MG, Sawaya R, Baker R, Falanga A, Parpia S, Finch T, Levine MN. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemostas* 2010b;8:1959–1965

Pfister S, Janzarik WG, Remke M, Ernst A, Werft W, Becker N, Toedt G, Wittmann A, Kratz C, Olbrich H, Ahmadi R, Thieme B, Joos S, Radlwimmer B, Kulozik A, Pietsch T, Herold-Mende C, Gnekow A, Reifenberger G, Korshunov A, Scheurlen W, Omran H, Lichter P. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008;118:1739-1749.

Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker II FG, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, Di Tomaso E. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361:358-367

Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Larner J, Phillips CD, Cantrell RW, Laws ER, Newman SA, Levine PA, Jane JA. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery* 1998;42:1029–1037

Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Löttsch D, Wöhrer A, Schmook M, Dieckmann K, Saringer W, Marosi C, Berger W. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer*. 2012;118:5038-5049

Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE 2nd, Coan A, Sampson JH, Gururangan S, Peters KB, McLendon RE, Norfleet JA, Lipp ES, Drappatz J, Wen PY, Friedman HS. Phase II study of Gleevec® plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2012;106:409-415

Riklin C, Seystahl K, Hofer S, Happold C, Winterhalder R, Weller M. Antiangiogenic treatment for multiple CNS hemangioblastomas. *Onkologie* 2012;35:443-445

Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–1588

Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol*, im Druck

Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. *Expert Rev Anticancer Ther*, im Druck

Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side effects. *Curr Opin Neurol* 2010;23:597-602

Rudin CM, Hann CL, Lattera J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L, Holcomb T, Stinson J, Gould SE, Coleman B, LoRusso PM, Von Hoff DD, de Sauvage FJ, Low JA. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med*. 2009;361:1173-1178.

Rutkowski MJ, Jian BJ, Bloch O, Chen C, Sughrue ME, Tihan T, Barani IJ, Berger MS, McDermott MW, Parsa AT. Intracranial hemangiopericytoma: clinical experience and treatment considerations in a modern series of 40 adult patients. *Cancer* 2012;118:1628-1636

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. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004;63:270–275

Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002;249:1409–1412

Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006;66:587-589

Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:997-1003

Seystahl K, Wiestler B, Hundsberger T, Happold C, Wick W, Weller M, Wick A. Bevacizumab alone or in combination with irinotecan in recurrent WHO grade II and grade III gliomas. *Eur Neurol* 2012;69:95-101

Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730-4735

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. 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. *J Clin Oncol* 2002;20:2267-2276

Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30:3065-3070

Shellock F.G. Reference manual for magnetic resonance safety implants and devices. Biomedical research publishing group, Los Angeles, CA, USA, 2008

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S, EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-672

Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-514

Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multiinstitutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:655-661

Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, Bozzi F, Messina A, Morosi C, Casale A, Crippa F, Conca E, Negri T, Palassini E, Marrari A, Palmerini E, Mariani L, Gronchi A, Pilotti S, Casali PG. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol* 2013;24:1931-1936

Streffler J, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M. Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 2001;56:1219–1221

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392-401

Stummer W., Reulen HJ, Meinel T, Pichelmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T, ALA Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62:564-576

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). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–996

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-466

Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PMJ, Grabenbauer GG, Ochsenbein AF, Simon M, Dietrich PY, Pietsch T, Hicking C, Tonn JC, Diserens AC, Pica A, Hermisson M, Krüger S, Picard M, Weller M. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2712-2718

Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbalý V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48:2192-2202

Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M. G-PCNSL-SG-1 randomised phase III trial of high-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Lancet Oncol* 2010;11:1036-1047

van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-990

van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn M, Bernsen H, Frenay M, Tijssen C, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros J, Kouwenhoven van M, Vecht C, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-2722

van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344-350

Voloschin AD, Betensky R, Wen PY, Hochberg F, Batchelor T. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2008;86:211-215

Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomized study. *Acta Neurochir* 2003;145:5–10

Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M, Goldbrunner R, Krex D, Steinbach JP, Ostertag CB, Löffler M, Pietsch P, von Deimling A, for the German Glioma Network. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007;13:6933-6937

Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Nikkhah G, Pietsch T, Wiestler OD, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M, for the German Glioma Network. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. A prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009;27:5743-5750

Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, Van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, Brandes AA, Bogdahn U, Macdonald D, Forsyth P, Rossetti AO, Lacombe D, Mirimanoff RO, Vecht CJ, Stupp R. Does valproic acid improve outcome in glioblastoma? An analysis of the EORTC/NCIC temozolomide trial. *Neurology* 2011;77:1156-1164

Weller M, Stupp R, Hegi ME, Van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, Wick W, Reifenberger G. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing in malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-Oncology* 2012a;14:iv100-iv108

Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A, for the German PCNSL Study Group. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-Oncology* 2012b;14:1481-1484

Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012c;13:e375-e382

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, DeGroot G, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, Van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972

Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke P, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003;5:79–88

Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W. Efficacy and tolerability of temozolomide in an one week on/one week off regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007;25:3357-3361

Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004;62:2113–2115

Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koepen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann R, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M, for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-5880

Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain M, Van den Bent M, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, Liepa AM, Thornton DE, Fine HA. Enzastaurin versus lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:1168-1174

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M, for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Chemotherapy versus radiotherapy for malignant astrocytoma in the elderly. *Lancet Oncol* 2012;13:707-715

Wong W, Hirose T, Scheithauer B, Schild S, Gunderson L. Malignant peripheral nerve sheath tumor analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:351-360

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. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;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. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–593

7 Arbeitsgruppe «Neuroonkologie»

Prof. Dr. Adriano Aguzzi, Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich, Schmelzbergstrasse 12, 8091 Zürich, Tel. 044 255 21 07, Fax 044 255 44 02, adriano.aguzzi@usz.ch

PD Dr. Oliver Bozinov, Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Tel. 044 255 37 90, Fax 044 255 45 05, oliver.bozinov@usz.ch

Dr. Michelle Brown, Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 29 30, Fax 044 255 44 35, michelleleanne.brown@usz.ch

Prof. Dr. Alfred Buck, Klinik für Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 35 47, Fax 044 255 44 28, fred.buck@usz.ch

Dr. Günter Eisele, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 11, Fax 044 255 45 07, guenter.eisele@usz.ch

Prof. Dr. Michael Grotzer, Universitäts-Kinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich, Tel. 044 266 75 75 , Fax 044 266 71 71, michael.grotzer@kispi.uzh.ch

Dr. Caroline Happold, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 11, Fax 044 255 45 07, caroline.happold@usz.ch

Prof. Dr. Spyridon Kollias, Institut für Neuroradiologie, UniversitätsSpital Zürich, Sternwartstrasse 6, Stock F, 8091 Zürich, Tel. 044 255 56 44, Fax 044 255 45 04, spyros.kollias@usz.ch

PD Dr. Niklaus Krayenbühl, Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Tel. 044 255 37 90, Fax 044 255 45 05, niklaus.krayenbuehl@usz.ch

Dr. Yannis Metaxas, Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich,
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 11 11, Fax 044 255 45 48,
yannis.metaxas@usz.ch

Prof. Dr. Luca Regli, Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich,
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Tel. 044 255 88 55, Fax 044 255 45 05,
luca.regli@usz.ch

PD Dr. Patrick Roth, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich,
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 11, Fax 044 255 43 80,
patrick.roth@usz.ch

Prof. Dr. Elisabeth Rushing, Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich,
Schmelzbergstrasse 12, 8091 Zürich, Tel. 044 255 43 81, Fax 044 255 44 02,
elisabethjane.rushing@usz.ch

PD Dr. Gabriela Studer, Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich,
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 29 30, Fax 044 255 44 35,
gabriela.studer@usz.ch

Prof. Dr. Roger Stupp, Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich,
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Tel. 044 255 17 35, Fax 044 255 17 20,
roger.stupp@usz.ch

PD Dr. Ghazaleh Tabatabai, Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich,
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 31, Fax 044 255 45 07,
ghazaleh.tabatabai@usz.ch

Prof. Dr. Michael Weller, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich,
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Tel. 044 255 55 00, Fax 044 255 45 07,
michael.weller@usz.ch

Prof. Dr. Antonios Valavanis, Institut für Neuroradiologie, UniversitätsSpital Zürich,
NORD 1C, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Tel. 044 255 56 01,
antonios.valavanis@usz.ch

8 Anhänge

8.1 Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren (Louis et al. 2007)

Code nach der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) und der Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Das biologische Verhalten wird als /0 für benigne, /1 für niedrigmaligne oder unsicher, oder /3 für maligne kodiert. Kursiv gedruckte Codes sind noch provisorisch.

