



Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen

Empfehlungen
zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Autoren:

M. Weller (Sprecher)

A. Bornemann

W. Brugger

K. Demuth

F. Duffner

U. Ernemann

E. Grote

H. Hebart

U. Herrlinger

G. Huss

U. Imgart

R.-D. Kortmann

R. Ritz

M. Schabet

H.-G. Scheel Walter

M. Sökler

J.-P. Steinbach

H. Wilhelm

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung
von



Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.itz-tuebingen.de/itzgrup.html>

Bereits erschienen:

- Kolon-, Rektum- und Analkarzinom (2. Aufl., Juni 2003)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (11. Aufl., August 2003)
- Mammakarzinom (3. Aufl., Mai 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Weichteilsarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Malignes Melanom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:
 Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
 Universitätsklinikum Tübingen
 Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
 Telefon: (07071) 29-85235/ -85236
 Telefax: (07071) 29-5225
 E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de
www.itz-tuebingen.de

Redaktion:
 Prof. Dr. med. Michael Weller (Sprecher der Arbeitsgruppe)
 Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund (Sekretär des ITZ)
 Dr. med. Martin Sökler (Koordinierender Arzt)
 Karin Müller; Jan Wohlers (Geschäftsstelle ITZ)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

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

4. überarbeitete Auflage August 2003



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/2985235, Telefax: 07071/295225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort des Sprechers zur 4. Auflage

Die vierte Auflage der Therapieempfehlung „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“ berücksichtigt aktuelle Entwicklungen bei großen Multicenterstudien sowie neue medikamentöse Optionen in der Therapie maligner Hirntumoren. Seit der letzten Auflage der Empfehlung wurden die NOA-01-Studie zu malignen Gliomen und die NOA-03-Studie zu den primären zerebralen Lymphomen abgeschlossen und ausgewertet. Die Ergebnisse der ebenfalls abgeschlossenen EORTC-Studie 26981 zu Temozolomid zusätzlich zur Strahlentherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms werden mit Spannung erwartet. Die NOA-04-Studie und die neue Multicenterstudie zur Behandlung primärer zerebraler Lymphome (G-PCNSL-SG-1) rekrutieren weiterhin Patienten.

Die vorliegenden Therapieempfehlungen stehen in Einklang mit den Therapieleitlinien der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft zu den malignen Gliomen, den primären zerebralen Lymphomen und zur Meningeosis neoplastica sowie mit den aktuellen nationalen ISTO-Leitlinien. Auf laufende Therapiestudien wird gesondert hingewiesen. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe stimmen darin überein, dass möglichst viele Hirntumorpatienten im Rahmen kontrollierter Therapiestudien behandelt werden sollten, weil nur diese Studien einen weiteren Fortschritt auf dem schwierigerem Gebiet der Neuroonkologie erwarten lassen.

Zu Beginn des Jahres 2003 wurde den umfangreichen wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten auf dem Gebiet der Neuroonkologie in Tübingen durch die Gründung des Zentrums Neuroonkologie am Tumorzentrum Tübingen Rechnung getragen. Dieses Zentrum wird durch das Schwerpunktinitiierungsprogramm (SIP) der Medizinischen Fakultät unterstützt.

Das Gebiet der Neuroonkologie ist – erfreulicherweise – im Fluss, und jede Empfehlung kann nur eine aktuelle Bestandsaufnahme sein. Die Arbeitsgruppe wird jegliche Anregungen zu Verbesserungen und Kritik dankbar aufnehmen.

Prof. Dr. M. Weller

Sprecher der Arbeitsgruppe „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“



Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
1. Primäre Hirntumoren	1
2. Primäre spinale ZNS-Tumoren	2
3. ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	2
B. Bildgebende Diagnostik	4
1. Allgemeine Hinweise	4
2. Kraniale Diagnostik	4
2.1 Computertomographie	4
2.2 Magnetresonanztomographie	4
2.3 Angiographie	5
2.4 Konventionelle Röntgendiagnostik	5
3. Spinale Diagnostik	6
3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik	6
3.2 Magnetresonanztomographie	6
3.3 Computertomographie	6
3.4 Myelographie	6
3.5 Spinale Angiographie	7
C. Allgemeine Therapieprinzipien	8
1. Hirndruck und Rückenmarkskompression	8
2. Operatives Vorgehen	8
3. Strahlentherapie	9
4. Chemotherapie	9
5. Immuntherapie	9
6. Genterapie	10
7. Behandlung von symptomatischen Epilepsien bei Hirntumorpatienten	10
8. Kortisontherapie	10
9. Thrombosen	11
10. Alternative Therapien	11
11. Psychologische Aspekte	12
12. Pädiatrische Patienten	12
D. Spezielle Therapieempfehlungen	13
1. Primäre Hirntumoren	13
1.1 Tumoren des neuroepithelialen Gewebes	13
1.1.1 Niedriggradige Gliome	13
1.1.2 Höhergradige Gliome	14
1.1.3 Tumoren des Plexus chorioideus (Kindes- und Jugendalter)	17
1.1.4 Gliale Tumoren unsicherer Herkunft	18
1.1.5 Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren	18



1.1.6	Neuroblastische Tumoren	18
1.1.7	Tumoren der Pinealis	18
1.1.8	Embryonale Tumoren	19
1.2	Tumoren von Hirnnerven und peripheren Nerven	20
1.3	Tumoren der Meningen	21
1.4	Lymphome und hämatopoetische Neoplasien	22
1.5	Keimzelltumoren des ZNS (Grading nach WHO-Klassifikation der gonadalen Keimzelltumoren)	23
1.6	Zysten und tumorähnliche Läsionen	24
1.7	Tumoren der Sellaregion	24
1.8	Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren	25
2.	Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren	26
2.1	Intramedulläre Tumoren	26
2.2	Extramedulläre Tumoren	26
3.	ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica	27
3.1	Hirnmetastasen	27
3.1.1	Solitäre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor	27
3.1.2	Solitäre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor	27
3.1.3	Multiple Hirnmetastasen	27
3.2	Spinale Metastasen	28
3.3	Spinale Metastasen intrakranieller ZNS-Tumoren	28
3.4	Meningeosis neoplastica	29
E.	Aktuelle Studien	30
F.	Weiterführende Literatur	32
G.	Mitglieder der Arbeitsgruppe	34
H.	Anhang	36
1.	Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren (Kleihues und Cavanee 2000)	36
2.	Aktivitätsindex nach Karnofsky	40
3.	Chemotherapieprotokolle	41
3.1	PCV (Procarbazin + CCNU + Vincristin)	41
3.2	Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen	42
3.3	ACNU plus Teniposid (VM26) (nach NOA-01-Protokoll)	43
3.4	ACNU plus Ara-C (nach NOA-01-Protokoll)	44
3.5	Temozolomid	45
3.6	Hochdosis-MTX	46
3.7	Hochdosis-Ara-C	47



A. Einleitung

1. Primäre Hirntumoren

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

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

In der Regel wird eine vollständige Resektion hirneigener Tumoren angestrebt. Bei Verdacht auf Germinom oder Lymphom oder bei Tumorlokalisation in funktionell kritischen Regionen wird zur Diagnosesicherung stereotaktisch oder neuronavigiert offen biopsiert. Anschließend wird je nach histologischem Befund zugewartet oder eine spezifische Therapie, Strahlentherapie, Chemotherapie oder kombinierte Strahlen- und Chemotherapie, eingeleitet. Die vollständige Resektion eines WHO-Grad-I-Tumors ist kurativ. Bei Neurinomen, insbesondere Akustikusneurinomen, ist bis zu einem Durchmesser von 2 cm die Einzeitstrahlentherapie eine Alternative zur Operation.

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

Die Chemotherapie spielt im Vergleich zur Bestrahlung bei der Behandlung primärer hirneigener Tumoren eine untergeordnete Rolle, ist aber bei einigen Tumoren



wirksam. Die Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen zusätzlich zur Strahlentherapie verlängert die mittlere Überlebenszeit von etwa 12 Monaten beim Glioblastom kaum, erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit des Überlebens 18 Monate nach Diagnosestellung etwa von 5% auf 20%. Bei der Therapie anaplastischer Oligodendrogliome und Oligoastrozytome ist das PCV-Protokoll wirksam und konkurriert mit der Strahlentherapie als Therapie der Wahl. Als Alternative zu den Nitrosoharnstoffen steht seit wenigen Jahren das Temozolomid zur Verfügung. Bei den Medulloblastomen scheinen vor allem Patienten mit inkompletter Resektion oder Liquorassaat von einer Chemotherapie zu profitieren. In den letzten Jahren wurde zudem die Wirksamkeit der Chemotherapie bei den sezernierenden malignen Keimzelltumoren des ZNS belegt. Für die primären Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS ist eine intensive MTX-haltige Chemotherapie heute Standard.

2. Primäre spinale ZNS-Tumoren

Die häufigsten hirneigenen Tumoren, die zu radikulären Symptomen und meist langsam progredienten Querschnittssyndromen führen, sind extramedullär wachsende Meningeome und Neurinome. Intramedulläre Tumoren können komplexe neurologische Funktionsstörungen verursachen. Die Diagnostik erfordert in erster Linie die spinale MRT und nur noch sehr selten die Myelographie. Bei Liquorpunktion unterhalb einer spinalen Raumforderung muss bei gestörter Liquorzirkulation die Gefahr einer punktionsbedingten Verschlechterung des Neurostatus berücksichtigt werden. Das therapeutische Procedere und die Prognose entsprechen in den Grundzügen dem, was auch für primäre intrakranielle Tumoren gilt. Wegen der Gefahr von Querschnittssyndromen ist jedoch häufiger notfallmäßig eine therapeutische Intervention im Sinne operativer Entlastung oder sofortiger Strahlentherapie erforderlich.

3. ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

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

5% der Mammakarzinom-Patientinnen, 10% der Patienten mit Bronchialkarzinom, 5–15% der Melanom- und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten und trotz ZNS-Prophylaxe 5–15% der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) entwickeln eine Meningeosis neoplastica. Zwei Drittel dieser Patienten weisen gleichzei-



tig 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 computertomographisch oder kernspintomographisch wahrscheinlich gemacht, sollte aber möglichst durch den Nachweis von Tumorzellen im Liquor gesichert werden.

Zerebrale oder spinale Manifestationen treten meist bei fortgeschrittener Grunderkrankung auf und bedeuten auch bei adäquater Therapie eine geringe mittlere Überlebenszeit von 3–6 Monaten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate beträgt 10–20%. Bei Patienten mit solitären Metastasen oder isoliertem leptomeningealen Befall, zum Beispiel beim Mammakarzinom, ist gelegentlich auch mehrjähriges Überleben möglich.



B. Bildgebende Diagnostik

1. Allgemeine Hinweise

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

2. Kraniale Diagnostik

2.1 Computertomographie

CT und MRT sind beide in der Diagnostik kranialer Raumforderungen von hohem Stellenwert und ergänzen sich in einigen Fällen. Mit der MRT lassen sich zerebrale Veränderungen mit hoher Sensitivität darstellen, aber die CT ist gegenwärtig noch besser verfügbar, hat kürzere Untersuchungszeiten und geringere Kosten. Zudem ist sie in der Darstellung von knöchernen Veränderungen und Verkalkungen überlegen und erlaubt eine bessere Überwachung von Schwerstkranken. Die CT ist daher für Routinefragen häufig das Verfahren der ersten Wahl. Sie eignet sich auch für Verlaufskontrollen in kurzen Abständen. Bei Tumorverdacht oder zum Ausschluss von Metastasen, etwa beim Staging einer systemischen Tumorerkrankung, wird bei der CT jodhaltiges Kontrastmittel (KM) i.v. gegeben. Kontraindikationen für die KM-Gabe sind unter anderem Allergie, Hyperthyreose, Paraproteinämie und Niereninsuffizienz. Im frühen postoperativen Verlauf ist die CT an den meisten Zentren noch die Standardmethode, wird aber auch hier zunehmend durch die MRT verdrängt. Bei malignen, Kontrastmittel aufnehmenden hirneigenen Tumoren ist innerhalb der ersten drei Tage nach der Operation ein Referenz-CT ohne und mit Kontrastmittelgabe anzustreben, um einen eventuell verbliebenen Resttumor nachzuweisen. Zu einem späteren Zeitpunkt kann über Wochen nicht zwischen Resttumor und Blutungen oder postoperativen reaktiven Schrankenstörungen unterschieden werden.

