



Neuroonkologie: Hirntumorerkrankungen im Erwachsenenalter

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol

Vorwort

Der Aufgabenbereich Neuroonkologie umfaßt die Diagnostik und Therapie primärer Hirntumoren sowie metastatischer und nicht-metastatischer neurologischer Komplikationen extrazerebraler Tumorerkrankungen. Die Neuroonkologie stellt eine Spezialisierung aus unterschiedlichen Fachbereichen mit einem großen Bedarf an interdisziplinärer Abstimmung auf einem komplexen Gebiet dar.

In der Ausarbeitung dieser Empfehlungen haben wir daher versucht diesem interdisziplinären Charakter gerecht zu werden. Neben einem allgemeinen Überblick zu neuroonkologischen Erkrankungen wurden von den verschiedenen Fachdisziplinen konsensuell im Rahmen der Interdisziplinären Projektgruppe Neuroonkologie der Medizinischen Universität Innsbruck Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der häufigsten Hirntumorerkrankungen im Erwachsenenalter erstellt.

Im Rahmen eines wöchentlich stattfindenden „**Neuroonkologischen Tumorboards**“ werden an der Klinik Innsbruck für Patienten mit primären ZNS-Tumoren und neurologischen Manifestationen extrazerebraler Tumorerkrankungen interdisziplinär Empfehlungen zu Diagnose und Therapie gemeinsam festgelegt (jeweils Freitag 13.30h im 3. Stock des MZA, Neurochirurgischer Besprechungsraum). Zur Teilnahme an diesem Forum sind alle neuroonkologisch interessierten Kolleginnen und Kollegen sehr herzlich eingeladen.

Für die intensive und gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei allen Autoren aus den unterschiedlichen Fachbereichen sehr herzlich bedanken!

Univ.-Prof. Dr. Günther Stockhammer
Sprecher der Interdisziplinären Projektgruppe Neuroonkologie
der Medizinischen Universität Innsbruck

Obmann
1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.
Schriftführer
1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.
Kassier
Ärzttekammervertreter

TAKO Vorstand

Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer	Innere Medizin, Kufstein
Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Dr. Stefan Kastner	Ärzttekammer Tirol

Autoren- und Redaktionskomitee der Arbeitsgruppe Neuroonkologie

OA Dr. Donnemiller Eveline	Nuklearmedizin Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Eisner Wilhelm	Neurochirurgie Innsbruck
Dr. Freyschlag Christian	Neurochirurgie Innsbruck
Dr. Kerschbaumer Johannes	Neurochirurgie Innsbruck
OA Dr. Muigg Armin	Neurologie Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Nevinny-Stickl Meinhard	Radioonkologie Innsbruck
Dr. Nowosielski Martha	Neurologie Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Plangger Clemens	Neurochirurgie Innsbruck
Dr. Rhomberg Paul	Neuroradiologie Innsbruck
OA Dr. Schauer-Maurer Gabriele	Psychoonkologie, Psychiatrie Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Steurer Michael	Hämatologie & Onkologie, Innere Medizin Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Stockhammer Günther	Neurologie Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Thomé Claudius	Neurochirurgie Innsbruck

Koordinator

Federführend

Univ.-Prof. Dr. Stockhammer Günther
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck
Tel.: +43 (0)512 504-26315
Fax: +49 (0)512 504-24260
email: guenther.stockhammer@i-med.ac.at
Homepage: www.i-med.ac.at/neurologie/forschung/neuroonkologie

Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß pdl, Innsbruck
Version 1.0
Copyright: pdl 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Begriffsbestimmung, Einteilung und Epidemiologie	7
1.1	Begriffsbestimmung	
1.2	Einteilung	
1.3	Epidemiologie	9
2	Leitsymptome	10
2.1	Kopfschmerzen und Hirndruckzeichen	
2.2	Kognitive Störungen	
2.3	Epileptische Anfälle	
2.4	Fokal neurologische Ausfälle	11
3	Diagnostik	13
3.1	Anamnese und klinische Untersuchung	
3.2	Bildgebende Diagnostik	
3.3	Labor	14
3.4	Liquor	
3.5	EEG	15
3.6	Gewebegewinnung	
3.7	Diagnostik anderer Fachbereiche	16
3.8	Erfassung der Lebensqualität	
3.9	Prognosekriterien	17
4	Differentialdiagnosen	18
5	Therapie	19
5.1	Allgemeine Therapierichtlinien	
5.1.1	Interdisziplinäres Tumorboard	
5.1.2	Patientenaufklärung	
5.1.3	Operative Therapie	
5.1.4	Strahlentherapie	20
5.1.4.1	Konventionelle Strahlentherapie	
5.1.4.2	Radiochirurgie	
5.1.4.3	Interstitielle Radiotherapie	22
5.1.4.4	Nebenwirkungen und Neurotoxizität der Strahlentherapie	
5.1.5	Chemotherapie	23
5.1.6	Intensivbehandlung	25
5.1.7	Symptomatische und supportive Therapien	
5.1.7.1	Peritumorales Hirnödem	26
5.1.7.2	Symptomatische Epilepsie	
5.1.7.3	Thromboseprophylaxe und -therapie	
5.1.7.4	Depression und Fatigue	27