Neuroepitheliale Tumore

Astrozytäre Tumoren

9421/1	Pilozytisches Astrozytom
9425/3	Pilomyxoides Astrozytom
9384/1	Subependymales Riesenzellastrozytom
9424/3	Pleomorphes Xanthoastrozytom
9400/3	Diffuse Astrozytome
9420/3	fibrilläres Astrozytom
9411/3	gemistozytisches Astrozytom
9410/3	protoplasmatisches Astrozytom
9401/3	Anaplastisches Astrozytom
9440/3	Glioblastom
9441/3	Riesenzellglioblastom
9442/3	Gliosarkom
9381/3	Gliomatosis cerebri

Oligodendrogliale Tumoren

9450/3	Oligodendrogliom
9451/3	Anaplastisches Oligodendrogliom

Oligoastrozytäre Tumoren

9382/3	Oligoastrozytom
9382/3	Anaplastisches Oligoastrozytom

Ependymale Tumoren

9383/1	Subependymom
9394/1	Myxopapilläres Ependymom
9391/3	Ependymom

9391/3	zellulär
9393/3	papillär
9391/3	klarzellig
9391/3	tanzytisch
9392/3	Anaplastisches Ependymom

Choroidplexustumoren

9390/0	Choroidplexuspapillom
9390/1	Atypisches Choroidplexuspapillom
9390/3	Choroidplexuskarzinom

Andere neuroepitheliale Tumoren

9430/3	Astroblastom
9444/1	Chordoides Gliom des 3. Ventrikels
9431/1	Angiozentrisches Gliom

Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren

9493/0	Dysplastisches Gangliozytom des Kleinhirns (Lhermitte-Duclos)
9412/1	Desmoplastisches infantiles Astrozytom/Gangliogliom
9413/0	Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
9492/0	Gangliozytom
9505/1	Gangliogliom
9505/3	Anaplastisches Gangliogliom
9506/1	Zentrales Neurozytom
9506/1	Extraventrikuläres Neurozytom
9506/1	Zerebelläres Liponeurozytom
9509/1	Papillärer glioneuronaler Tumor
9509/1	Rosetten-bildender glioneuronaler Tumor des IV. Ventrikels
8680/1	Paragangliom

Tumoren der Pinealisregion

9361/1	Pineozytom
9362/3	Pinealisparenchymtumor intermediärer Differenzierung
9362/3	Pinealoblastom
9395/3	Papillärer Tumor der Pinealisregion

Embryonale Tumoren

9470/3	Medulloblastom
9471/3	Desmoplastisches/noduläres Medulloblastom
9471/3	Medulloblastom mit extensiver Nodularität
9474/3	Anaplastisches Medulloblastom

9474/3	Grosszellmedulloblastom
9473/3	Primitiver neuroektodermaler Tumor des ZNS
9500/3	Neuroblastom des ZNS
9490/3	Ganglioneuroblastom des ZNS
9501/3	Medulloepitheliom
9392/3	Ependymoblastom
9508/3	Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor

Tumoren der kranialen und paraspinalen Nerven

9560/0	Schwannom (Neurinom, Neurilemmom)
9560/0	zellulär
9560/0	plexiform
9560/0	melanotisch
9540/0	Neurofibrom
9550/0	plexiform
9571/0	Perineuriom
9571/0	Perineuriom, NOS
9571/3	Malignes Perineuriom
9540/3	Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)
9540/3	epitheloid
9540/3	mit mesenchymaler Differenzierung
9540/3	melanotisch
9540/3	mit glandulärer Differenzierung

Meningeale Tumoren

Tumoren der Meningothelzellen

9530/0	Meningeom
9531/0	meningothelial
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	chordoid
9538/1	klarzellig
9539/1	atypisch
9538/3	papillär
9538/3	rhabdoid
9530/3	anaplastisch (maligne)

Mesenchymale Tumoren

8850/0	Lipom
8861/0	Angiolipom
8880/0	Hibernom
8850/3	Liposarkom
8815/0	Solitärer fibröser Tumor
8810/3	Fibrosarkom
8830/3	Malignes fibröses Histiozytom
8890/0	Leiomyom
8890/3	Leiomyosarkom
8900/0	Rhabdomyom
8900/3	Rhabdomyosarkom
9220/0	Chondrom
9220/3	Chondrosarkom
9180/0	Osteom
9180/3	Osteosarkom
9210/0	Osteochondrom
9120/0	Hämangiom
9133/1	Epithelioides Hämangioendotheliom
9150/1	Hämangioperizytom
9150/3	Anaplastisches Hämangioperizytom
9120/3	Angiosarkom
9140/3	Kaposi-Sarkom
9364/3	Ewing-Sarkom - PNET

Primär melanozytische Läsionen

8728/0	Diffuse Melanozytose
8728/1	Melanozytom
8720/3	Malignes Melanom
8728/3	Meningeale Melanomatose

Andere mit den Meningen assoziierte Neoplasien

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
9582/0	Granularzelltumor
9432/1	Pituizyтом
8291/0	Spindelzell-Onkozytom der Adenohypophyse

Metastasen

8.2.1 Epidemiologie der primären Hirntumoren

Tumor	Häufigkeit aller hirneigenen 100 000	Jährliche Inzidenz pro Diagnose	Medianes Alter bei
Tumoren [%]			
Tumoren aus neuroepithelalem Gewebe			
pilozytisches Astrozytom	1,5	0,33	13
diffuses Astrozytom (protoplasmatisch, fibrillär)	2,8	0,58	48
anaplastisches Astrozytom	1,7	0,36	54
spezielle Astrozytomvarianten	0,3	0,07	22
Glioblastom	15,8	3,19	64
Oligodendrogliom	1,3	0,27	43
anaplastisches Oligodendrogliom	0,5	0,11	49
Ependymom/anaplastisches Ependymom	2,0	0,41	43
Mischgliom	1,0	0,21	42
malignes Gliom, nicht näher spezifiziert	2,1	0,45	40
Plexus choroideus	0,2	0,05	19
Neuroepithelial	0,0	0,01	38
benigne und maligne neuronal/gliäl, neuronal und gemischt	1,2	0,27	27
Pinealisparenchymtumor	0,2	0,04	34
embryonal/primitiv/Medulloblastom	1,2	0,26	8
Tumoren der Hirn- und Spinalnerven			
Nervenscheidentumor, benigne und maligne	8,3	1,70	54
Tumoren der Meningen			
Meningeom	35,5	7,22	65
Andere mesenchymale, benigne und maligne Tumoren	0,4	0,08	47
Lymphome und hämatopoetische Neoplasien			
Lymphom	2,2	0,45	65
Keimzelltumoren und Zysten			
Keimzelltumoren, Zysten und Heterotopien	0,5	0,10	17
Tumoren der Sellaregion			
Hypophyse	14,1	2,94	51
Kraniopharyngeom	0,9	0,18	41
Nicht klassifizierte Tumoren			
Hämangiom	1,0	0,22	49
Neubildung, unspezifisch	4,4	0,89	71
alle Sonstigen	0,0	0,01	61