2.2 Magnetresonanztomographie

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



Sofern die MRT nicht primär eingesetzt wird, kann sie als sekundäres Verfahren bei unklarem oder verdächtigem CT-Befund, bei negativem CT-Befund trotz eindeutiger klinischer Symptomatik und bei positiven CT-Befunden indiziert sein. Das ist der Fall, wenn eine bessere Abgrenzung der Läsion von wichtigen neuroanatomischen Strukturen und Gefäßen notwendig ist, eine Diagnose der Tumorart versucht oder zystische und solide Raumforderungen unterschieden werden sollen. Darüber hinaus ist die MRT bei Läsionen in Regionen wie der hinteren Schädelgrube sinnvoll, die durch die CT nicht hinreichend gut dargestellt werden. Außerdem ist sie häufig hilfreich zum Ausschluss weiterer kleiner zerebraler Metastasen, wenn bei computertomographisch nachgewiesener Solitärmetastase eine Operation oder eine andere Therapie geplant ist, die bei multipler Hirnmetastasierung nicht indiziert wäre.

Der Einsatz moderner MR-tomographischer Methoden (MR-Perfusion und MR-Spektroskopie) kann die Diagnose der Tumorart und das Grading von Hirntumoren verbessern. Die MR-Spektroskopie erlaubt die Darstellung der biochemischen Zusammensetzung von Hirntumoren. Hier werden Markersubstanzen wie N-Azetyl-Aspartat (NAA) als Neuronenmarker, Cholin als Membranbestandteil, Laktat als Indikator für anaerobe Glykolyse, Myoinositol als Indikator für Astrozytenproliferation und Lipidsignale als Indikatoren beginnender Nekrotisierung beurteilt. Die Tatsache, dass NAA nur in hirneigenen Tumoren vorhanden ist, kann für die Differentialdiagnose hilfreich sein. Die Tatsache hingegen, dass bei hirneigenen Tumoren der Abfall von NAA und der gleichzeitige Anstieg von Cholin von der Tumordignität abhängen, kann für eine Verbesserung des Tumorgradings genutzt werden.

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

2.3 Angiographie

Die konventionelle zerebrale Angiographie erfolgt vor einem neurochirurgischen Eingriff, sofern der Operateur dies wünscht. Durch die Angiographie werden die Gefäßversorgung des Tumors geklärt, vaskuläre Malformationen ausgeschlossen, Aussagen zur Tumorart getroffen und tumorbedingte Veränderungen und Verlagerungen des Gefäßsystems erfasst. Aufgrund der Entwicklung der MRT zur MRT-Angiographie wird heute an vielen Zentren auf die regelmäßige konventionelle Angiographie vor Tumoroperationen verzichtet.

2.4 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik hat seit Einführung von CT und MRT erheblich an Bedeutung verloren. Aus neurochirurgischer Indikation werden häufig prä- und postoperativ Schädelübersichtsaufnahmen angefertigt. Hauptindikation für die



Röntgennativdiagnostik ist der Nachweis von Knochenmetastasen. Je nach Lokalisation und Art des Tumors können zur Erfassung von osteolytischen, osteoblastischen, arrodierenden und hyperostotischen Knochenveränderungen spezielle Aufnahmen indiziert sein, insbesondere bei Veränderungen im Bereich von Sella und Schädelbasis.

3. Spinale Diagnostik

3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine spinale Raumforderung steht am Anfang der bildgebenden Diagnostik in der Regel die konventionelle Röntgendiagnostik der Wirbelsäule, die knöcherne Destruktionen und Arrosionen durch spinale Tumoren erfasst. Auf diese Weise lässt sich beurteilen, ob die Statik gefährdet ist.

3.2 Magnetresonanztomographie

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

3.3 Computertomographie

Durch die spinale CT ohne und mit intravenöser KM-Gabe gelingt der direkte Tumornachweis häufig nur bei extraduralen Raumforderungen. Das Erfassen der kraniokaudalen Ausdehnung kann schwierig oder unmöglich sein. Voraussetzungen für eine sinnvolle CT-Untersuchung sind eine vorherige klinisch-neurologische Untersuchung und zumindest eine Röntgen-Übersichtsaufnahme zur Einengung der Untersuchungsregion auf wenige Segmente, da die spinale CT ausschließlich in Form axialer Schichtaufnahmen erfolgen kann. Besondere Bedeutung hat die spinale CT bei osteodestruktiven Prozessen zur Beurteilung des Ausmaßes der Läsionen und der Statik. Zur Planung von instrumentierten stabilisierenden Eingriffen ist die Darstellung der betroffenen und der angrenzenden gesunden Segmente unerlässlich.

3.4 Myelographie

Die Myelographie ist alternativ oder ergänzend zu MRT und CT vor allem dann sinnvoll, wenn auch eine Liquoruntersuchung erforderlich ist, in erster Linie bei systemischen Tumorerkrankungen und Verdacht auf meningeale Tumorzellaussaat. Myelographische Befunde lassen sich durch postmyelographische CT („Myelo-CT“) weiter differenzieren. Bei Raumforderungen, die den Liquorfluss blockieren, muss mit einer klinischen Verschlechterung gerechnet werden, wenn die Liquorpunktion kaudal des Tumors erfolgt. Die Myelographie kann in Notfallsituationen indiziert sein, wenn die MRT nicht verfügbar ist, wenn der Patient für die MRT nicht ausreichend kooperationsfähig ist oder Kontraindikationen gegen die MRT bestehen. Die



Myelographie ermöglicht eine exakte Höhenlokalisierung, den Nachweis einer kompletten oder inkompletten Unterbrechung des Liquorflusses und die Erfassung begleitender Knochenveränderungen.

3.5 Spinale Angiographie

Die spinale Angiographie ist bei Verdacht auf ein spinales Hämangioblastom oder aus neurochirurgischen Gründen indiziert. So ist es für die Operationsplanung wichtig zu wissen, wo sich der Höhenabgang befindet und wie die rückenmarkversorgenden Gefäße aus den Segmentarterien verlaufen.



C. Allgemeine Therapieprinzipien

1. Hirndruck und Rückenmarkskompression

Hirndruck bei intrakraniellen Tumoren ist Folge der Raumforderung und eines begleitenden vasogenen Hirnödems, das sich fast immer gut mit Kortikosteroiden behandeln lässt. In der Regel ist eine orale Medikation, etwa mit Dexamethason (zum Beispiel Fortecortin) (32 mg/die in 2 Dosen), sehr rasch wirksam. Sie sollte in dieser Dosis über mindestens 3 Tage gegeben und kann dann meist innerhalb weniger Tage auf 2 x 2–4 mg herabgesetzt werden, sofern sich nicht ein operativer Eingriff anschließt. Im Notfall, zum Beispiel bei Einklemmungsgefahr oder Tumor-assoziiertem Status epilepticus, wird ein i. v. Bolus von 40 mg Dexamethason verabreicht. Bei Rückenmarkskompression wird initial mit einem i. v. Bolus von 100 mg Dexamethason behandelt. Hier handelt es sich um Empfehlungen, die sich bewährt haben, allerdings sind die gewählten Dosierungen nicht durch Studien gesichert. Während der Kortisontherapie erfolgt eine Ulcus-Prophylaxe, etwa mit 150–300 mg Ranitidin (zum Beispiel Sostril), 20 mg Famotidin (zum Beispiel Pepdul) oder 20 mg Omeprazol (zum Beispiel Antra). Bei Verlegung der Liquorwege mit Liquoraufstau und Hydrocephalus internus, insbesondere bei Raumforderungen im Bereich der hinteren Schädelgrube, ist häufiger eine notfallmäßige operative Dekompression erforderlich. Teilweise muss der hydrocephale Aufstau durch eine temporäre externe Liquordrainage, die meist in das Vorderhorn des rechten Seitenventrikels implantiert wird, entlastet werden. Bei der Liquorentlastung muss auf die Gefahr einer Einklemmung nach oben geachtet werden.

2. Operatives Vorgehen

Operationsziel ist in der Regel die makroskopisch komplette Tumorentfernung in mikrochirurgischer Technik. Durch den Einsatz der Neuronavigation für Eingriffsplanung und Tumorlokalisierung in Verbindung mit der funktionellen MRT sowie der intraoperativen Sonographie ist es möglich, selbst Tumoren in funktionell eloquenten Arealen sowie in tieferliegenden Hirnstrukturen mit gutem funktionellen Ergebnis zu entfernen. Die derzeit klinisch erprobte fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome strebt eine verbesserte Radikalität der Tumorentfernung an. Bei den diffus infiltrierend wachsenden Gliomen kommt es auch nach makroskopisch kompletter Tumorentfernung fast immer zum Rezidiv. In den meisten Fällen handelt es sich um ein Lokalrezidiv am Resektionsrand. Bei inoperablen primären Hirntumoren und bei Hirnmetastasen unbekannter Provenienz sollte vor der Therapieentscheidung zur Diagnosesicherung je nach Lokalisation eine neuronavigierte offene Biopsie, alternativ eine stereotaktische Biopsie vorgenommen werden, letztere eventuell in Lokalanästhesie.



3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von Hirntumoren orientiert sich an der Histologie und an der Ausbreitungscharakteristik des jeweiligen Tumors. Wichtige Kriterien sind die lokale Infiltration und die Tendenz zu spinaler Absiedlung, die Tumorlokalisation und die Wirkung der Bestrahlung auf Tumor und gesundes Gewebe (Bamberg et al. 1996). Diese Faktoren bestimmen Zielvolumina, Dosierungen, Fraktionierungen und Bestrahlungstechniken. Die drei wesentlichen Zielvolumina sind die erweiterte Tumorregion (involved field), das Gesamthirn und der gesamte Liquorraum. Interstitielle Bestrahlungstechniken (Seed-Implantationen) und externe, stereotaktisch fokussierte Bestrahlungen haben sich in speziellen Situationen den konventionellen Techniken als überlegen erwiesen. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel unter dem Schutz von Kortikosteroiden. Wenn keine Zeichen der lokalen Raumforderung oder des Hirndrucks vorliegen, werden während der Strahlentherapie 3 x 1 mg Dexamethason (zum Beispiel Fortecortin) gegeben. Bei einem Hirnödem, das mit bildgebenden Verfahren nachweisbar ist, oder klinischen Zeichen des erhöhten Hirndrucks wird individuell höher dosiert. Bei Hirndruckzeichen vor der Strahlentherapie werden initial mindestens 3 x 4 mg Dexamethason gegeben. Nach der Strahlentherapie werden die Kortikosteroide nach Möglichkeit ausschleichend abgesetzt.

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

4. Chemotherapie

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

5. Immuntherapie

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



6. Genterapie

Bei der somatischen Genterapie von Hirntumoren wird in erster Linie das virale Thymidinkinase-Gen in vivo in Tumorzellen übertragen und anschließend systemisch mit Ganciclovir behandelt. Allerdings befindet sich dieses Verfahren noch im experimentellen Stadium und sollte nur innerhalb von Studien angewandt werden.