28	5.1.7.5 Psychoonkologische und psychosoziale Betreuung
	5.1.7.6 Palliative Maßnahmen
29	5.1.8 Therapiemonitoring
	5.1.9 Nachsorge
	5.1.10 Rehabilitation
30	6 Spezifische Therapie der häufigsten Hirntumoren
	6.1 Gliome
31	6.1.1 Astrozytome WHO Grad II
32	6.1.2 Anaplastische Astrozytome WHO Grad III
	6.1.3 Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO Grad II
33	6.1.4 Anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO Grad III
	6.1.5 Glioblastoma multiforme WHO Grad IV
36	6.1.6 Ependymome WHO Grad II und anaplastische Ependymome WHO Grad III
37	6.2 Medulloblastome und Primitive Neuroektodermale Tumoren (PNETs)
38	6.3 Neurinome (Schwannome), Akustikusneurinom
	6.4 Meningeome
39	6.5 Hypophysentumore
41	6.6 Primäre ZNS-Lymphome
44	6.7 ZNS-Metastasen
45	6.7.1 Hirnmetastasen
46	6.7.2 Meningeosis neoplastica
51	7 Literaturverzeichnis
59	8 Abkürzungen

1 Begriffsbestimmung, Einteilung und Epidemiologie

1.1 Begriffsbestimmung

Der Begriff „Hirntumoren“ umfasst eine Vielzahl von Neoplasien mit sehr unterschiedlichen Biologien, Prognosen und Therapien. Da einige dieser Tumoren - wie etwa Meningeome oder Neurinome - nicht vom Hirngewebe selbst ihren Ursprung nehmen, wäre die Bezeichnung „Intrakranielle Neoplasien“ korrekter.

1.2 Einteilung

Nach der international üblichen WHO-Klassifikation (*Louis et al., 2007*) erfolgt die Einteilung in primäre und sekundäre Hirntumore. Eine vereinfachte WHO-Klassifikation der wichtigsten Tumorentitäten findet sich in Tabelle 1.

ICD-10 unterscheidet Tumoren des Nervensystems in gutartige (D31-33, D36), bösartige (C47, C70-72) und solche unsicheren und unbekanntes Verhaltens (D42/43, D48). Die Subklassifikation erfolgt dann weiter nach Lokalisation, nicht nach Histologie. Metastasen werden als sekundäre bösartige Neubildungen (C79.3/4) und Lymphome des zentralen Nervensystems als bösartige Neubildungen des lymphatischen Gewebes (C85) klassifiziert.

Tumorentität	WHO Grad
Neuroepitheliale Tumore	
Astrozytäre Tumore	
Diffuses Astrozytom	II
Anaplastisches Astrozytom	III
Glioblastoma multiforme	IV
Pilozytisches Astrozytom	I
Oligodendrogliale Tumore	
Oligodendrogliom	II
Anaplastisches Oligodendrogliom	III
Oligoastrozytäre Tumore (Mischgliome)	
Oligoastrozytom	II
Anaplastisches Oligoastrozytom	III
Ependymale Tumore	
Ependymom	II
Anaplastisches Ependymom	III
Myxopapilläres Ependymom	I
Subependymom	I

„Intrakranielle Neoplasien“

primäre und sekundäre Hirntumor

ICD-10

Tabelle 1:
Klassifikation
der Hirntumoren

Tabelle 1:
Klassifikation
der Hirntumoren
(Fortsetzung)

Tumorentität (Fortsetzung)	WHO Grad
Neuroepitheliale Tumore (Fortsetzung)	
Tumore des Plexus chorioideus	
Plexuspapillom	I
Plexuskarzinom	III
Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore	
Gangliozytom	I
Gangliogliom	I-III
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor	I
Zentrales Neurozytom	II
Embryonale Tumore	
Medulloblastom	IV
Supratentorielle PNETs (primitive neuroepitheliale Tumore)	IV
Tumore des Pinealisparenchyms	
Pineozytom	I
Pineoblastom	IV
Meningeale Tumore	
Meningeom	I
Atypisches Meningeom	II
Anaplastisches Meningeom	III
Hämangioperizytom	II-III
Tumore der kranialen und peripheren Nerven	
Neurinom (Schwannom)	I
Neurofibrom	I
Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)	III-IV
Tumore der Sellaregion	
Hypophysenadenom	
Hypophysenkarzinom	
Kraniopharyngeom	
Keimzelltumore	
Primäre ZNS-Lymphome	
Metastasen	