8.2.2 Populationsbasierte Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors (www.cbtrus.org)

Tumor	2-Jahres-Überleben [%]	5-Jahres-Überleben [%]
Pilozytisches Astrozytom	97	94
Diffuses Astrozytom	61	47
Anaplastisches Astrozytom	42	26
Astrozytom, nicht näher spezifiziert	48	38
Glioblastom	14	5
Oligodendrogliom	90	79
Anaplastisches Oligodendrogliom	67	49
Ependymom/anaplastisches Ependymom	89	83
Mischgliom	77	60
Malignes Gliom, nicht näher spezifiziert	50	43
Neuroepithelialer Tumor	48	40
Maligner neuronaler/glialer, neuronaler oder gemischter Tumor	83	75
Embryonaler Tumor/Medulloblastom	72	61
Lymphom	39	28

8.3.1 Aktivitätsindex nach Karnofsky und Burchenal (1949) und WHO

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

8.3.2 ECOG Performance Status

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

8.4 Graduierung des Resektionsausmasses bei Meningeomen nach Simpson

Grad 1	Vollständige Entfernung inklusive Ansatz
Grad 2	Vollständige Entfernung und Koagulation des Ansatzes
Grad 3	Vollständige Entfernung ohne Koagulation des Ansatzes
Grad 4	Unvollständige Entfernung
Grad 5	Erweiterte Biopsie

8.5 Chemotherapie- und Systemtherapieprotokolle

8.5.1 Temozolomid

8.5.1.1 Konkomitant Temozolomid mit Strahlentherapie (TMZ/RT)

Literatur: Stupp et al. 2005, 2009

Indikation: Primärtherapie bei Glioblastomen und anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion

Beginn: nach Operation

Behandlungsplan: nach abgeschlossener primärer Wundheilung Temozolomid 75 mg/m² per os ca.1 Stunden vor Strahlentherapie (7 Tage pro Woche) vom ersten bis zum letzten Tag der Strahlentherapie (inklusive Tage ohne Bestrahlung, z.B. Wochenenden). Nach Ende der Strahlentherapie und einer 4-wöchigen Pause wird Temozolomid während 6 Zyklen (5 Tage alle 4 Wochen) weitergeführt (siehe 8.5.1.2). 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 25.000/µl abgebrochen.

Begleittherapie: Während der ersten 2–3 Therapietage erfolgt eine Prophylaxe mit 5-HT3-Antagonisten (Pädiatrische Dosierung: Ondansetron 4 mg, Granisetron 1 mg), dann Wechsel auf Metoclopramid (Paspertin®, Primperan®) oder Domperidon (Motilium®) oral. Chronische 5-HT3-Antagonisten-Einnahme führt zu Obstipation. Bei bis zur Hälfte der Patienten kann im Verlauf auf eine antiemetische Prophylaxe verzichtet werden. Im Rahmen der EORTC-NCIC-Studie (Stupp et al. 2005) war bei allen Patienten während der konkomitanten Therapie eine Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe vorgeschrieben. Dies ist insbesondere bei Patienten erforderlich, die gleichzeitig eine anhaltende Therapie mit Kortikosteroiden erhalten (siehe 3.8). Für diese Prophylaxe kommen in Frage: 3 x pro Woche 1 Tbl. Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim forte®, Nopil forte®) oder Pentamidin-Inhalationen alle 4 Wochen. Da sich die CD4-Zahl nur sehr protrahiert erholt, wird die Prophylaxe 2–3 Monate über den Abschluss der konkomitanten Radiochemotherapie hinaus weitergeführt. Alternativ kann zur sofortigen Prophylaxe, sofern die Compliance and Überwachung garantiert sind und die Patienten keine Steroide erhalten, die PcP-Prophylaxe erst bei Lymphozytenwerten unter 500/mm³ eingesetzt werden (siehe auch 3.8).

Kontrollen: wöchentlich Differentialblutbild

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen

Therapiedauer: bis zum Ende der Strahlentherapie

8.5.1.2 Monotherapie (TMZ) konventionell dosiert (5/28)

Literatur: Yung et al. 1999, 2000, Stupp et al. 2005

Indikation: a) weiterführende Behandlung nach der konkomitanten Radiochemotherapie in der Primärtherapie von anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion sowie b) Glioblastomen und bei c) anaplastischen Astrozytomen als Primärtherapie. Zudem bei d) Temozolomid-naiven rezidivierenden Gliomen Grad III und IV, e) in der Primärtherapie bei niedriggradigen Gliomen, v.a. mit 1p/19q-Kodeletion, optional bei f) ZNS-Lymphomen und g) bei der Gliomatosis cerebri. In der Schweiz ist Temozolomid für die Primärtherapie des Glioblastoms und für rezidivierende Grad III- und IV-Gliome zugelassen.

Beginn: nach Abschluss der Strahlentherapie (adjuvant) oder bei Diagnose eines Rezidivs oder in der Primärtherapie, je nach Tumorentität.

Behandlungsplan: in der primären Erhaltungs- oder Rezidivtherapie 200 mg/m² oral, Tag 1–5 (150 mg/m² beim 1. Zyklus nach vorausgehender Strahlen- oder Chemotherapie), 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 >3.000/μl und Thrombozyten >100.000/μl. Die Dauer der Erhaltungstherapie in der Primärtherapie der Glioblastome beträgt 6 Monate. Bei weiterhin nachweisbarem Resttumor kann eine Fortführung der Chemotherapie auf individueller Basis in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer andauernden Tumorregression wird gelegentlich eine Fortführung bis zu 12 Monaten empfohlen.

Begleittherapie: Nüchtern-Einnahme, Antiemese mit 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (Navoban®) oral. Bei guter Verträglichkeit kann zur Prävention von Obstipation z.B. auch an den Tagen 2, 4 und 5 Metoclopramid eingesetzt werden. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe begleitend (z.B. Bactrim® forte 1 Tbl. an drei Tagen pro Woche), wenn gleichzeitig Steroide gegeben werden, bzw. bei Lymphozyten-Werten unter 1.000/mm³.

Kontrollen: Differentialblutbild an Tag 21 und 28, im Einzelfall häufiger.

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen

Therapiedauer: bei a) und b) adjuvant 6 Zyklen. Bei c) 8 Zyklen. Bei d) bis zum Progress bzw. für 12 Monate. Bei e) 12 Zyklen. Bei f) individuell festzulegen. Bei g) 12 Zyklen bzw. bis zur Progression.

8.5.1.3 Alternativ-Schemata, dosis-intensivierte oder metronomische Therapie

Literatur: Wick et al. 2007, Perry et al. 2010, Norden et al. 2013

Indikation: Rezidivierende Grad III/IV-Gliome nach Vorbehandlung mit Temozolomid

Beginn: nach Operation oder Diagnose des Rezidivs

Behandlungsplan:

- 75–100 mg/m² an 3 von 4 Wochen (EORTC-Studie 22033-26033)
- 100–150 mg/m² an 7 von 14 Tagen (bei vorangegangener Knochenmarkstoxizität erster Durchgang mit 100 mg/m²) (Wick et al. 2007, DIRECTOR-Studie)
- 50 mg/m² kontinuierlich (Perry et al. 2010a)

Begleithherapie: Nüchtern-Einnahme, Antiemese mit 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (Navoban®) oral. Beim kontinuierlichen Schema (50 mg/m²) je nach klinischem Bedarf. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe begleitend (z.B. Bactrim forte 1 Tbl. an drei Tagen pro Woche) wie unter 8.5.1.2 beschrieben.