7. Behandlung von symptomatischen Epilepsien bei Hirntumorpatienten

Die Behandlung symptomatischer fokaler oder generalisierter epileptischer Anfälle bei Patienten mit Hirntumoren orientiert sich an der klinischen Gesamtkonstellation. Wenn ein operativer Eingriff am Hirnparenchym bevorsteht, wird eine Therapie mit Diphenylhydantoin (zum Beispiel Phenhydan, Zentropil) oder Valproinsäure (zum Beispiel Ergenyl, Orfiril) eingeleitet. Postoperativ sollte auch bei Anfallsfreiheit eine Prophylaxe 3 Monate lang fortgeführt werden. Danach sollte bei Anfallsfreiheit versucht werden, die Medikamente auszuschleichen. Für eine längere Antikonvulsivabehandlung von Hirntumorpatienten im Erwachsenenalter eignen sich in erster Linie Carbamazepin (zum Beispiel Tegretal, Timonil) und Valproinsäure (zum Beispiel Ergenyl, Orfiril). Wegen der Sorge einer erhöhten Blutungsgefahr wird an einigen Zentren Valproinsäure nicht perioperativ eingesetzt. Die Dosierung erfolgt in erster Linie nach der Wirkung und nur in Einzelfällen nach den Serumspiegeln der Antiepileptika.

8. Kortisontherapie

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



9. Thrombosen

Insbesondere bei Patienten mit malignen Gliomen und großen frontobasalen Meningeomen ist das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose sowie einer Lungenembolie postoperativ und auch im weiteren Verlauf deutlich erhöht. Zur Therapie der Thrombosen bei Hirntumorpatienten fehlt international ein Konsensus. Liegt kein blutungsgefährdeter, raumfordernder zerebraler Tumor vor, wird in der Regel eine PTT-wirksame intravenöse Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin vorgenommen und nach 1–2 Tagen überlappend auf Marcumar umgestellt. Durch die neuen niedermolekularen Heparine ist das Procedere hier jedoch im Fluss (Schmidt et al. 2002). So wird zunehmend die Therapie tiefer Beinvenenthrombosen sofort mit niedermolekularem Heparin eingeleitet und solange fortgesetzt, bis eine ausreichende Wirkung der bereits am Tag 1 begonnenen oralen Antikoagulation eingetreten ist. Die Kontraindikation für eine Markumarisierung bei Patienten mit Hirntumoren ist relativ, nicht absolut. Die Markumarisierung kann bei gegebener Indikation erfolgen, sofern keine blutungsgefährdeten Tumoren vorliegen.

Niedermolekulare Heparine bieten mehrere Vorteile: Eine ambulante Therapie ist möglich, das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombopenie Typ II und einer Osteoporose ist geringer, und bei normaler Leber- und Nierenfunktion besteht keine Notwendigkeit eines laborgestützten Monitorings. Unfraktioniertes Heparin kann im Einzelfall bei Patienten mit relativer Blutungsgefährdung Vorteile bieten, weil die Therapie besser zu steuern ist.

Kommt es trotz adäquater Antikoagulation zu rezidivierenden Lungenembolien oder liegen Kontraindikationen gegen eine wirksame Antikoagulation bei Lungenembolien vor, zum Beispiel blutungsgefährdete zerebrale Tumoren, steht auch die Anlage eines Vena-cava-Schirms als therapeutische Alternative zur Verfügung.

10. Alternative Therapien

Angesichts der schlechten Behandlungsmöglichkeiten für maligne Hirntumoren existiert ein umfangreicher Markt an alternativen oder nicht hinreichend untersuchten Therapieverfahren, zu denen hier wie folgt Stellung genommen wird. Mit dem Angiogenese-Inhibitor Thalidomid ließ sich bisher kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis erbringen (Fine et al. 2000). Er sollte daher nur in kontrollierten Studien eingesetzt werden. Das pflanzliche Präparat H15, das als Wirkstoff Boswelliensäuren enthält und als Weihrauchtablette bekannt ist, hat bei knapp der Hälfte der Gliompatienten günstige Wirkungen auf das Hirnödem, führt aber nicht zu einer Tumorrückbildung (Steffler et al. 2001). Die antiödematöse Wirkung ist deutlich schwächer als die der Steroide. Nicht eingesetzt werden sollten Hypericin-haltige Präparate, weil sie ohne Lichtaktivierung vermutlich nicht wirksam sind. Die Hyperthermie in Verbindung mit einer Chemotherapie sollte nur innerhalb kontrollierter Studien angewandt werden.



11. Psychologische Aspekte

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, Tumor-assoziierte psychische Veränderungen von psychischen Reaktionen zu unterscheiden, die vom Wissen um eine nicht heilbare Tumorerkrankung herrühren.

Auf lokaler Ebene existieren außerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums keine spezifischen Strukturen der psychologischen Beratung von Hirntumorpatienten und ihren Angehörigen. Die Deutsche Hirntumorhilfe e.V. (Internetadresse: www.hirntumor.net) weitet ihre Aktivitäten derzeit aus.

Angebote des Interdisziplinären Tumorzentrums für die psychosoziale Unterstützung von Tumorpatienten am Universitätsklinikum Tübingen:

Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumorzentrums

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des POD bieten für Patienten und Angehörige während und nach dem Klinikaufenthalt Beratung und Begleitung bei der Krankheitsbewältigung. Bei Bedarf werden musisch-kreative Verfahren angewandt oder die Patienten in Entspannungs- und Kräftigungsmethoden angeleitet.

Das Angebot des Psychoonkologischen Dienstes ist kostenlos, die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht.

Unter Tel. 07071/29-87053 und 29-87054 (Anrufbeantworter) können Patienten telefonisch Termine vereinbaren.

„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

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

12. Pädiatrische Patienten

Alle Patienten unter 18 Jahren mit einer malignen Erkrankung sollen in einem Pädiatrisch-Onkologischen Zentrum behandelt werden. Das Pädiatrisch-Onkologische Zentrum des ITZ ist die Universitäts-Kinderklinik Tübingen (siehe hierzu die Therapie-Empfehlung des ITZ „Pädiatrische Onkologie“).



D. Spezielle Therapieempfehlungen

1. Primäre Hirntumoren

1.1 Tumoren des neuroepithelialen Gewebes

1.1.1 Niedriggradige Gliome

Astrozytom WHO-Grad II, Oligoastrozytom (Mischgliom) WHO-Grad II, Oligodendrogliom WHO-Grad II (jeweils mittleres Erwachsenenalter), Ependymom WHO-Grad I-II (Jugend- und frühes Erwachsenenalter)

Diagnostik: Bei Kindern und Jugendlichen mit Astrozytom sollte auch eine Untersuchung auf Neurofibromatose erfolgen.

Operation: Ziel ist die makroskopisch komplette Tumorentfernung. Ausnahme: Oligodendrogliome werden zunehmend nur biopsiert oder teilreseziert; dann erfolgt eine Chemo- oder Strahlentherapie. Die Resektion verhindert meist nicht das Rezidiv, das bei nicht-oligodendroglialen Tumoren zunächst erneut operiert werden sollte.

Strahlentherapie: Ratsam ist eine individuelle Indikationsstellung bei makroskopisch inkompletter Resektion. Bei Patienten unter 40 Jahren und mit asymptomatischen Tumoren ist Zurückhaltung geboten. Eine Indikation zur Strahlentherapie besteht bei inoperablem Rezidiv, insbesondere bei älteren Patienten. Standard sind 5 x 1,8 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 54 Gy. Eine Strahlentherapie gleich bei der Diagnose bringt keine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit verglichen mit einer Strahlentherapie, die erst bei Progression oder Rezidiv erfolgt (EORTC-Studie 22845).

Chemotherapie: Bei Astrozytomen und Ependymomen ist sie nur indiziert, wenn operative und strahlentherapeutische Optionen fehlen. Bei progredienten oder rezidierten Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen konkurriert die Chemotherapie mit der Strahlentherapie. Außerhalb kontrollierter Studien sollte das PCV-Protokoll (siehe Anhang 3.1) Anwendung finden (Mason et al. 1996, Streffer et al. 2000). Hier wird diskutiert, die Chemotherapie primär alternativ zur Radiotherapie einzusetzen. Eine individuelle PCV-Therapie sollte bei inoperablen, bestrahlten, progredienten Astrozytomen erfolgen.

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

Studien

Die EORTC bereitet eine randomisierte Studie zum Vergleich von Strahlentherapie und Chemotherapie mit Temozolomid bei Grad-II-Astrozytomen vor. Die NOA führt keine Studie zu diesen Tumoren durch.

Kinder und Jugendliche bis zum 21. Lebensjahr mit Ependymomen des WHO-Grads II und III werden unabhängig vom Resektionsausmaß innerhalb der HIT-2000-Studie mit Bestrahlung behandelt (siehe unten).



In der SIOP-GPOH-low-grade-Gliomstudie erhalten Kinder von 5–18 Jahren bei makroskopisch inkompletter Resektion eine Strahlentherapie der Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 54 Gy, bei Rezidiv oder Tumorprogression eine Chemotherapie mit Vincristin und Carboplatin. Kinder unter 5 Jahren erhalten primär eine Chemotherapie.

Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I (*überwiegend Kindesalter*)

Operation: Sie ist bei makroskopisch kompletter Tumorentfernung kurativ.

Strahlentherapie: Darauf wird auch bei makroskopisch inkompletter Resektion zunächst verzichtet; nach wiederholten Operationen ist sie erst indiziert, wenn eine funktionell beeinträchtigende Raumforderung besteht. Bestrahlt wird mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 54 Gy.

Chemotherapie: Sie ist nicht systematisch untersucht und bei Erwachsenen im allgemeinen nicht indiziert. Bei Kindern wird abhängig vom Alter entsprechend dem SIOP-GPOH-low-grade-Gliom-Protokoll therapiert (siehe oben).

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

Optikusgliom/Chiasmagliom WHO-Grad I (II) (*überwiegend Kindesalter*)

Die Definition ist lokalisatorisch; der Malignitätsgrad entspricht in der Regel dem WHO-Grad I.

Operation: Sie ist nur dann angezeigt, wenn ein einseitiger Tumor das Chiasma zu infiltrieren droht, wenn die Funktion des betroffenen Auges hochgradig eingeschränkt ist, wenn sich ein ausgeprägter Exophthalmus oder eine Hornhautkomplikation ergibt oder wenn im Zusammenhang mit einer Konformationsbestrahlung exophytische Tumorkomponenten entfernt werden sollen.

Strahlen- und Chemotherapie: Ist der Tumor progredient, wird er bei Kindern über 5 Jahren entsprechend der SIOP-GPOH-low-grade-Gliomstudie in Konformationstechnik mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt. Bei Kindern unter 5 Jahren erfolgt eine primäre Chemotherapie mit Vincristin und Carboplatin (siehe oben). In der Regel ist therapeutische Zurückhaltung angezeigt, es sollten aber regelmäßig augenärztliche und neuroradiologische Kontrollen erfolgen.

1.1.2 Höhergradige Gliome

Anaplastisches Astrozytom, Oligoastrozytom, Oligodendrogliom WHO-Grad III (jeweils mittleres bis höheres Erwachsenenalter), Ependymom WHO-Grad III (Jugend- bis frühes Erwachsenenalter), Glioblastom WHO-Grad IV (höheres Erwachsenenalter)

Kinder und Jugendliche bis zum 21. Lebensjahr mit Ependymomen des WHO-Grads II und III werden unabhängig vom Resektionsausmaß innerhalb der HIT-2000-Studie behandelt.

Diagnostik: Geeignet sind kraniale MRT oder CT, beim Ependymom spinale MRT und Liquoruntersuchung.



Operation: Sie erfolgt mit dem Ziel der makroskopisch kompletten Tumorentfernung.