1.3 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz aller primärer Hirntumoren liegt bei 20,6/100.000 Einwohner (Dolecek et al. 2012). Damit repräsentieren sie etwa 3,5% aller Tumorneuerkrankungen. Gliome stellen mit einem Anteil von etwa 20% und Meningeome mit etwa 35% die beiden größten Gruppen innerhalb der intrakraniellen Tumoren (Dolecek et al. 2012). Je nach Tumorentität weisen sie eine unterschiedliche Altersverteilung auf (Tabelle 2).

Tumorart	Häufigkeit (in %)	medianes Alter (in Jahren)
pilozytisches Astrozytom	1,5%	13
diffuses Astrozytom	2,8%	48
anaplastisches Astrozytom	1,7%	54
Oligodendrogliom	1,3 %	43
Glioblastom	15,8%	64
Ependymom	2 %	43
Medulloblastom / PNET	1,2 %	8
Meningeome	35,5%	65
Hypophysenadenome	14,1 %	51
Neurinome	8,3 %	54
Primäres ZNS-Lymphom	2,2 %	65
Keimzelltumore	0,5 %	17

jährliche Inzidenz

Tabelle 2:
Häufigkeit und Altersverteilung primärer Hirntumoren
(Dolecek et al. 2012)

2 Leitsymptome

Die Akuität der Symptomatik ist je nach Dynamik des Tumorwachstums langsam progredient oder akut. Die häufigsten Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind meist morgendlich betonte Kopfschmerzen (besonders bei malignen Gliomen und Metastasen), fokale-neurologische Ausfälle, kognitive Störungen, Wesensänderungen und epileptische Anfälle (insbesondere bei niedrig malignen Gliomen).

Kopfschmerzen

2.1 Kopfschmerzen und Hirndruckzeichen

Kopfschmerzen treten je nach zugrunde liegender Hirntumorerkrankung und Stadium der Erkrankung in unterschiedlicher Häufigkeit auf, in der Terminalphase bei der Mehrzahl der Patienten. Typisch ist eine Verschlechterung im Liegen. Häufig damit verbundene Hirndruckzeichen sind Übelkeit, morgendliches schwallartiges Erbrechen, kognitive Störungen, Bewusstseins- trübung und Sehstörungen bei Vorliegen einer Stauungspapille.

kognitive Beeinträchtigungen

2.2 Kognitive Störungen

Kognitive Beeinträchtigungen zählen zu den häufigsten Problemen bei Patienten mit Hirntumoren und liegen in Abhängigkeit von der Tumorerkrankung und den Therapiemodalitäten zwischen 30 und 90% (*Giordana und Clara 2006*). Vor allem für Patienten, die lange mit der Erkrankung leben, zählen kognitive Defizite zu den größten Problemen, meist in Form von frontal-exekutiven Dysfunktionen, Aufmerksamkeitsdefiziten und Gedächtnis- störungen.

epileptische Anfälle

2.3 Epileptische Anfälle

Je nach Tumorentität treten epileptische Anfälle in unterschiedlicher Inzidenz auf (Tabelle 3). Bei Diagnosestellung ist eine symptomatische Epilepsie in 20-40% vorhanden, im Verlauf in bis zu 50%. Ein erstmaliger epileptischer Anfall im Erwachsenenalter muss immer zum Ausschluss einer symptomatischen Ursache Anlass geben.

Tumorentität	Häufigkeit
Oligodendrogliome, Gangliogliome	80%-90%
Astrozytome	70%
Anaplastische Astrozytome und Glioblastome	50%
Meningeome	50%
Hirnmetastasen	30%
Primäre ZNS-Lymphome	15%

Tabelle 3:
Häufigkeit
epileptischer Anfälle
je nach Tumorentität

2.4 Fokal neurologische Ausfälle

Abhängig von der Lokalisation des Tumors und der Dynamik der Symptomentwicklung treten Ausfälle je nach Eloquenz des betroffenen Areals auf (Tabelle 4).