Kontrollen: Differentialblutbild wöchentlich, Nierenwerte und Leberenzyme alle 3 Monate.

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen

Therapiedauer: Bei Rezidiven höhergradiger Gliome wird die Temozolomid-Therapie meist bis zum Tumorprogress weitergeführt, eine Therapiepause kann nach 6–12 Monaten auf individueller Basis diskutiert werden.

8.5.2 PCV (Procarbazin + Lomustin [CCNU] + Vincristin)

Literatur: Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006, Wick et al. 2009

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 (ca., lediglich in 40 mg Kps erhältlich)
- 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/μl und Thrombozyten >100.000/μl.

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

Begleittherapie: Ca. 30 min vor CCNU-Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (z. B. Zofran®) oder 5 mg Tropisetron (z. B. Navoban®) oral; während der Procarbazin-Therapie Metoclopramid (Paspertin® 10mg 3x täglich) oral bei Bedarf, bei stärkerer Übelkeit auch Ondansetron (Zofran®) oral, bei Vincristin keine Antiemese erforderlich.

Kontrollen: Differentialblutbild wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Wochen, Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor dem 1. Zyklus, dann nach individuellem Verlauf

Nebenwirkungen:

Procarbazin: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Myelosuppression, allergische Dermatose, selten Polyneuropathie, Ataxie, orthostatische Hypotension, Leberfunktionsstörungen, anhaltende Infertilität

CCNU: Übelkeit und Erbrechen, meist 1–8 Stunden nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab, 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, selten (kumulativ) Lungenfibrose, anhaltende Infertilität.

Vincristin: Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Parästhesien und motorischen Ausfällen, Obstipation, Darmkrämpfe, Ileus, praktisch nie Myelosuppression, selten inadäquate ADH-Sekretion, Unverträglichkeitsreaktion, schwere Gewebnekrosen bei paravenöser Injektion, potenziell tödlich bei intrathekaler Injektion.

Therapiedauer: bis zur Progression oder zur protrahierten Myelosuppression oder 4 Zyklen bei Grad-III-Tumoren oder 6 Zyklen bei Grad-IV-Tumoren.

8.5.3 Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen

Literatur: Glioma Meta-Analysis Trialists Group 2002 (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:

- CCNU (Lomustin, Ceenu®) 80–130 mg/m² oral Tag 1 (je nach Vortherapie)
- BCNU (Carmustin, Carmubris®) 80 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9 % NaCl) Tag 1–3
- ACNU 100 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9 % NaCl) Tag 1 (in der CH nicht erhältlich)

Die Nitrosoharnstoffe werden in der Schweiz nicht mehr angeboten, weil die Umsätze zu klein waren. Somit besteht auch keine Kassenpflicht, dennoch

sind Einsatz und Erstattung in der Regel ohne grössere Schwierigkeiten möglich (orphan indications, Bestellung über Kantonsapotheke, bzw. Internationale Apotheke).

Die Dosis ist generell von der vorherigen Chemotherapie und der erwarteten Knochenmarkreserve abhängig.

Wiederholung alle 6–8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten $>3.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$; Dosisanpassungen orientieren sich am Nadir. 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 $<1.500/\mu\text{l}$ oder der Thrombozyten $<50.000/\mu\text{l}$. (siehe auch unter 3.4).

Begleittherapie: etwa 30 min 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: Differentialblutbild wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Monate, Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) wenn möglich vor dem 1. Zyklus und individualisiert im Verlauf, insbesondere bei Therapie mit BCNU.

Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen: meist 1–8 Stunden nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab. Protrahierte Myelosuppression: Leukozytennadir nach 4–6 Wochen, Thrombozytennadir nach 3–5 Wochen, meist innerhalb von 2 Wochen Erholung, bei wiederholter Gabe evtl. kumulative Toxizität. Lungenfibrose: vermutlich häufiger bei BCNU als bei ACNU oder CCNU. Infertilität.

Therapiedauer: Bis zur Progression oder bei protrahierter Myelosuppression oder 4 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder 6 Zyklen bei Grad IV-Tumoren.

8.5.4 Bevacizumab

Literatur: Friedman et al. 2009, Kreisl et al. 2009

Indikation: Rezidivierende höher- gradige Gliome Grad III/ IV

Beginn: 4–6 Wochen Latenz nach einer vorherigen Operation

Behandlungsplan: Bevacizumab: 10 mg pro kg KG alle 14 Tage

Begleittherapie: erste Gabe über 90 min, weitere Gaben über 60 min, vorab jeweils Clemastinum (Tavegyl[®]) 2mg i.v.

Kontrollen: Blutdruck 14-tägig, Blutbild und Urin-Stix auf Protein monatlich.

Nebenwirkungen: arterielle Hypertonie (häufig), Blutungen, Darmperforation (selten), Thromboembolien (häufig), reversible posteriore Leucencephalopathie (sehr selten), Wundheilungsstörung (selten), Proteinurie (häufig).

Therapiedauer: bis zur Progression

8.5.5 Carboplatin & Etoposid

Indikation: Anaplastische Gliome WHO-Grad III (einschliesslich Ependymome), Glioblastome

Die kombinierte Systemtherapie mit Carboplatin und Etoposid kann als individueller Heilversuch nach Versagen einer Bevacizumab-Therapie in Betracht gezogen werden, wenn der Patient eine ausreichende Knochenmarksreserve hat (Leukozyten >3.000/ul, Thrombozyten >100.000/ul, Hb >10 g/dl), in ausreichend gutem klinisch-neurologischen Zustand ist (KPS >50%), und ein Therapiewunsch besteht.

Behandlungsplan: Für die dreitägige Behandlung pro monatlichem Zyklus ist eine stationäre Aufnahme, aber auch eine tagesklinische Behandlung möglich. Im ersten Zyklus werden am ersten Tag Carboplatin 240 mg/m² an den Tagen 2 und 3 Etoposid 100 mg/m² verabreicht. Bei stabilen hämatologischen Parametern kann im zweiten Zyklus eine Dosissteigerung auf Carboplatin 300 mg/m² bzw. Etoposid auf 150 mg/m² erwogen werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Carboplatin-Dosierung nach AUC erfolgen (Dosierung i.d.R. AUC4 bzw. AUC5).

Begleittherapie: etwa 30 min 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: Differentialblutbild wöchentlich, Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Monate

Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Myelosuppression, Alopezie, Nephro- und Ototoxizität (cave: Komedikation mit Aminoglykosiden und Schleifendiuretika), Infertilität.

Therapiedauer: bis zur Progression

8.5.6 Hochdosis-MTX

Literatur: Thiel et al. 2010

Indikation: primäre ZNS-Lymphome (Voraussetzung: normales Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance >50 ml/min (cave Niereninsuffizienz), keine Ergüsse (Cave: Aszites od. Pleuraerguss).

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung, nicht parallel zur Strahlentherapie, nicht nach Strahlentherapie (Leukoencephalopathie-Risiko).

Behandlungsplan: Bei Behandlungsbeginn und unter der Behandlung müssen die Urinausscheidung über 100 ml/Stunde und der Urin-pH konstant über 7 liegen. MTX (4–8 g/m² i. v. über 4 Stunden an Tag 1), ab 20 Stunden danach Folinsäure 25 mg i. v. alle 6 Stunden bis zum Erreichen des Rescues

(MTX-Konzentration $<0,1 \mu\text{M}$). Bei erhöhten MTX-Spiegeln im Blut oder verzögerter MTX-Ausscheidung Gabe erhöhte Folinsäuredosen:

MTX $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ nach 24 Stunden: 100 mg/m^2 alle 6 Stunden bis zum Rescue;

MTX = $1\text{--}2 \mu\text{mol/l}$ nach 48 Stunden: 100 mg/m^2 alle 6 Stunden bis zum Rescue;

MTX $\geq 2 \mu\text{mol/l}$ nach 48 Stunden: 200 mg/m^2 alle 6 Stunden bis zum Rescue;

MTX $>0,1 \mu\text{mol/l}$ nach 72 Stunden: 100 mg/m^2 alle 6 Stunden bis zum Rescue.