Strahlentherapie: Bei Gliomen wird sie mit einem Sicherheitsaum von 2 cm oder ödemfassend mit 5 x 1,8–2 Gy/Woche bis zur Gesamtdosis von 54–60 Gy vorgenommen (Kortmann et al. 1998). Bei infratentoriellem malignem Ependymom oder supratentoriellem malignem 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 2 Gy/Woche, bei infratentoriellem Tumorsitz mit 5 x 1,8 Gy Einzeldosis, auf 54 Gy aufgesättigt. Ependymome des WHO-Grads II und III supra- oder infratentoriell werden unabhängig vom Resektionsausmaß postoperativ bestrahlt (5 x 1,8 Gy pro Woche, 54 bzw. 59,4 Gy ZVD). Bei persistierendem Resttumor muss eine erneute (Second-look-)Operation oder eine stereotaktische Aufsättigung erwogen werden. Bei supratentoriellem Ependymom ohne Liquorzellaussaat wird lediglich die Tumorregion bestrahlt. Bei den überwiegend lumbal lokalisierten myxopapillären Ependymomen kann bei kompletter Resektion postoperativ zunächst zugewartet werden; bei incompletter Resektion sollte eine Strahlentherapie der Tumorregion angeschlossen werden. Kinder werden bei hochmalignen Gliomen oder Hirnstammgliomen entsprechend der HIT-GBM-2000-Studie behandelt (siehe Kap. E. Studien).

Chemotherapie: Wegen der unsicheren Datenlage sollte die Chemotherapie maligner Gliome nach Möglichkeit in Studien erfolgen. Patienten mit Gliomen des WHO-Grads III können an der NOA-04-Studie teilnehmen (siehe unten). Bei den übrigen Patienten mit WHO-Grad-III-Gliomen wird primär die Indikation zur Chemotherapie individuell, abhängig von Histologie und Prognose gestellt, meist nach oder unterstützend zur Strahlentherapie. Bei den anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen erfolgt die Chemotherapie (nach dem PCV-Schema) zunehmend vor der Strahlentherapie. Eigene Erfahrungen sprechen für dieses Procedere (Streffer et al. 2000). Sinnvoll ist die Chemotherapie in der Regel bei progredienten oder nach Strahlentherapie rezidierten Grad-III-Gliomen.

Beim Glioblastom sollte die Chemotherapie vor der Bestrahlung nur in kontrollierten Studien erfolgen. Eine primäre Chemotherapie während oder nach der Strahlentherapie sollte bei Glioblastomen vor allem erwogen werden, wenn es sich um jüngere Patienten (unter 65 Jahre) oder Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne wesentliche neurologische Defizite handelt (Karnofsky-Index >70%).

Folgende Protokolle können nach derzeitiger Datenlage als etwa gleichwertig angesehen werden (siehe Anhang): PCV-Polychemotherapie, Temozolomid-Monotherapie, ACNU/VM26-Kombinationstherapie, ACNU/BCNU/CCNU-Monotherapie. Diese Protokolle können als wirksam gelten und auch außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden. Unter den Monotherapien ist die Temozolomidtherapie wahrscheinlich am besten verträglich, aber sehr teuer. Von den Nitrosoharnstoffpräparaten liegen zwar für BCNU die umfangreichsten Daten vor, aber es besteht ein Risiko für Lungenfibrosen. Deshalb setzen wir bevorzugt CCNU oral oder ACNU i. v. ein. Die vergleichende Analyse der DÖG- und NOA-01-Studien legt nahe, dass das Risiko für Lungenfibrosen bei ACNU deutlich geringer ist als bei BCNU. Die Chemo-



therapie beginnt entweder nach Abschluss der primären Wundheilung, während oder nach der Strahlentherapie, oder bei Progression oder Rezidiv. Sie wird als erfolglos betrachtet, wenn der Tumor nach 2 Zyklen der Nitrosoharnstofftherapie oder 4 Zyklen der Temozolomidtherapie progredient ist oder rezidiert. In Tübingen wird sie bei stabiler Tumorsituation oder fehlendem Tumornachweis in der Bildgebung nach 5–6 Zyklen der Nitrosoharnstofftherapie oder 10–12 Zyklen der Temozolomidtherapie beendet. Andere Zentren behandeln bis zur Progression oder zur prolongierten Myelosuppression.

Bei Progression oder Rezidiv nach bereits erfolgter Chemotherapie und fortbestehender Indikation gemäß den obigen Kriterien sollte bei malignen Gliomen nach bereits erfolgter Nitrosoharnstofftherapie mit Temozolomid und vice versa behandelt werden. Andere Chemotherapieprotokolle werden in Studien evaluiert. Kommt es zu einem Rezidiv, kann unter bestimmten Umständen – junger Patient, Intervall zur ersten Resektion mehr als 1 Jahr, guter Karnofsky-Index, gut zugänglicher, großer Tumor – auch eine erneute Operation erwogen werden. Für einzelne Patienten mit umschriebenen Läsionen kommt eventuell eine Wiederholung der (hypofraktionierten) Strahlentherapie in Frage.

Nachsorge: Sie erfolgt mit CT- oder MRT-Kontrollen unmittelbar postoperativ, dann alle drei Monate über 1 Jahr bei Grad-III-Tumoren, über zwei Jahre bei Grad-IV-Tumoren, danach etwa halbjährlich sowie jederzeit bei neuen Symptomen.

Studien

NOA-01: Bei der NOA-01-Studie der „Risikoadaptierten multimodalen Therapie maligner Gliome“ der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft erhielten Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70–100% zusätzlich zur Strahlentherapie unmittelbar nach der Operation eine meist 5 Zyklen umfassende kombinierte Chemotherapie mit ACNU und VM26 oder mit ACNU und Ara-C. Patienten mit einem Karnofsky-Index von 50–70% sollten zusätzlich zur Strahlentherapie randomisiert entweder schon nach Abschluss der primären Wundheilung oder erst beim Rezidiv oder bei Tumorprogression 5 Zyklen ACNU erhalten. Diese beiden Studienarme erwiesen sich als nicht vermittelbar. Die Rekrutierung für diese Studie wurde im Februar 2000 abgeschlossen. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen ACNU/VM26 und ACNU/Ara-C ergab sich nicht (NOA 2003).

NOA-04: Die NOA-04-Studie (Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid) schließt anaplastische Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome des WHO-Grads III ein. Die Patienten werden zwischen primärer Strahlentherapie (Arm A) und primärer Chemotherapie nach dem PCV-Schema (Arm B) oder mit Temozolomid (Arm C) randomisiert. Bei Progression erfolgt in Arm A die Randomisierung nach PCV oder Temozolomid und bei weiterer Progression ein Crossover. Bei Progression in den Armen B und C erfolgt zunächst die Strahlentherapie und bei weiterer Progression anschließend die initial nicht verabreichte Chemotherapie, PCV oder Temozolomid (www.neuroonkologie.de).



Die EORTC-Studie 26951 plante bei höhergradigen Oligodendrogliomen oder Oligoastrozytomen entweder eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit 59,4 Gy in 1,8-Gy-Einzeldosen und eine nachfolgende PCV-Chemotherapie in 6 Zyklen oder eine alleinige Strahlentherapie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

EORTC 26981: Diese Phase-III-Studie untersucht bei Patienten mit Glioblastom, ob eine primäre Temozolomidtherapie parallel und adjuvant zur Strahlentherapie der alleinigen Bestrahlung überlegen ist. Die Studie wurde im März 2002 beendet. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

In der Studie HIT-2000 wird die Behandlung von Medulloblastomen sowie von supratentoriellen, primitiv neuroektodermalen Tumoren und Ependymomen der WHO-Grade II und III untersucht. Thema ist der Stellenwert der Dosisintensivierung in Form einer hyperfraktionierten Strahlenbehandlung bei gleichzeitiger Schonung von Normalgewebe (Kortmann et al. 1998a,b). Dieses Konzept erlaubt eine zusätzliche lokale Dosisintensivierung mit dem Ziel einer verbesserten Tumorkontrolle, ohne das Nebenwirkungspotential anzuheben. Beim Medulloblastom mit niedrigen Risikofaktoren erfolgt eine Randomisierung zwischen Hyperfraktionierung und konventioneller Fraktionierung. Bei fortgeschrittener Erkrankung werden innovative chemotherapeutische Ansätze in Kombination mit einer hyperfraktionierten Strahlentherapie untersucht.

Beim HIT-GBM-C-Protokoll erhalten Kinder und Jugendliche mit Glioblastom eine kombinierte postoperative Therapie. Der eine Bestandteil ist eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 54 Gy für Kinder unter 5 Jahren und bis 59,4 Gy für Kinder über 5 Jahren. Der andere Bestandteil ist eine Chemotherapie mit Cisplatin, Ifosphamid und Etoposid (VP16), die simultan und nach der Radiotherapie stattfindet. Bei Progression oder Rezidiv erfolgt eine Therapie mit Topotecan oder Valproinsäure, letztere mit dem Ziel einer Tumorzellendifferenzierung. Die Folgestudie HIT GBM D ist in Vorbereitung. Eine Kontaktaufnahme ist möglich mit dem Kompetenzzentrum Strahlentherapie bei Hirntumoren im Kindesalter der GPOH, Tübingen (Kontakt s. Kap. E. Studien).

1.1.3 Tumoren des Plexus chorioideus (Kindes- und Jugendalter)

Plexuspapillom WHO-Grad I

Die Therapie ist gleich wie bei niedriggradigen Gliomen.

Plexuskarzinom (*anaplastisches Plexuspapillom*) WHO-Grad III

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



1.1.4 Gliale Tumoren unsicherer Herkunft

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

Die Diagnostik stützt sich auf die Hirnbiopsie.

Strahlentherapie: Bisher 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 54 Gy. Als Alternative dazu kommt eine Chemotherapie in Betracht, am ehesten nach dem PCV-Schema (Herrlinger et al. 2002a). Das Phase-II-Protokoll der NOA schlägt Procarbazin/CCNU vor und bei Progression eine Strahlentherapie.

1.1.5 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 pilozytischem Astrozytom (siehe 1.1.1).

Gangliogliom WHO-Grad I–II

Behandelt wird wie beim pilozytischem Astrozytom (WHO-Grad I) oder anderen niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) (siehe 1.1.1)

Gangliogliom WHO-Grad III

Therapie wie bei anaplastischem Astrozytom WHO-Grad III (siehe 1.1.2).

1.1.6 Neuroblastische Tumoren

Olfaktorisches Neuroblastom (*Ästhesioneuroblastom*)

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

1.1.7 Tumoren der Pinealis

Pineozytom WHO-Grad II

Die **Operation** erfolgt mit dem Ziel der makroskopisch kompletten Tumorresektion; auch bei subtotaler Resektion ist zunächst eine abwartende Haltung empfehlenswert.

Strahlentherapie: Bei symptomatischem Rezidiv ist eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 54 Gy angezeigt.



Pineoblastom und Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 21. Lebensjahr sollte die Therapie innerhalb des HIT-2000-Protokolles erfolgen.

Bei Erwachsenen kann die Therapie in Anlehnung an die HIT-2000-Studie für die primitiven neuroektodermalen Tumoren erfolgen.

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

Strahlentherapie: Sie umfasst die Behandlung der Neuroachse mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 36 Gy, und anschließend die Bestrahlung der Tumorregion mit zusätzlich 5 x 1,8 Gy/Woche bis 19,8 Gy (Gesamtdosis 55,8 Gy). Alternativ kommt eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit 2 x 1 Gy/Tag, 5 x /Woche bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 60 Gy in Betracht. Es folgt eine Aufsättigung des primären Tumorgebietes bis 68 Gy, bei Resttumor bis 72 Gy (Konformationstechnik) analog der Studie HIT-2000. Anschließend wird eine Erhaltungstherapie mit 8 Kursen CCNU, Cisplatin und Vincristin vorgenommen und simultan zur Bestrahlung wöchentlich Vincristin gegeben. Sonst vollzieht sich die Therapie analog dem HIT-91-Protokoll: Der Liquorraum wird mit 5 mal 1,6 Gy pro Woche bis zur Zielvolumendosis von 35.2 Gy bestrahlt, gefolgt von einer Aufsättigung bis 54 Gy.

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

1.1.8 Embryonale Tumoren

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

Diagnostik: Sie beinhaltet spinale MRT, Liquoruntersuchung und Skelettszintigraphie.

Operation: Sie dient dem Ziel der makroskopisch kompletten Tumorentfernung.

Strahlentherapie: Bei Erwachsenen erfolgt eine Behandlung der Neuroachse mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 36 Gy, anschließend eine Bestrahlung der Tumorregion mit zusätzlich 5 x 1,8 Gy/Woche bis 19,8 Gy oder entsprechendem Boost auf spinale Absiedlungen (Gesamtdosis 55,8 Gy). Bei Kindern ist nach dem HIT-2000-Protokoll eine hyperfraktionierte Bestrahlung der Neuroachse angezeigt mit 2 x 1 Gy/Tag, 5x/Woche, bis 36 Gy. Die Aufdosierung der Tumorregion oder der hinteren Schädelgrube mit gleicher Fraktionierung beläuft sich auf 68 Gy, bei Resttumor auf 72 Gy (Konformationstechnik).

Chemotherapie: Bei Erwachsenen ist sie individuell indiziert analog dem HIT-2000-Protokoll in Form einer Erhaltungstherapie mit CCNU, Cisplatin und Vincristin bei makroskopisch subtotaler Tumorresektion oder Tumorzellaussaat im Liquor mit oder ohne kernspintomographisch fassbare spinale Absiedlungen. Die Behandlung von Kindern sollte in die HIT-2000-Studie eingegliedert sein.



Nachsorge: Hierzu dienen CT- und Liquor-Kontrollen unmittelbar postoperativ, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, dann alle 6 Monate über 2 Jahre, danach jährlich. Bei Rezidiven ist eine erneute Operation zu erwägen. Die adjuvante Chemotherapie kann zum Beispiel analog dem HIT-REZ 97-Protokoll erfolgen. Bei solitärem Rezidiv kann eine zusätzliche stereotaktische Einzeit-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Studien: Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 21. Lebensjahr sollten innerhalb des HIT-2000-Protokolls behandelt werden.

1.2 Tumoren von Hirnnerven und peripheren Nerven

Neurinom (*Neurilemmom/Schwannom, WHO-Grad I*) (*mittleres Erwachsenenalter*)

Akustikusneurinome machen den Großteil der Neurinome aus. Sie gehen meistens von der Pars superior des Nervus vestibularis aus. Neurinome an anderen Hirnnerven wie der Nn. trigeminus, abducens oder glossopharyngeus sind sehr selten. Bilaterale Akustikusneurinome sind ebenfalls selten (weniger als 5%) und pathognomonisch für die Neurofibromatose Typ II.

Operation: An präoperativer Diagnostik sind erforderlich: MRT nativ und mit Kontrastmittel, Dünnschicht-CT (Knochenfenster), Audiogramm, AEP und eventuell ein EMG des N. facialis. Ziel der mikrochirurgischen Operation ist es, den Tumor unter elektrophysiologischem Monitoring (AEP, EMG des N. facialis) komplett zu entfernen. Bei kleinen Tumoren ist es manchmal möglich, das Gehör zu erhalten. Der N. facialis kann bei mehr als 90% der Patienten anatomisch erhalten werden. Ist der Nerv anatomisch erhalten geblieben, aber postoperativ eine Facialisparese aufgetreten, soll die physikalische Therapie konsequent bis zu einem Jahr fortgeführt werden. Begleitend werden EMG-Kontrollen empfohlen. Bei fehlender Regeneration oder nach Durchtrennung des N. facialis kann eventuell durch eine Hypoglossus-Facialis-Anastomose eine Teilfunktion wiederhergestellt werden.

Strahlentherapie: Bei Akustikusneurinomen mit einem Durchmesser kleiner als 2 cm kommt als Alternative zur mikrochirurgischen Exstirpation die stereotaktische Radiochirurgie in Betracht. Möglicherweise kann mit einer fraktionierten Konformationsbestrahlung in einem höherem Prozentsatz als mit anderen Verfahren bei Patienten mit Akustikusneurinomen das Hörvermögen erhalten werden. Bei Neurinomen okulomotorischer Nerven wird therapeutische Zurückhaltung empfohlen, weil eine kurative Therapie unter Wiederherstellung der Funktion meist nicht möglich ist.

Chemotherapie: Eine solche Behandlung ist nicht indiziert.

Neurofibrom WHO-Grad I

Operation: Sie ist in der Regel kurativ.



Maligner peripherer Nervenscheidentumor WHO-Grad III–IV (*Neurogenes Sarkom / anaplastisches Neurofibrom / malignes Schwannom*)

Therapie: Sie entspricht im Grundsatz dem Vorgehen bei Weichteilsarkomen (siehe ITZ-Empfehlungen zu „Weichgewebs- und Knochensarkomen bei Erwachsenen“).

1.3 Tumoren der Meningen

Meningeom WHO-Grad I (*höheres Erwachsenenalter*)

Diagnostik: Es existieren zahlreiche histologische Varianten ohne prognostische Bedeutung.

Operation: Sie dient dem Ziel der kurativen Resektion, ist aber im Bereich großer venöser Blutleiter (Sinus sagittalis superior) nicht immer möglich. Bei Optikuscheidenmeningeomen und Meningeomen mit Infiltration des Sinus cavernosus ist die Gefahr der Visusverschlechterung oder von Störungen der Okulomotorik erheblich, eine vollständige Entfernung daher nicht immer möglich.

Strahlentherapie: Die Bestrahlung der Tumorregion erfolgt bei symptomatischem inoperablem Tumor oder progredientem Rezidiv mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 54 Gy, wobei der Sicherheitsraum 2–3 cm beträgt. Bei Optikuscheiden- und Sinus-cavernosus-Meningeom sowie inoperablem Keilbeinflügelmeningeom ist eine fraktionierte Konformationsbestrahlung angezeigt. Bei Progression nach Bestrahlung kann eine Therapie mit Hydroxyharnstoff versucht werden (20 mg/kg/Tag Dauertherapie über 1–2 Jahre).

Nachsorge: Postoperativ sollte eine Untersuchung mit CT oder MRT nach 1 Jahr erfolgen, dann in 2-jährigem Abstand und danach individuell in größeren Intervallen.

Studien: In Vorbereitung befindet sich eine EORTC-Studie, die randomisiert den Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie bei inkomplett resezierten, benignen Meningeomen untersucht.

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

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

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

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

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

Chemotherapie: Wie beim Weichteilsarkom ist die Indikation individuell zu stellen (siehe ITZ-Empfehlungen „Weichgewebs- und Knochensarkome bei Erwachsenen“).



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

Hämangioblastom

Operation: Sie hat die makroskopisch komplette Resektion zum Ziel.

Strahlentherapie: Die Behandlung der Tumorregion bei inoperablem Tumor oder Rezidiv erfolgt mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 45 Gy, eventuell in Konformationstechnik.

Lipom

Operation: Ein Eingriff ist bei symptomatischer Raumforderung angezeigt.

1.4 Lymphome und hämatopoetische Neoplasien

Primäres Non-Hodgkin-Lymphom des ZNS (*Im mittleren bis höheren Erwachsenenalter kommt es meist bei immunkompetenten Patienten vor, im mittleren Erwachsenenalter bei Patienten mit Immunsuppression nach Transplantation oder Immundefekt, besonders AIDS*)

Diagnostik: Zur Diagnostik dienen die Liquoruntersuchung sowie eine augenärztliche Kontrolle zum Ausschluss von Infiltrationen des Glaskörpers oder der Uvea. Eine intensive systemische Tumorsuche ist nicht erforderlich, denn primäre Non-Hodgkin-Lymphome des ZNS bilden nur selten und in der Regel erst bei längerem Verlauf systemische Tumormanifestationen. Systemische Non-Hodgkin-Lymphome wiederum führen selten zu intraparenchymalen Hirnmetastasen, sondern allenfalls zu einer Meningeosis. Kristallisiert sich bei bildgebenden Verfahren der Verdacht auf ein ZNS-Lymphom heraus, kann die allgemeine Diagnostik vor der Biopsie (siehe unten) beschränkt werden auf: Routineblutuntersuchungen, HIV-Test, Untersuchung des Liquors (falls keine intrakranielle Druckerhöhung vorliegt!) und eine biomikroskopische Untersuchung des Auges.

Operation: Es sollte kein Resektionsversuch, sondern eine stereotaktische Biopsie vorgenommen werden, und zwar bei entsprechendem Verdacht unbedingt vor Beginn einer Kortikosteroid-Therapie.

Strahlen- und Chemotherapie: Bei immunkompetenten Patienten hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass die kombinierte Radiochemotherapie mit intravenöser und intrathekaler Zytostatika-Applikation – zum Beispiel nach dem „Sandwich“-Protokoll von DeAngelis und Mitarb. (konsekutiv: MTX, Strahlentherapie, Ara-C) – die Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie deutlich verlängert. Allerdings ist sie mit einer nicht akzeptablen Rate an Neurotoxizität assoziiert (Abrey et al. 1998). In neueren Protokollen wurde deshalb häufig eine primäre Chemotherapie vorgenommen und auf die Strahlentherapie erst bei inkompletter Remission, Progression oder Rezidiv zurückgegriffen (Blay et al. 1998; Guha-Thakurta et al., 1999, Schlegel et al. 2001, Herrlinger et al. 2002b) (siehe unten).



Bei Patienten mit AIDS oder bei jenen, die für die primäre Chemotherapie aus anderen Gründen nicht in Frage kommen, kann die Strahlentherapie des Gehirns weiterhin als Standard gelten. Die initiale Kortikosteroid-Therapie erfolgt mit 4 x 4 mg Dexamethason/Tag, das bis zum Ende der Bestrahlung langsam reduziert und abgesetzt wird. Bei der kleinen Untergruppe von Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit CD4+-T-Zellen über 200/ μ l kann auch eine primäre Chemotherapie mit Methotrexat, eventuell in Kombination mit Thiotepa und Procarbazin, oder eine PCV-Chemotherapie erwogen werden.

Strahlentherapie: Bei kombinierter Therapie erfolgt eine Bestrahlung des Gehirns unter Einschluss der Meningen (Helm-Technik) mit 5 x 1,5 Gy pro Woche bis zur Zielvolumendosis von 45 Gy, bei Resttumor lokale Aufsättigung um 15 Gy nach CT-Plan. Eine Liquorraumbestrahlung ist bei einem Rezidiv mit Liquoraussaat indiziert, wenn zuvor keine Strahlentherapie stattfand. Erfolgt die Therapie außerhalb eines Protokolls unter Verzicht auf die Chemotherapie, kommt die Ganzhirnbestrahlung (Helm-Technik) bis 50,4 Gy (5 x 1,8 Gy pro Woche) in Betracht. Bei Liquoraussaat ist eine Liquorraumbehandlung bis 36 Gy angezeigt, gefolgt von der Aufsättigung des Gehirns bis 50,4 Gy.

Im weiteren Verlauf kann nach einer primären Strahlentherapie individuell die Indikation zu einer Chemotherapie, zum Beispiel nach PCV-Schema oder mit Temozolomid, gestellt werden. Bei älteren Patienten sind auch eine primäre PCV-Therapie und der initiale Verzicht auf die Strahlentherapie vertretbar.

Studien

Deutsche PCNSL-Studie (G-PCNSL-SG-1): Diese neue Studie, die im Spätsommer 2000 begonnen wurde, entstammt einer Fusion der Konzepte von NOA-03-Studie (Herrlinger et al. 2002b) und BMPD-Studie. Initial erfolgt eine Hochdosis-MTX-Therapie (4 g/m²) über maximal 6 Einzelgaben in 14-tägigen Abständen. Bei Komplettremission werden die Patienten zwischen konsolidierender Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 4–7 Wochen und Ganzhirnbestrahlung bei Rezidiv randomisiert. Bei Teilremission, stable disease oder Progression erfolgt eine Randomisierung zwischen Ganzhirnbestrahlung und Hochdosis-Ara-C-Therapie. Die Ganzhirnbestrahlung erfolgt in 1,5-Gy-Fraktionen bis zu einer Dosis von 45 Gy. Ein Boost wird nicht verabreicht.