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

Die Durchführung dieser Therapie ist nur an einem mit hochdosierten MTX-Therapien erfahrenen Zentrum möglich, das MTX-Serumspiegel bestimmen kann. 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 .

Begleittherapie: $3 \times 8 \text{ mg}$ Dexamethason /Tag über 10 Tage im Zyklus 1. Die erste Dexamethason-Dosis soll 3 Tage vor der ersten MTX-Gabe erfolgen, um einen raschen Tumorzerfall, der eine Blutung induzieren kann, zu vermeiden. Hydrierung erfolgt vor und nach Chemotherapie, damit die Urinausscheidung zumindest innerhalb der 4 Stunden vor Beginn der Chemotherapie und bis zum Folinsäure-Rescue über 100 ml/Stunde gehalten wird: $2,5 \text{ Liter Flüssigkeit/m}^2$ in 24 Stunden i. v. bestehend aus 5%iger Glukose-Lösung + 30 mval KCl/l + $50 \text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$. Bei Urinausscheidung unter 100 ml/Stunde 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 (Natriumbicarbonat) oral oder Hydrierung mit 5 %iger Glukose-Lösung plus 10 mval KCl plus $100 \text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$ in o. g. Infusionsgeschwindigkeit. Die Antiemese erfolgt mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist, zum Beispiel $4\text{--}8 \text{ mg}$ Ondansetron (z. B. Zofran®) oder 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 vor und während der MTX-Therapie bis zum Rescue dürfen keine nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Cotrimoxazol verabreicht werden, da diese mit der MTX-Ausscheidung interferieren. Röntgenkontrastmittel sollten vor der MTX-Gabe nicht verabreicht werden, da sie die Nierenfunktion akut verschlechtern können.

Kontrollen: Bis zum erfolgreichen Rescue werden zusätzlich zu den MTX-Spie-

geln täglich Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Differentialblutbild, Hämatokrit und Thrombozyten bestimmt. Vor Beginn eines neuen Zyklus ist die GFR mittels Kreatinin-Clearance zu bestimmen.

Nebenwirkungen: Vor allem bei schlecht kontrolliertem Urin-pH Nierenversagen und verzögerte Ausscheidung des MTX (Carboxypeptidase G2-Therapie erwägen!). Fakultativ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Myelosuppression.

Bei o. g. Dosierung und Folinsäure-Rescue nur selten Mukositis. Selten allergische Reaktionen, Leberfunktionsstörung, interstitielle Pneumonitis. Selten Leukenzephalopathie.

Therapiedauer: Bei Progression unter Therapie oder Nichterreichen einer Komplettremission nach maximal 6 Zyklen wurde die Therapie im Rahmen der G-PCNSL-SG-1-Studie abgebrochen (Thiel et al. 2010). In Komplettremission wurde nach Gabe des 6. Zyklus die MTX-Therapie in dieser Studie ebenfalls beendet.

8.5.7 Hochdosis-MTX-plus Cytarabin plus Rituximab

Literatur: Ferreri et al. 2009

Indikation: primäre ZNS-Lymphome (Voraussetzung: normales Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance >50 ml/min). Alter <60 J. Bei Patienten >60 J. nur in Einzelfällen.

Beginn: Nach abgeschlossener primärer Wundheilung, nicht parallel zur Strahlentherapie, nicht nach Strahlentherapie (Leukoencephalopathie-Risiko).

Behandlungsplan: Tag 1: 3,5 g/m² MTX i.v., Tag 2 + 3: alle 12 Std. 2 g/m² Ara-C (insgesamt 4 Gaben) i.v. Wiederholung alle 3 Wochen, insgesamt 4 Zyklen. In der Studie erfolgte (innerhalb 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie) eine Ganzhirnbestrahlung mit 4–10 MeV Photonen, 1,8 Gy pro Tag mit 5 Sitzungen pro Woche. Patienten in CR erhielten 36 Gy, Patienten in PR 36 Gy plus 9 Gy Boost und Patienten mit SD oder Progress erhielten 40 Gy plus 9 Gy Boost.

MTX-Therapie: Bei Behandlungsbeginn und unter der Behandlung müssen die Urinausscheidung über 100 ml/Stunde und der Urin-pH konstant über 7 liegen. MTX (3,5 g/m² i.v. über 4 Stunden an Tag 1), ab 20 Stunden danach Folinsäure 25 mg i.v. alle 6 Stunden bis zum Erreichen des Rescues (MTX-Konzentration <0,1 µM). Bei erhöhten MTX-Spiegeln im Blut oder verzögerter MTX-Ausscheidung Gabe erhöhte Folinsäuredosen:

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

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

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

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

Ara-C-Therapie: Ara-C wird am 2. und 3. Tag jeweils 12 stdl. mit insgesamt 4 Dosen appliziert. Ara-C wird in 1000 ml NaCl 0,9% gelöst und über einen Zeit-

raum von 60 min infundiert. Die Morgengabe sollte zwischen 9–10 Uhr erfolgen, die Abendgabe entsprechend gegen 21–22 Uhr. Aufgrund der Lichtempfindlichkeit sollte ein PVC-Infusionsbeutel verwendet und eine Lichtexposition vermieden werden. Wiederholung alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen. Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten $>3.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $>50\text{ ml/min}$, und Folsäure-Rescue vom vorangegangenen Zyklus erreicht.

Die Durchführung dieser Therapie ist nur an einem mit hochdosierten MTX-Therapien erfahrenen Zentrum möglich, das MTX-Serumspiegel bestimmen kann. 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 .

Begleittherapie: $3 \times 8\text{ mg}$ Dexamethason /Tag über 10 Tage im Zyklus 1. Die erste Dexamethason-Dosis soll 3 Tage vor der ersten MTX-Gabe erfolgen, um einen raschen Tumorzerfall, der eine Blutung induzieren kann, zu vermeiden. Hydrierung erfolgt vor und nach Chemotherapie, damit die Urinausscheidung zumindest innerhalb der 4 Stunden vor Beginn der Chemotherapie und bis zum Folsäure-Rescue über 100 ml/Stunde gehalten wird: $2,5\text{ Liter Flüssigkeit/m}^2$ in 24 Stunden i.v. bestehend aus 5 %iger Glukose-Lösung + 30 mval KCl/l + $50\text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$. Bei Urinausscheidung unter 100 ml/Stunde Steigerung der intravenösen Flüssigkeitsgabe um 25–50 %. Der Urin-pH muss stets dokumentiert über 7 liegen. Am Vorabend der Chemotherapie oral $3 \times 1\text{ g NaHCO}_3$, die Urin-Alkalisierung muss während der Chemotherapie bis zum erfolgreichen Folsäure-Rescue fortgesetzt werden. Bei Urin-pH unter 7 zusätzliche Dosis NaHCO_3 (Natriumbicarbonat) oral oder Hydrierung mit 5%iger Glukose-Lösung plus 10 mval KCl plus $100\text{ mval NaHCO}_3/\text{l}$ in o.g. Infusionsgeschwindigkeit. Die Antiemese erfolgt mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist, i.d. Regel 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 kohlen säurehaltige Getränke. Fünf Tage vor und während der MTX-Therapie bis zum Rescue dürfen keine nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Cotrimoxazol verabreicht werden, da diese mit der MTX-Ausscheidung interferieren. Röntgenkontrastmittel sollten vor der MTX-Gabe nicht verabreicht werden, da sie die Nierenfunktion akut verschlechtern können.