Jenen Patienten, die zum Beispiel wegen eingeschränkter Nierenfunktion (mit einer Kreatinin-clearance von weniger als 50 ml/min) nicht nach diesem Protokoll behandelt werden können, wird in Tübingen die Teilnahme an einer Studie zur primären Chemotherapie mit Temozolomid angeboten.

1.5 Keimzelltumoren des ZNS (Grading nach WHO-Klassifikation der gonadalen Keimzelltumoren)

Diagnostik: Zur Diagnostik eignen sich die kraniale und spinale MRT sowie eine Liquoruntersuchung mit Bestimmung von β -HCG und α -Fetoprotein. Die Marker werden auch im Blut bestimmt. Wichtig ist die Bestimmung der Marker vor der



Operation, da bei signifikantem Markernachweis auf die Operation verzichtet wird. Die Therapie erfolgt abhängig von der Histologie und dem Nachweis von Tumormarkern in Anlehnung an das SIOP-CNS-GCT-96-Protokoll zur Behandlung intrakranieller Keimzelltumoren.

1.6 Zysten und tumorähnliche Läsionen

Epidermoidzyste, Dermoidzyste, Kolloidzyste, hypothalamisches neuronales Hamartom

Eine Operation ist bei symptomatischer Raumforderung notwendig. Liegt diese im Bereich der Foramina Monroi, sollte auch bei fehlender Symptomatik reseziert werden, um einen akuten Aufstau bei Verlegung der Foramina zu verhindern. Kolloidzysten sollten nicht stereotaktisch biopsiert, sondern offen oder endoskopisch möglichst komplett unter Einschluss der Zystenwand reseziert werden.

1.7 Tumoren der Sellaregion

Hypophysenadenom (*mittleres Erwachsenenalter*)

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

Therapie bei Mikroadenom (unter 1 cm): Bei Prolaktin-bildendem Mikroadenom – auch bei Kinderwunsch – werden langsam einschleichend Dopaminagonisten gegeben (zum Beispiel 4 x 5 mg Bromocriptin oder neuere Präparate). Falls es damit zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel kommt, reichen regelmäßige endokrinologische und ophthalmologische sowie – seltener – MRT-Kontrollen aus. Bei zufällig entdecktem asymptomatischem Mikroadenom ohne Hormonbildung oder Hypophysenfunktionsstörung sind ebenfalls regelmäßige endokrinologische und ophthalmologische Untersuchungen sowie jährliche MRT-Kontrollen ratsam.

Operation: Sie geschieht mit dem Ziel selektiver Adenomentfernung unter Schonung des normalen Hypophysengewebes, wenn die Therapie mit Dopaminagonisten bei Prolaktin-bildendem Adenom nicht ausreichend wirksam ist. Das gilt auch bei ACTH- und GH-bildendem oder größtenproredientem hormoninaktiven Adenom. Bei postoperativ weiter erhöhten GH-Spiegeln ist wie beim Prolaktinom ein Versuch mit Dopaminagonisten oder mit Somatostatinanaloga wie Octreotid (zum Beispiel Sandostatin®) indiziert. 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): Zur präoperativen Behandlung bei Prolaktin-bildendem Adenom sind Dopaminagonisten angezeigt. Die Operation erfolgt mit dem Ziel selektiver Adenomentfernung unter Schonung des gesunden Hypophysengewebes. Bei inkompletter Entfernung, besonders bei parasellär verbliebe-



nen Anteilen, verringert die Bestrahlung das Rezidiv- oder Progressionsrisiko. Wurde ein hormoninaktives Makroadenom nicht vollständig entfernt oder hat ein Prolaktin- oder GH-bildendes, inkomplett entferntes Makroadenom nicht ausreichend auf Dopaminagonisten angesprochen, ist eine Bestrahlung der Tumorregion in Konformationstechnik zu empfehlen. Dabei sollte der Sicherheitsaum 1–2 cm betragen, die Dosis 5 x 1,8 Gy/Woche bis 45 Gy, bei weit nach suprasellär oder nach parasellär reichendem Adenom bis 50,4 Gy.

Nachsorge: Dazu eignen sich klinische, ophthalmologische und endokrinologische Untersuchungen, bei komplikationslosem Verlauf unmittelbar nach der Operation oder Bestrahlung, dann alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten Jahr, dann jährlich. Bildgebende Kontrollen sind fakultativ und müssen seltener gemacht werden. Während einer Schwangerschaft sind monatliche ophthalmologische Kontrollen erforderlich.

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

Diagnostik: Standard sind die Bestimmung des Hormonstatus und die ophthalmologische Untersuchung, wie beim Hypophysenadenom.

Operation: Bei makroskopisch kompletter Tumorentfernung ist sie kurativ. Bei Kindern ist ein Eingriff grundsätzlich indiziert, also auch bei asymptomatischer Raumforderung. Eine perioperative Substitutionstherapie ist obligat, 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 klinischen und CT- oder MRT-Kontrollen gerechtfertigt.

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

Chemotherapie: Sie ist nicht indiziert.

Nachsorge: Die Nachsorge erfolgt wie bei Makroadenomen der Hypophyse.

1.8 Lokale Ausdehnung regionaler Tumoren

Paragangliom (*Chemodektom*)

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

Kraniales Chordom

Bei der Operation sollte der Tumor möglichst weitgehend entfernt werden. Dies ist allerdings im Clivus-Bereich nur selten möglich.



Die Strahlentherapie erfolgt, wenn bei klinisch symptomatischer Raumforderung keine Reoperation möglich ist, und zwar in Konformationstechnik mit 5 x 1,8 Gy/Woche bis 70 Gy. Bei Infiltration des Hirnstamms ist eine Protonenbestrahlung zu empfehlen, die unter anderem in Boston und in Darmstadt verfügbar ist. Eventuell kann mit Shrinking-Field-Technik außerhalb des Hirnstamms in der infiltrierten Schädelbasis bis 70 Gy aufgesättigt werden.

Die Chemotherapie ist nicht hinreichend untersucht.

Karzinom, zum Beispiel Nasopharynx-Karzinom

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

2. Primär spinal wachsende ZNS-Tumoren

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

2.1 Intramedulläre Tumoren

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

2.2 Extramedulläre Tumoren

Meningeom, Hämangioblastom, Neurinom, spinales Chordom, Lipom

Die Therapieprinzipien bei 2.1 und 2.2 entsprechen denen der intrakraniellen Hirntumoren gleicher Histologie. Falls möglich, sollten diese Tumoren reseziert werden. Falls indiziert, erfolgt die Strahlentherapie mit 5 x 1,8 Gy /Woche bis 50,4 Gy mit einer Wirbelkörper-Höhe als Sicherheitsabstand in kraniokaudaler Richtung. 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 WHO-Grad-IV-Gliomen erfolgt eine lokal erweiterte Strahlentherapie (5 x 1,8 Gy/Woche bis maximal 54 Gy Zielvolumendosis).

Die spinale Strahlentherapie erfolgt ebenfalls unter Gabe von Kortikosteroiden, zum Beispiel initial mindestens 2 x 4 mg Dexamethason, das während der Therapie reduziert und nach Abschluss der Strahlentherapie abgesetzt werden kann, wenn keine zusätzlichen neurologischen Symptome auftreten. Die Chemotherapie erfolgt nach den Prinzipien der Behandlung intrakraniellen Tumoren.

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



3. ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

3.1 Hirnmetastasen

3.1.1 Solitäre Hirnmetastase bei unbekanntem Primärtumor

Diagnostik: Die Diagnose stützt sich auf die gründliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung einschließlich Inspektion der Haut, rektale Untersuchung, Palpation der Hoden beziehungsweise gynäkologische Untersuchung, BSG, Differentialblutbild, eventuell Tumormarker AFP, β -HCG, NSE, CEA, Cytokeratin-Fr 19, CA 15–3, Hämo-cult, Röntgen-Thorax, Thorax-CT, Sonographie des Abdomens und der Mammae, eventuell Ganzkörper-CT, Mammographie und eventuell Sputum-Zytologie.

Operation: Sie ist möglich, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist. Alternativ kommt eine stereotaktische Biopsie in Lokalanästhesie in Betracht.

Strahlentherapie: Die Strahlentherapie des Gesamthirns erfolgt postoperativ generell mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei Patienten mit mehreren günstigen Prognosefaktoren mit 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy. Ein lokaler Boost bis 45 Gy ist bei inoperablem Tumor oder inkompletter Resektion angezeigt.

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

3.1.2 Solitäre Hirnmetastase bei bekanntem Primärtumor

Operation: Sie kommt z.B. in Frage, wenn der Patient operationsfähig und der Tumor gut zugänglich ist, wenn weitere Tumormanifestationen fehlen oder die Grunderkrankung für mindestens 6 Monate beherrschbar ist, wenn das Intervall zwischen Erstdiagnose und Auftreten der Hirnmetastase mehr als 6 Monate beträgt, wenn kein strahlen- oder chemosensibler Tumor, zum Beispiel ein kleinzelliges Bronchialkarzinom oder ein Non-Hodgkin-Lymphom vorliegt.

Strahlentherapie: Bei entsprechender Indikation und Inoperabilität kann eine stereotaktische Einzeit-Bestrahlung der Metastase erwogen werden. Die Strahlentherapie des Gesamthirns erfolgt postoperativ generell mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei günstigen Prognosefaktoren mit 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy. Bei inoperablem Tumor oder inkompletter Resektion ist ein lokaler Boost bis 45 Gy möglich. Bei komplett resezierten singulären Metastasen von gastrointestinalen Karzinomen oder Nierenzellkarzinomen, die nach mehrjährigem rezidivfreiem Intervall auftreten, kann auch auf eine Bestrahlung verzichtet werden.

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

3.1.3 Multiple Hirnmetastasen

Operation: Die Indikation wird individuell gestellt, und zwar abhängig von Lebenserwartung – sie sollte mehr als 6 Monate betragen – und Lokalisation. Wichtig



ist weiterhin, 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.

Strahlentherapie: Es erfolgt eine Behandlung des Gesamthirns, unabhängig von der Histologie, mit 5 x 3 Gy/Woche bis 30 Gy, bei günstigen prognostischen Faktoren mit 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy.

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

Adjuvante prophylaktische ZNS-Therapie bei kleinzelligem Bronchialkarzinom

Es wird eine adjuvante Strahlentherapie des Gesamthirns vorgenommen, die mit kurativer Intention zur multimodalen Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms gehört. Bei limited disease sind 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy üblich, bei extensive disease in Remission wird meist individuell abgewandelt.

3.2 Spinale Metastasen

Diagnostik: Ratsam sind konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, eventuell auch Tomogramme, CT und MRT oder Myelographie. Die Indikation zu einer lumbalen Myelographie 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 Tumorausssaat im Liquor. Die Untersuchung des Liquors ist deshalb nicht vordringlich.

Operation: Sie ist angebracht, wenn sich der Patient in operationsfähigem Zustand befindet, wenn der Primärtumor unbekannt ist, die Metastasen eine wenig strahlensensible Histologie besitzen, eine Stabilisierung der Wirbelsäule nur operativ möglich ist oder wenn akut ein neurologisches Defizit auftritt.

Strahlentherapie: Sie erfolgt primär oder postoperativ mit 4 x 3 Gy/Woche bis 36 Gy, bei Patienten mit lymphoproliferativer Erkrankung mit 5 x 2 Gy/Woche bis 30 Gy mit einer Wirbelkörper-Höhe Sicherheitsabstand.

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

3.3 Spinale Metastasen intrakranieller ZNS-Tumoren

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

Die Therapieprinzipien gleichen jenen bei den entsprechenden Primärtumoren (s.o.).



3.4 Meningeosis neoplastica

Diagnostik: Notwendig sind eine Liquoruntersuchung zum Nachweis von Tumorzellen sowie eine Myelographie oder spinale MRT und kraniale MRT.

Operation: Sie besteht eventuell in der Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie.

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

Strahlentherapie: Meist ist sie in ein kombiniertes Konzept der Radiochemotherapie eingebunden. Allgemein erfolgt eine Strahlentherapie des Schädels sowie symptomatischer spinaler Läsionen. Möglich ist auch eine Bestrahlung asymptomatischer solider Tumormanifestationen, wenn keine systemische Therapie erfolgt. Zur Behandlung verwendet man 5 x 2 Gy/Woche bis 36 Gy. Bei symptomatischen soliden Hirnmetastasen sollte die Ganzhirnbestrahlung sofort beginnen (5 x 3 Gy/Woche; 30 Gy Gesamtdosis).

Chemotherapie: In Frage kommt eine intrathekale Chemotherapie meist als Teil einer Radiochemotherapie nach dem Sandwich-Prinzip: Initial vor Strahlentherapie erhalten die Patienten 15 mg MTX lumbal oder 10 mg intraventriculär über Ommaya-Reservoir 2 x/Woche, insgesamt 4–6 mal. 6 h nach MTX-Applikation schließt sich eine orale Folsäure-Substitution mit 4 x 15 mg/die über 2 Tage an. Alternativ kann bei Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen 40–80 mg Ara-C lumbal oder 40 mg intraventriculär gegeben werden oder bei soliden Tumoren 15 mg Thiotepa lumbal oder 10 mg intrathekal. Dann folgt eine Strahlentherapie wie oben beschrieben. Anschließend wird die Chemotherapie wie oben weitergeführt, und zwar abhängig von der klinischen Situation und dem Liquorbefund in zunehmend größeren Abständen wöchentlich, alle 14 Tage und schließlich monatlich bis zu einer Gesamthöchstdosis von 150 mg MTX oder 700 mg Ara-C (Weller und Thömke 2001). Für Thiotepa sind bisher keine Höchstdosen bekannt, so dass bei prolongiert ansprechenden Tumoren (stable disease) eine Dauerbehandlung gerechtfertigt erscheint. Die intraventriculäre Applikation der Zytostatika ist einer intralumbalen Applikation vorzuziehen, wenn sich die Patienten in gutem Allgemeinzustand befinden, wenn das Rezidiv auf das ZNS beschränkt oder die Erkrankung systemisch kontrolliert und wenn außerdem die Zirkulation des Liquor nicht gestört ist. Oft wird unter Berücksichtigung der Gesamtkonstellation eine systemische Chemotherapie, in Kombination mit einer Bestrahlung, vorgenommen und auf die intrathekale Therapie verzichtet.



E. Aktuelle Studien

G-PCNSL-SG-1

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

Prof. Dr. M. Weller, PD Dr. U. Herrlinger, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071/2987637, Fax 07071/295260, E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de. Prof. Dr. E. Thiel, Dr. A. Korfel, Medizinische Klinik III, Klinikum Benjamin Franklin, FU Berlin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin. Tel. 030/84452337, Fax 030/84454468, E-Mail: ethiel@Zedat.fu-berlin.de

NOA-04

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

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

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

HIT-MED 2000

Prospektive, kooperative Therapie maligner Hirntumoren im Kindesalter (Medulloblastom, PNET, Ependymom)

PD Dr. J. Köhl, Kinderklinik der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Tel. 0931/2013796, Fax 0931/2012242, E-Mail: kuehl@mail.uni-wuerzburg.de

PD Dr. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: rdkortma@med.uni-tuebingen.de

SIOP-CNS-GCT 96

Prospektive multizentrische Studie zur Behandlung intrakranieller Keimzelltumoren

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

PD Dr. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: rdkortma@med.uni-tuebingen.de



SIOP-GPOH-low-grade-Gliomstudie

Dr. A. Gnekow, Kinderklinik des KZV Augsburg, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, Tel. 0821/4003405, Fax 0821/74003332, E-Mail: KZVA.HIT-LGG@t-online.de

PD Dr. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: rdkortma@med.uni-tuebingen.de

GPOH-HIT-GBM

Studie zur Behandlung hochmaligner Gliome im Kindesalter

Dr. A. Gnekow (s.o.) / PD Dr. J.A.E. Wolff, Tel. 0821/400 3405, Fax 0821/74003332, E-Mail: KZVA.HIT-LGG@t-online.de

PD Dr. R.D. Kortmann, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: rdkortma@med.uni-tuebingen.de

HIT-ENDO

PD Dr. R. Müller, Kinderklinik der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Tel. 0931/2013796, Fax 0931/2012242



F. Weiterführende Literatur

- Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16:859–863
- Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, LeMevel A, DramaisMarcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P (1998) High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: Analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 16:864–871
- Bamberg M, Hess CF, Kortmann RD (1996) Zentrales Nervensystem. In: Scheerer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie, Radiologische Onkologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 763–808
- Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Wainman N, Eisenhauer E, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12:2013–2021
- Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, Kyrtitsis AP, Loeffler JS, Levin VA, Black PM, Kaplan R, Pluda JM, Yung WK (2000) Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 18:708–715
- Galanis E, Buckner JC, Schomberg PJ, Hammack JE, Raffel C, Scheithauer BW (1997) Effective chemotherapy for advanced CNS embryonal tumors in adults. *J Clin Oncol* 15:2939–2944
- Guha-Thakurta N, Damek D, Polack C, Hochberg FH (1999) Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma. Response to therapy and quality of life of patients. *J Neuro-Oncol* 43:259–268
- Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Küker W, Dichgans J, Weller M (2000) PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 54:1707–1708
- Herrlinger U, Felsberg J, Küker W, Bornemann A, Plasswilm L, Knobbe CB, Strik H, Wick W, Meyer mann R, Dichgans J, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M (2002a) Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 52:390–399
- Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Küker W, Deckert M, Engel C, Schmeck-Lindenau HJ, Mergenthaler HG, Krauseneck P, Benöhr C, Meisner C, Wiestler OD, Dichgans J, Kanz L, Bamberg M, Weller M, for the Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2002b) German cancer society neuro-oncology group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 51:247–252
- Kleihues P, Cavenee WK (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2000
- Kortmann RD, Becker G, Kühl J, Bamberg M (1998a) Strahlentherapie bei malignen Gliomen. *Onkologie* 4:608–617
- Kortmann RD, Timmermann B, Becker G, Kühl J, Bamberg M (1998b) Advances in treatment techniques and time / dose schedules in external radiation therapy of brain tumours in childhood. *Klin Pädiatr* 210:220–226
- Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:321–324
- Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM (1996) Low grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46:203–207
- McElroy EA, Buckner JC, Lewis JE (1998) Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo clinic experience. *Neurosurgery* 42:1023–1028



- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neurooncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to standard radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* im Druck
- Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Lerner J, Phillips CD, Cantrell RW, Laws ER, Newman SA, Levine PA, Jane JA (1998) The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery* 42:1029–1037
- Schlegel U, Pels H, Glasmacher A, Kleinschmidt R, Schmidt-Wolf I, Helmstaedter C, Fließbach K, Deckert M, Van Roost D, Fimmers R, Bode U, Klockgether T (2001) Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:118–122
- Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M (2002) Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 249:1409–1412
- Streffer J, Schabet M, Bamberg M, Grote EH, Meyermann R, Voigt K, Dichgans J, Weller M (2000) Optimizing the adjuvant treatment of oligodendroglial brain tumors: a role for preirradiation PCV chemotherapy. *J Neurol* 2000;247:297–302
- Streffer J, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M (2001) Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 56:1219–1221
- Weller M, Thömke F (2001) Meningeosis neoplastica. *Aktuel Neurol* 28:265–272
- Weller M, Wick W (2003) Primäre intrakranielle und spinale Tumoren. In Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Kohlhammer, München 776–811
- Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17:2762–2771
- Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillipps P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588–593



G. Mitglieder der Arbeitsgruppe „Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen“

Sprecher

Prof. Dr. med. Michael Weller, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-87637, Fax 07071/29-5260, E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de, Funk: #1518301

Weitere Mitglieder

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

PD Dr. med. Antje Bornemann, Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Calwerstr. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82293, Fax 07071/29-4846, E-Mail: antje.bornemann@uni-tuebingen.de

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

Dr. med. Klaus Demuth, Marienhospital, Neurologische Klinik, Böheimstr. 37, 70199 Stuttgart, Tel. 0711/6489-0

PD Dr. Frank Duffner, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-86741, Fax 07071/29-5245, E-Mail: frank.duffner@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1518209

Dr. med. Ulrike Ernemann, Radiologische Universitätsklinik, Abteilung für Neuroradiologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-86024, Fax 07071/29-5638, E-Mail: ulrike.ernemann@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1518366

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ernst H. Grote, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80360, Fax 07071/29-6580, E-Mail: ernst.grote@uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Holger Hebart, Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82711, Fax 07071/29-2767, E-Mail: holger.hebart@med.uni-tuebingen.de

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

Dr. med. Georg P. Huss, Bürgerhospital, Neurologische Klinik, Tunzhoferstr. 14-16, 70191 Stuttgart, Tel. 0711/278-4201

Dr. med. Uwe Imgart, Katharinenhospital, Radiologische Klinik / Strahlentherapie, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel. 0711/278-4201

PD Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Klinik für Radioonkologie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/2982165, Fax 07071/295894, E-Mail: rdkortma@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1518340

Dr. med. Rainer Ritz, Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80325, Fax 07071/29-5245, E-Mail: rainer.ritz@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1518211

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



Dr. med. Hans-Gerhard Scheel-Walter, Universitäts-Kinderklinik, Abt. I, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80896, Fax 07071/29-4713, Funk: # 1512265

Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik, Abt. II, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-82711, Fax 07071/29-2767, E-Mail: martin.soekler@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1518842

Dr. med. Joachim Steinbach, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80461, Fax 07071/29-5260, E-Mail: joachim.steinbach@uni-tuebingen.de, Funk: #1518280

PD Dr. med. Wolfgang Wick, Neurologische Klinik der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-80461, Fax 07071/29-5260, E-Mail: wolfgang.wick@uni-tuebingen.de, Funk: #1518281

Prof. Dr. med. Helmut Wilhelm, Universitäts-Augenklinik, Abt. II, Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen, Tel. 07071/29-84830, Fax 07071/29-5361, E-Mail: helmut.wilhelm@med.uni-tuebingen.de, Funk: #1514288



H. Anhang

1. Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren (Kleihues und Cavenee 2000)

Code nach der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) und der Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED). Das biologische Verhalten wird als /0 für benigne, /1 für niedrigmaligne, /2 für In-situ-Läsion und /3 für maligne kodiert. Kursiv gedruckte Codes sind provisorisch und noch nicht bestätigt.