Zur Konjunktivitis-Prophylaxe: 1. Vitamin A Blache (Augensalbe) /Retinol 15000 IU einmal pro Tag ab Beginn Ara-C-Chemotherapie für insgesamt 7 Tage. 2. Maxidex (Gtt Opht) / Dexamethason 1 mg/ml Augentropfen einen Tropfen alle 4 Stunden ab Morgen der Ara-C-Gabe für insgesamt 5 Tage.

Nebenwirkungen: Myelotoxizität (insbesondere durch Ara-C!); die Tiefstwerte für Leukozyten und Thrombozyten treten in der Regel 7–10 Tage nach Verab-

reichung auf. Übelkeit und Erbrechen sollten kontrollierbar sein. Ara-C kann zu schwerwiegenden, teilweise fatalen zentralnervösen, gastrointestinalen und pulmonalen Toxizitäten führen. Dabei können folgende Reaktionen auftreten: reversible korneale Toxizität und hämorrhagische Konjunktivitis; meist reversible zerebrale und zerebellare Dysfunktion inklusive Persönlichkeitsveränderungen, Somnolenz, Konvulsionen und Koma; schwere gastrointestinale Ulzerationen inklusive Pneumatosis cystoides intestinalis, die zu Peritonitis, Sepsis und Leberabszess führen kann, Darmnekrosen, nekrotisierende Kolitis, Leberschaden mit Hyperbilirubinämie. Die pulmonale Toxizität umfasst insbesondere Lungenödem und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Sehr selten kommt es zu schwerem Exanthem mit Desquamation. Zusätzlich Alopezie und Störung der Spermatogenese durch Ara-C.

Kontrollen: Während der gesamten Therapie sollten Blutbild-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich erfolgen, bis zum Durchschreiten des Nadirs alle 2 Tage.

Therapieende: Maximal 4 Zyklen. Nach 2 Zyklen sollte die Kontaktaufnahme mit dem autologen Stammzelltransplantationsteam ggf. zur Asservierung von hämatopoetischen Stammzellen erfolgen.

8.5.8 Intrathekale Chemotherapie

Für die intrathekale Chemotherapie zugelassen sind in der Schweiz:

	Dosierung lumbal	Dosierung intraventrikulär	Applikation	Indikation
MTX	15 mg	10 mg	2–3 x / Woche	Meningeosis neoplastica
Ara-C	40–80 mg	40 mg	2–3 x / Woche	Meningeosis neoplastica, eher lymphohämatopoietische Neoplasien
Liposomales Ara-C	50 mg	50 mg	14-tägig	Meningeosis neoplastica, eher lymphohämatopoietische Neoplasien
Nicht zugelassen: Thiotepa	15 mg	10 mg	2–3 x / Woche	Meningeosis neoplastica, eher solide Tumoren

Begleittherapie: Antiemese ist nicht zwingend erforderlich. Begleitende Steroidinjektionen sind obsolet. Ausnahme DepoCyte: ab dem Tag der Injektion von DepoCyte sollten die Patienten 2 x täglich 4 mg Dexamethason, oral oder intravenös, über 5 Tage erhalten.

Nebenwirkungen: Substanzunspezifisch kann es zu Kopfschmerzen, meningealen Reizerscheinungen bis zu chemischer Meningitis und bei lumbaler Applikation zu lokalen Komplikationen kommen. Sechs Stunden nach den MTX-Applikationen schliesst sich eine orale Folsäure-Substitution mit 4 x 15 mg/Tag über 2 Tage zur Prävention systemischer MTX-Wirkungen an.

Kontrollen: Während der gesamten Therapie wird der Liquor bei jeder Applikation auf Laktat und Zellzahl und mikrobiologisch auf Bakterien untersucht. Initial positive Tumormarker können im Einzelfall auch als Verlaufsparemeter dienen.

Therapiedauer: Individuell. Mit der intrathekalen Chemotherapie wird eine Liquorsanierung gemessen an Zellzahl und Nachweis neoplastischer Zellen innerhalb von 2 Wochen angestrebt. Der Abbruch oder die Umstellung der Therapie sind indiziert, wenn der Liquorbefund kontinuierlich schlechter wird (Anstieg von Zellzahl, Eiweiss und Laktat) oder wenn eine deutliche, auf die Meningeosis neoplastica zu beziehende klinische Verschlechterung eintritt. Die Beendigung der intrathekalen Chemotherapie ist sinnvoll, wenn in zwei aufeinander folgenden Liquorpunktionen zuvor nachgewiesene Tumorzellen nicht mehr nachweisbar sind. Eine Erhaltungschemotherapie wird wegen der kumulativen Toxizität in der Regel nicht empfohlen. Die Liquorsanierung ist theoretisch der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit intrathekaler Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren moduliert werden. Der Nachweis neoplastischer Zellen kann aber aufwändig sein und gelingt nicht immer. Deshalb sollte die intrathekale Chemotherapie gelegentlich allein nach klinischen Kriterien weitergeführt oder wieder aufgenommen werden. Auch eine Verschlechterung des Liquorbefunds sollte nicht in jedem Fall zum Abbruch der Therapie führen, wenn klinisch Zeichen der Progredienz fehlen. Im Rezidivfall sollte zunächst das Zytostatikum eingesetzt werden, mit dem zuvor eine Liquorsanierung erzielt wurde. Gelegentlich zeigt sich eine klinische Progredienz ohne Progredienz des Liquorbefundes. Auch diese Patienten sollten eine zweite Serie intrathekaler Chemotherapie erhalten.

8.5.9 Myelotoxizität

Substanz	Myelosuppression Nadir	Nebenwirkungen
Bevacizumab	keiner	Hypertonie, Proteinurie, Blutungen, thrombembolische Ereignisse, Darmperforationen
Carboplatin	d7-14	Myelotoxizität, Nephrotoxizität, PNP, Übelkeit und Erbrechen
Etoposid (VP16)	d7-14	Myelotoxizität, Diarrhoe
Lomustin (CCNU)	d32-42	Myelotoxizität, (Lungenfibrose), Übelkeit und Erbrechen
Methotrexat	d5-13	Myelotoxizität, ZNS-Toxizität
Temozolomid (Temodal)	d21-28	Myelotoxizität, Übelkeit und Erbrechen

Die folgenden Angaben stellen Richtwerte dar. Im Einzelfall sollte Rücksprache mit den Kollegen der Infektiologie genommen werden.

Neutropenie mit Fieber >38°C

- 2x Blutkulturen
- sofortige i.v.-Antibiose (Piperacillin + Tazobactam 3x/d) bis 7 Tage fieberfrei
- falls nicht fieberfrei nach 72 Stunden oder klinische Verschlechterung: zusätzlich Gentamicin 3mg/kg/d

Neutrophile <500/ul ohne Fieber

Der Einsatz von Granulozyten-Wachstumsfaktoren oder prophylaktischen Antibiotika ist nur in Ausnahmefällen indiziert. Ggf. kann folgendes Regime benutzt werden:

- Levofloxacin 500mg 1-0-1 bis Anstieg >500/ul
- Fluconazol 400mg 1-0-0 bis Anstieg >500/ul
- Bactrim forte 1-0-0 3x/Woche
- Bei raschem Abfall G-CSF 30 1x/d bis 2x Werte >500/ul

Thrombopenie

- >10 000/ul: tägliche Kontrolle bis >25.000/ul
- <10 000/ul oder mit Blutungszeichen: Gabe von Thrombozyten-Konzentrat, täglich Kontrollen der Thrombozyten bis Erreichen eines Wertes >25 000/ul

Tägliche niedrig-dosierte Temozolomid-Einnahme (wie z.B. während der konkomitanten Radiochemotherapie) kann mit einer ausgeprägten Lymphozytopenie assoziiert sein, insbesondere bei gleichzeitiger Steroidgabe. Details zur PJP-Prophylaxe sind Abschnitt 3.8 zu entnehmen.