Neuroepitheliale Tumoren

Astrozytäre Tumoren

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

Oligodendrogliale Tumoren

- 9450/3 Oligodendrogliom
- 9451/3 Anaplastisches Oligodendrogliom

Mischgliome

- 9382/3 Oligoastrozytom
- 9382/3 Anaplastisches Oligoastrozytom

Ependymale Tumoren

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



Choroidplexus-Tumoren

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

Gliale Tumoren unklaren Ursprungs

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

Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren

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

Neuroblastische Tumoren

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

Pinealisparenchymtumoren

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

Embryonale Tumoren

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



Tumoren der peripheren Nerven

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

- 9540/0 Neurofibrom
- 9550/0 plexiform

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

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

Meningeale Tumoren**Tumoren der Meningothelzellen**

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

Mesenchymale, nicht meningotheiale Tumoren

- 8850/0 Lipom
- 8861/0 Angiolipom
- 8880/0 Hibernom



- 8850/3 Liposarkom (intrakraniell)
- 8815/0 Solitärer fibröser Tumor
- 8810/3 Fibrosarkom
- 8830/3 Malignes fibröses Histiocytom
- 8890/0 Leiomyom
- 8890/3 Leiomyosarkom
- 8900/0 Rhabdomyom
- 8900/3 Rhabdomyosarkom
- 9220/3 Chondrom
- 9220/3 Chondrosarkom
- 9180/0 Osteom
- 9180/3 Osteosarkom
- 9210/0 Osteochondrom
- 9120/0 Hämangiom
- 9133/1 Epithelioides Hämangioendotheliom
- 9150/1 Hämangioperizytom
- 9120/3 Angiosarkom
- 9140/3 Kaposi-Sarkom

Primär melanozytische Veränderungen

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

Tumoren unklarer Histogenese

- 9161/1 Hämangioblastom

Lymphome und hämatopoetische Neoplasien

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

Keimzelltumoren

- 9064/3 Germinom
- 9070/3 Embryonales Karzinom
- 9071/3 Dottersacktumor
- 9100/3 Chorionkarzinom
- 9080/1 Teratom
- 9080/0 reif
- 9080/3 unreif



9084/3 Teratom mit maligner Transformation
 9085/3 gemischter Keimzelltumor

Tumoren der Sellaregion

9350/1 Kraniopharyngeom
 9351/1 adamantinös
 9352/1 papillär
 9582/0 Granularzelltumor

Metastasen

2. Aktivitätsindex nach Karnofsky

Definition	%	Kriterien
Der Patient hat eine normale Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100	Normal; keine Klagen,
	90	Normale Aktivität; geringfügige Befunde oder 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 fort- schreitend
	0	Tod



3. Chemotherapieprotokolle

3.1 PCV (Procarbazin + CCNU + Vincristin)

Literatur: Levin et al. 1990, Cairncross et al. 1994, Streffer et al. 2000, Herrlinger et al. 2000

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

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

Behandlungsplan:

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

Wiederholung alle 8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/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 unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50000/μl; von Procarbazin auf 2/3 der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus zwischen dem 10. und 20. Tag Abfall der Leukozyten auf unter 1500/μl oder der Thrombozyten auf unter 50000/μl; Absetzen von Vincristin bei symptomatischer Polyneuropathie.

Typische Nebenwirkungen:

Procarbazin

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

CCNU

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

Vincristin

1. Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Parästhesien und motorischen Ausfällen, Obstipation, Darmkrämpfe, Ileus



2. Selten Myelosuppression
3. Selten inadäquate ADH-Sekretion, Unverträglichkeitsreaktion
4. Schwere Gewebnekrosen bei paravenöser Injektion

Begleittherapie: ca. 2 h vor CCNU-Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z.B. 4–8 mg Ondansetron (z.B. Zofran) oder 5 mg Tropisetron (z.B. Navoban) oral oder i.v.; während der Procarbazin-Therapie Metoclopramid (Paspertin, Gastrosil) oral bei Bedarf, bei stärkerer Übelkeit auch Ondansetron (Zofran) oral, bei Vincristin keine Antiemese erforderlich.

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

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

3.2 Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen

Literatur: Weller und Wick 2003 (Übersicht).

Indikation: anaplastische Gliome WHO-Grad III, Glioblastome.

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

Behandlungsplan:

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

Wiederholung alle (6-)8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl; Dosisanpassungen orientieren sich an den Nadires; der durch Nitrosoharnstoffe verursachte Nadir tritt meist nach 4–6 Wochen ein.

Dosisreduktion: auf 75 % der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus Abfall der Leukozyten unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50 000/μl.

Typische Nebenwirkungen:

1. Übelkeit und Erbrechen: etwa 20 % der Patienten, meist 1–8 h nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab.
2. Protrahierte Myelosuppression: Leukozytennadir nach 4–6 Wochen, Thrombozytennadir nach 3–5 Wochen, meist innerhalb von 2 Wochen Erholung, bei wiederholter Gabe evtl. kumulative Toxizität.
3. Lungenfibrose: vermutlich häufiger bei BCNU als bei ACNU oder CCNU
4. Infertilität

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



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

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

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

Literatur: Weller und Wick 2003 (Übersicht), siehe NOA-01-Protokoll (NOA 2003)

Indikation: anaplastische Gliome WHO-Grad III, Glioblastome.

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

Behandlungsplan:

- ACNU 90 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9 % NaCl) Tag 1 und
 - VM26 60 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 20 – 30 min in 250 ml 0,9 % NaCl) Tag 1–3
- Wiederholung alle (6-)8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl; Dosisanpassungen orientieren sich an den Nadires; der durch VM26 verursachte Nadir tritt meist 10–20 Tage, der ACNU-Nadir später als 25 Tage (4–6 Wochen) nach Applikation ein.

Dosisreduktion: von ACNU auf 75 % der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach dem 25. Tag, von VM26 auf 75 % der letzten verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach 10–20 Tagen Abfall der Leukozyten unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50 000/μl.

Dosissteigerung: von ACNU auf 100 mg/m² ab dem 2. Zyklus, wenn im 1. Zyklus nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 2500/μl und Thrombozytennadir > 75 000/μl und zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 1500/μl und Thrombozytennadir > 50 000/μl; von VM26 um 20% ab dem 3. Zyklus, wenn im 1. und 2. Zyklus zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 2500/μl und Thrombozytennadir > 75 000/μl und nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 1000/μl und Thrombozytennadir > 30 000/μl.

Typische Nebenwirkungen:

ACNU

siehe 3.2 (Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen)

VM26

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



5. Selten lokale Unverträglichkeit, anaphylaktische Reaktion auf Polyäthylen-Rizinus-Trägersubstanz

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

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

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

3.4 ACNU plus Ara-C (nach NOA-01-Protokoll)

Literatur: Weller und Wick 2003 (Übersicht), siehe NOA-01-Protokoll (NOA 2003)

Indikation: anaplastische Gliome WHO-Grad III, Glioblastome.

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

Behandlungsplan:

- ACNU 90 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1 und
- Ara-C 120 mg/m² i. v. (Infusion 2–4 h in 500 ml Ringer-Lösung) Tag 1–3

Wiederholung alle (6-)8 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl. Dosisanpassungen orientieren sich an den Nadires; der durch Ara-C verursachte Nadir tritt meist 10–14 Tage, der ACNU-Nadir später als 25 Tage (4–6 Wochen) nach Applikation ein.

Dosisreduktion: von ACNU auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach dem 25. Tag, von Ara-C auf 75% der letzten verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach 10–20 Tagen Abfall der Leukozyten unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50 000/μl.

Dosissteigerung: von ACNU auf 100 mg/m² ab dem 2. Zyklus, wenn im 1. Zyklus nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 2500/μl und Thrombozytennadir > 75 000/μl und zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 1500/μl und Thrombozytennadir > 50 000/μl; von Ara-C um 20% ab dem 3. Zyklus, wenn im 1. und 2. Zyklus zwischen Tag 10 und 20 Leukozytennadir > 2500/μl und Thrombozytennadir > 75 000/μl und nach dem 25. Tag Leukozytennadir > 1000/μl und Thrombozytennadir > 30 000/μl.

Typische Nebenwirkungen:

ACNU

siehe 3.2 (Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen)

Ara-C

1. Übelkeit und Erbrechen: häufig
2. Myelosuppression meist gering mit Nadir nach 10–14 Tagen



3. Fieber
4. Akutes (meist rasch reversibles) Psychosyndrom
5. Selten (reversible) Ataxie

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

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

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

3.5 Temozolomid

Literatur: Yung et al. 1999, 2000.

Indikation: oligodendrogliale Tumoren WHO-Grad II/III, anaplastische Gliome WHO-Grad-III (siehe auch NOA-04-Protokoll), Glioblastome.

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

Behandlungsplan:

- Temozolomid 200 mg/m² oral, Tag 1–5 (150 mg/m² bei vorausgehender Nitrosourostofftherapie)

Wiederholung alle 4 Wochen; Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl

Dosisreduktion: auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis bei Abfall der Leukozyten unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50000/μl; Dosissteigerung von 150 auf 200 mg/m² bei Leukozyten über 3000/μl und Thrombozyten über 100 000/μl.

Typische Nebenwirkungen:

1. Fakultativ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
2. Myelosuppression

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

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

Therapieende: bei Progression oder bei protrazierter Myelosuppression oder nach 8 Zyklen bei Grad III-Tumoren oder nach 12 Zyklen bei Grad IV-Tumoren.



3.6 Hochdosis-MTX

Literatur: Guha-Thakurta et al. 1999, Herrlinger et al. 2002b, Studienprotokoll der G-PCNSL-SG-1-Studie.

Indikation: primäre ZNS-Lymphome.

Beginn: nach abgeschlossener primärer Wundheilung vor der Strahlentherapie.

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

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

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

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

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

Wiederholung alle 2 Wochen bis zum Erreichen einer Komplettremission oder maximal 6 Zyklen. Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/µl und Thrombozyten > 100 000/µl, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 50 ml/min, und Folinsäure-Rescue vom vorangegangenen Zyklus erreicht.

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

Dosisreduktion: Bei GFR < 100 ml/min Reduktion der Dosis um den Prozentsatz der GFR-Reduktion bezogen auf 100 ml/min.

Typische Nebenwirkungen:

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

Begleittherapie: Hydrierung vor und nach Chemotherapie, damit Urinausscheidung zumindest innerhalb der 4 h vor Beginn der Chemotherapie und bis zum Folinsäure-Rescue über 100 ml/h gehalten wird: 2,5 Liter Flüssigkeit/m² in 24 h i.v. bestehend aus 5%iger Glukose-Lösung + 30 mval KCl/l + 50 mval NaHCO₃/l. Bei Urinausscheidung unter 100 ml/h Steigerung der intravenösen Flüssigkeitsgabe um 25–50%. Der Urin-pH muß stets dokumentiert über 7 liegen. Am Vorabend der Chemotherapie oral 3 x 1 g NaHCO₃, Urin-Alkalisierung muß während der Chemotherapie bis zum erfolgreichen Folinsäure-Rescue fortgesetzt werden. Bei Urin-pH unter 7 zusätzliche Dosis NaHCO₃ oral oder Hydrierung mit 5%iger Glukose-



Lösung plus 10 mval KCl plus 100 mval NaHCO₃/l in o.g. Infusionsgeschwindigkeit. Zur Antiemese 5 mg Tropisetron (z.B. Navoban) i.v. 30 min vor Infusionsbeginn. Cave: Während der MTX-Therapie und bis zum erfolgreichen Rescue keine Fruchtsäfte oder kohlenensäurehaltige Getränke. Fünf Tage zuvor und während MTX-Therapie bis zum Rescue dürfen keine nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Cotrimoxazol verabreicht werden, da diese mit der MTX-Ausscheidung interferieren.

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

Therapieende: Bei Progression unter Therapie oder Nichterreichen einer Komplettremission nach maximal 6 Zyklen wird die Therapie im Rahmen der G-PCNSL-SG-1-Studie abgebrochen. In Komplettremission wird nach Gabe des 6. Zyklus die MTX-Therapie in dieser Studie beendet.

3.7 Hochdosis-Ara-C

Literatur: Studienprotokoll G-PCNSL-SG-1.

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

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

Behandlungsplan: Ein Zyklus umfaßt vier dreistündige intravenöse Infusionen von Ara-C (3 g/m²). Die Infusionen werden jeweils im Abstand von 12 h über 2 Tage verteilt gegeben. Der nächste Zyklus schließt sich nach 21 Tagen an, wird jedoch erst bei Leukozyten >3000/µl und Thrombozyten >100000/µl begonnen. Maximal werden 4 Zyklen verabreicht, bei Erreichen einer Komplettremission nach dem 1. oder 2. Zyklus wird nur noch ein weiterer Zyklus zur Konsolidierung gegeben.

Dosisreduktion: keine.

Typische Nebenwirkungen:

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



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

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

Therapieende: Nach vier 21-tägigen Zyklen ist die Therapie abgeschlossen; bei Erreichen einer Komplettremission in Zyklus 1 oder 2 wird noch ein abschließender Zyklus gegeben. Bei Progress unter Hochdosis-Ara-C-Therapie wird die Behandlung abgebrochen.