8.5.10 Umgang mit Paravasaten

I. Allgemeine Massnahmen

- Infusion abbrechen
- Absaugen des Paravasats über den liegenden Zugang (Handschuhe tragen) und Entfernung des Zugangs unter Aspiration
- Hochlagerung der Extremität und Ruhigstellung
- Dokumentation (ggf. Photo)
- bei grösseren Nekrosen Anmeldung MRI und frühes plastisch-chirurgisches Konsil zur Evaluation einer Exzision

II. Spezifische Zytostatika

- Bevacizumab:
 - Nicht vesikant
- Carboplatin:
 - intermittierende trockene Kühlung
 - ggf. DMSO 99% lokal auf die Haut des Paravasatgebietes (4 Trpf/10cm²) 3x/Tag mit Lufttrocknung über 14 Tage
- Etoposid:
 - einmalig trockene milde Wärme, keine Kühlung
 - ggf. Hyaluronidase-Infiltration 150 IE in 3ml NaCl (1 Ampulle; Cave: Analgesie!)
- Methotrexat:
 - 4x täglich Kühlung über 1–2 Tage

8.6 Behandlungspfade

8.6.1 Niedriggradige Gliome WHO-Grad II

Histologisch gesichertes diffuses Astrozytom WHO-Grad II, Oligodendrogliom WHO-Grad II, Oligoastrozytom WHO-Grad II	<input type="radio"/> Asymptomatisch (außer Anfällen)	<input type="radio"/> Patient ≤ 40 J. <input type="radio"/> Patient > 40 J.	<input type="radio"/> Resektion (nicht-kurativ) <input type="checkbox"/> Resektion ohne Risiko neuer neurologischer Defizite <input type="radio"/> Operation nur mit Risiko neuer neurologischer Defizite	<input type="radio"/> Verlaufsbewachung, MRF-Kontrollen alle 6(-12) Monate <input type="radio"/> Verlaufsbewachung mit enghesigeren Kontrollen, zunächst alle 2 Monate	Nachsorge alle 6 Monate: neurologische Untersuchung und MRT
	<input type="radio"/> Prognosefaktoren: <input type="radio"/> Alter <input type="radio"/> Karnofsky-Index <input type="radio"/> Neurologischer Befund <input type="radio"/> Tumorgroße <input type="radio"/> Kontrastmittelaufnahme <input type="radio"/> Histologische Diagnose	<input type="radio"/> Operativ ohne Risiko neuer neurologischer Defizite <input type="radio"/> Symptomatisch	<input type="radio"/> Diffuses Astrozytom <input type="radio"/> Oligodendrogliom oder Oligoastrozytom	<input type="radio"/> Fraktionierte Strahlentherapie (45-54 Gy, 1.8 Gy-Fraktionen); <input type="radio"/> Keine, umschriebene, nicht operativ zugängliche Tumoren; eventuell interstitielle Brachytherapie <input type="radio"/> Strahlentherapie oder Chemotherapie (v.a. jüngere Patienten)	

<input type="radio"/> Maligne Progression	<input type="radio"/> Siehe Behandlungspfad „Gliome WHO III und IV“
Progression oder Rezidiv <input type="radio"/> Rezidiv	<input type="radio"/> Reevaluation operativer Möglichkeiten <input type="radio"/> Strahlentherapie oder Chemotherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie

8.6.2 Maligne Gliome WHO-Grade III und IV

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III <input type="radio"/> Anaplastisches Oligodendrogliom/ Astrozytom WHO-Grad III <input type="radio"/> Prognosefaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter <input type="radio"/> Karnofsky-Index <input type="radio"/> Kontrastmittel-Aufnahme <input type="radio"/> Histologische Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Astrozytom <input type="radio"/> Oligodendrogliom oder Oligoastrozytom 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Günstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter < 55-60 <input type="radio"/> Karnofsky-Index ≥ 70 <input type="radio"/> Ungünstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter > 60 J. <input type="radio"/> Karnofsky-Index < 70 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> OP, wenn ohne neue Defizite möglich 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Frühe (< 72 h) postoperative Bildung eines Rezidivs <input type="radio"/> Frühe (< 72 h) postoperative Bildung eines Rezidivs 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nachsorge alle 3-4 Monate: neurologische Untersuchung, zerebrale Bildgebung 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Progression oder Rezidiv 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reevaluation der operativen Optionen <input type="radio"/> Erneute Strahlentherapie <input type="radio"/> Experimentelle Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Palliative Therapie 	
		<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Günstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter < 65-70 J. <input type="radio"/> Karnofsky-Index ≥ 70 <input type="radio"/> Ungünstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Karnofsky-Index < 70 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> OP, wenn ohne zusätzliche Defizite möglich 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Frühe (< 72 h) postoperative Bildung eines Rezidivs 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nachsorge alle 3 Monate: neurologische Untersuchung, zerebrale Bildgebung 				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Glioblastom WHO-Grad IV 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Sehr ungünstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter > 65-70 J. <input type="radio"/> MGMT-Promoter nicht methyliert <input type="radio"/> Alter > 65-70 J. <input type="radio"/> MGMT-Promoter methyliert 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> OP, wenn ohne neue Defizite möglich 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Frühe (< 72 h) postoperative Bildung eines Rezidivs 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nachsorge alle 3 Monate: neurologische Untersuchung, zerebrale Bildgebung 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Sehr ungünstige prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alter > 65-70 J. <input type="radio"/> MGMT-Promoter methyliert <input type="radio"/> Alter > 65-70 J. <input type="radio"/> MGMT-Promoter methyliert 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Progression oder Rezidiv 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reevaluation der operativen Optionen <input type="radio"/> Erneute Strahlentherapie <input type="radio"/> Experimentelle Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Palliative Therapie

Fehlende Einwirkfähigkeit

8.6.3 Hirnmetastasen

<p>Basisprogramm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Klinisch-neurologische Untersuchung ▶ Hirndruckzeichen ▶ Extrazerebrale Tumoren ▶ manifesten MRT Schädel mit KM ▶ CT Schädel mit KM bei Kontraindikationen gegen MRT ▶ CT Schädelbasis bei Frage nach Knocheninfiltration ▶ Ggf. Liquoruntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Multiple Metastasen und Bekannter Primärtumor ○ Unzweifelhafter histopathologischer Befund 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Histologische Verzichtbar ▶ Histologische Diagnose (Biopsie oder offene OP) vor allem, wenn die Diagnose des Primärtumors länger zurück liegt (> 4 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Interdisziplinäre Therapieentscheidung 	<p>○ Argumente für Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Singuläre oder solitary Metastase ○ Guter Allgemeinzustand (KPS 70-100%) ○ Geringe neurologische Defizite ○ keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen ○ Unbekannter Primärtumor ○ Neurochirurgisch nicht sicher als Metastase einzuzurende Läsion ○ Operativ gut zugängliche Läsion ○ Raumfordernde Metastase (> 3 cm) ○ Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation ○ Relativ moderater Testung des Metastasespezifisches Lebensintervall (> 4 Jahre) zur Diagnose des Primärtumors 	<p>Supportive Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Steroide, z.B. Dexamethason 4-8 mg/d (.so viel wie nötig, so wenig wie möglich) ▶ Ggf. Antikonvulsiva ▶ Primäre prophylaktische antikonvulsive Therapie bei erhöhtem intrakraniellen Druck und multiplen Konvulsivmetastasen ▶ Psychotherapie ▶ Ergotherapie, Logopädie ▶ Palliativmedizinische Massnahmen
<ul style="list-style-type: none"> ○ Argumente für fraktionierte Ganzhirnbestrahlung: ○ Multiple Hirnmetastasen ○ Radiochirurgie in Frage kommen ○ Kontrovers: adjuvant nach Resektion einzelner Metastasen ○ Progrediente extrazerebrale Tumormanifestationen, insbesondere bei weniger chemotherapeutempfindlichen Tumoren (wahrscheinliche Lebenserwartung > 3 Monate) ○ Bei kleinzelligem Bronchialkarzinom als Teil des multimodalen Therapiekonzeptes und prophylaktisch ○ Bei Keimzelltumoren als Teil des multimodalen Therapiekonzeptes 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Primärtumor unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Primärtumor: ▶ Inspektion der Haut ▶ Röntgen Thorax ▶ Thorax-CT ▶ Mammographie ▶ Abdomensonographie mit Darstellung der Nieren ▶ Stuhluntersuchung auf okultes Blut ▶ Ggf. CT Abdomen und Becken ▶ alternativ FDG-PET als primäre Diagnostik 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Argumente für Radiochirurgie: ○ Singuläre oder solitary Metastase (< 3 cm Durchmesser) ○ Oligometastasierung (2-4 Läsionen, < 2,5 cm Durchmesser) ○ Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestation ○ Rezidiv in vorher bestrahlter Region ○ Kleine, tief gelegene Läsionen ○ Hirnstamm-Metastasen ○ Radiochirurgie der Resektionshöhle statt Ganzhirnbestrahlung 	<p>Nachsorge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ MRT (CCT bei Kontraindikationen) alle 3 Monate oder nach Klinik ▶ Überprüfung Indikation zur Steroidtherapie ▶ Überprüfung Indikation zur Operation ▶ Antikonvulsiva ▶ Endokrinologische Untersuchung bei Hinweis Hypophysensuffizienz 	

	<input type="radio"/> Verdacht auf Meningeosis neoplastica <input type="radio"/> Diskrepanz zwischen Metastasenlokalisation und klinischen Befunden <input type="radio"/> Hinweise auf spinale Läsionen	<p>► MRT der Neuroachse ► Liquoruntersuchung</p>	<input type="radio"/> Argumente für Chemotherapie: <input type="radio"/> Chemotherapie-Sensitivität des Primärtumors, Metastasen bei progressiver systemischer Progression nach Strahlentherapie <input type="radio"/> Primäre Therapie bei lymphohämatopoetischen Neoplasien <input type="radio"/> Bei kleinzelligem Bronchialkarzinom und Keimzelltumoren als Teil des multimodalen Therapiekonzeptes	
	<input type="radio"/>	<p>►</p>	<input type="radio"/> Argumente gegen tumorspezifische Therapie <input type="radio"/> Unkontrolliertes systemisches Tumorkleid mit Lebenserwartung < 3 Monate	

Verdacht auf Progression oder Rezidiv nach Primärtherapie	<input type="radio"/> CT oder MRT	<input type="radio"/> Progression/Rezidiv eindeutig <input type="radio"/> nach CT/MRT keine eindeutige Unterscheidung zwischen Rezidiv/Progression und Strahlennekrose	<p>► Interdisziplinäre Therapieentscheidung</p> <p>► Aminosäure/FDG-PET</p>	<input type="radio"/> Argumente für erneute Resektion: <input type="radio"/> Solitäre Metastasen <input type="radio"/> Radioresistenter Tumor (Nierenzellkarzinom, gastrointestinaler Tumor) <input type="radio"/> Argumente für Bestrahlung: <input type="radio"/> Bisher unbestrahlte Patienten <input type="radio"/> Multiple Metastasen <input type="radio"/> Argumente für Radiochirurgie: <input type="radio"/> Wenige (2-4) Metastasen mit geringem raumfordernden Effekt <input type="radio"/> Z.n. Ganzhirnbestrahlung <input type="radio"/> Argumente für Chemotherapie: <input type="radio"/> Sinnvolle Option gemäss Primärtumor verfügbar

8.6.4 Spinale Metastasen

<p>Basisprogramm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Neurologische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fokale segmentale Defizite? ○ Querschnittssymptome? ▶ Allgemein körperliche Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Extrazerebrale Tumormanifestationen? ○ MRT der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel ▶ Liquoruntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosismessung ○ Zytologie ○ Immunzytologie ○ Albumin oder Gesamtprotein ○ IgG, IgG-Index ○ Glukose ○ Laktat 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Indikation zur notfallmäßigen Operation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Risiko für progressives, funktionelles Defizit ○ bestehendes komplettes Querschnittssyndrom ○ Indikation zur notfallmäßigen Strahlentherapie bei medizinisch inoperablen Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Interdisziplinäre OP-Entscheidung unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▶ Metastasierungsstatus ▶ Karnofsky-Score ▶ Operationsrisiko ▶ Geschwindigkeit der Progredienz des Tumorleidens 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Metastasen von Wirbelbögen und Dornfortsatz 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Laminektomie bei Kompressionssyndrom 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dringliche OP-Indikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zunahme neurologischer Defizite ○ Indikation zur dringlichen Strahlentherapie bei medizinisch inoperablen Patienten ○ Elektive OP-Indikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Strahlen- und Chemotherapie des primären Tumors ○ Fehlende Ausfälle 		<ul style="list-style-type: none"> ○ Wirbelkörpermetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Wirbelkörperersatz ▶ Stabilisierungsoperationen, Vertebroplastie bei Frakturgefährdung oder neurologischen Ausfällen 	<p>Weiterbehandlung je nach Primärtumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Strahlentherapie (auch Stereotaktische Radiochirurgie) ▶ Chemotherapie
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Intrakranielle extramedulläre Metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Resektion soweit möglich 	
			<ul style="list-style-type: none"> ○ medulläre Metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ nur bei fundroyant verlaufender Querschnittssyptomatik 	

ZERTIFIKAT

Die Zertifizierungsstelle der Swiss TS Technical Services AG
bescheinigt, dass das

UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich

für den Geltungsbereich

**Tumorzentrum UniversitätsSpital Zürich, Lungen- und
Thoraxonkologiezentrum Zürich, Hauttumorzentrum
Zürich, Prostatakarzinomzentrum Zürich, Brustzentrum
UniversitätsSpital Zürich, Gynäkologisches Tumorzentrum
UniversitätsSpital Zürich, Hirntumorzentrum Zürich**

ein Managementsystem eingeführt hat und anwendet nach:

ISO 9001:2008 Qualitätsmanagement

Registriernummer: **11-265-254**
Erstzertifizierung: **06.12.2011**
Gültig bis: **05.12.2014**



Heinrich A. Bieler
Leiter der Zertifizierungsstelle

Wallisellen, 20.12.2012
Zertifizierungsstelle
der Swiss TS Technical Services AG
Ein Unternehmen des SVTI und des TÜV SÜD



Zertifiziertes Neuroonkologisches Tumorzentrum

Die Zertifizierungsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. OnkoZert bescheinigt hiermit, dass das

Hirntumorzentrum UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich

vertreten durch

Herrn Prof. Dr. Michael Weller

die in den durch die Deutsche Krebsgesellschaft festgelegten „Fachlichen Anforderungen an Neuroonkologische Zentren“ definierten Qualitätskriterien erfüllt.

Das Hirntumorzentrum UniversitätsSpital Zürich erhält daher die Auszeichnung

Neuroonkologisches Tumorzentrum mit Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Erstzertifizierung: 26.11.2013
Gültigkeitsdauer: 26.05.2017
Registriernummer: FAO-Z056 MNOT



Prof. Dr. W. Schmiegel
Präsident
Deutsche Krebsgesellschaft

Kontakt

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Michael Weller
Frauenklinikstrasse 26
8091 Zürich

Tel. 044 255 55 00

Fax 044 255 45 07

michael.weller@usz.ch



UniversitätsSpital
Zürich



Universität
Zürich ^{UZH}