Tabelle 4:
Typische klinische Befunde in Abhängigkeit spezifischer Tumorlokalisationen

Klinik, Befunde	Lokalisation	Häufige Tumorentitäten
Persönlichkeitsveränderung	frontal	Gliome, Meningeome, Metastasen
Sensomotorische Hemiparese, Aphasie, Apraxie	temporoparietal (sprachdominant)	Gliome, Meningeome, Metastasen
Sensomotorische Hemiparese, Neglect	temporoparietal (nicht sprachdominant)	Gliome, Meningeome, Metastasen
Homonyme Hemi- oder Quadrantenanopsie, visuelle Wahrnehmungs- und Erkennungsstörungen	Sehstrahlung, okzipital	Gliome, Meningeome, Metastasen
Paraparese der unteren Extremitäten, Blasenentleerungsstörungen	Mantelkante	Meningeome
Thalamussyndrom oder extrapyramidal-motorische Störungen	Thalamus, Stammganglien	Gliome, ZNS-Lymphome
Anosmie	vordere Schädelgrube	Meningeome, Karzinome der Nasennebenhöhlen
Ipsilaterale Optikusatrophy, evtl. Anosmie, epileptische Anfälle	Frontobasis	Meningeome, Gliome
Monokuläre Sehstörung N. II	Canalis opticus, Orbita	Intraorbitale Tumoren und Knochentumoren
Störungen der Hirnnerven II, III, IV, V1, VI	Orbitaspitze	Intraorbitale Tumoren und Knochentumoren
Bitemporale Hemianopsie (Chiasma-Syndrom)	Sella, Hypophyse	Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom
Vertikale Blickparese, Konvergenzstörung, Pupillen anomalies	Mittelhirnhaube	Pinealistumor

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Typische klinische Befunde in Abhängigkeit spezifischer Tumorlokalisationen

Klinik, Befunde (Fortsetzung)	Lokalisation	Häufige Tumorentitäten
Konvergenzspasmen, vertikale Blickparese, Nystagmus retractorius	Aquädukt	Ependymom, Pinealistumor
Störungen des VI. und VII. Hirnnerven, horizontale Blickparese, kontralaterale sensomotorische Hemiparese	Pons	Gliome
Hirndruckzeichen, Gangataxie, Gleichgewichtsstörung	IV. Ventrikel	Plexus choroideus-Tumore, Ependymome, Gliome, Medulloblastome
Gang-, Rumpf-, Extremitätenataxie, Hirndruckzeichen	Kleinhirn	Medulloblastome, pilozytisches Astrozytom
Störungen der Nn. VII, IX, X und VI, Dysarthrie, „ocular tilt“	Medulla oblongata	Gliome
Störungen der Nn. IX, X, XI (Siebenmann-Syndrom)	Foramen jugulare	Neurinome, Knochenmetastasen
Multiple HN-Ausfälle V bis XII, unilateral, Hälfte der Schädelbasis (Garcin-Syndrom)	Schädelbasis	Clivus-Chordom, Knochenmetastasen

3 Diagnostik

3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Eigen- und Fremdanamnese sollte auf die oben angeführten Symptome, die Dauer der Symptomatik und die Dynamik der Progredienz fokussieren. Zudem sollte die Anamnese auf Symptome systemischer Tumorerkrankungen, die zu Metastasierung, Meningeosis neoplastica oder zu paraneoplastischen Syndromen führen, erweitert werden.

3.2 Bildgebende Diagnostik

Die MRT ohne und mit Kontrastmittel (KM) ist bei klinischem Verdacht auf eine Hirntumorerkrankung die bildgebende Modalität erster Wahl. Mindestanforderungen an Sequenzen sind T1 ohne und mit KM in 3 Ebenen, T2, TSE oder FLAIR. 3D-Sequenzen, wie 3D-MPRage, axial in 1 mm Schichten, nach Kontrastverstärkung und eine T2-Sequenz, axial in 2 mm Schichten, sind für die Planung und Verlaufsbeurteilung einer neurochirurgischen Therapie zu fordern. Spezialsequenzen mit Diffusion, Perfusion, und MR-Spektroskopie können zur Abgrenzung gegenüber entzündlichen Erkrankungen, zur Differenzierung von hirneigenen Tumoren und Metastasen und zur Response-Beurteilung antiangiogener Therapien hilfreich sein (*Dhermain et al. 2010, Nowosielski et al. 2011*).

Verkalkungen sind besser in der CT sichtbar und typisch für Oligodendrogliome, Meningeome und Kraniopharyngeome. Die CT-Diagnostik hat zudem aufgrund der raschen Verfügbarkeit und der kurzen Untersuchungsdauer weiterhin ihren Stellenwert bei Akutereignissen im Rahmen von Hirntumorerkrankungen.

Die konventionelle Angiographie/DSA wird zunehmend durch MR- oder CT-Angiographie ersetzt und ist heute nur mehr in ausgewählten Fällen zur OP-Planung erforderlich.

Unter den nuklearmedizinischen Verfahren hat die PET-Diagnostik unter Verwendung von ¹⁸F markierter Fluorodeoxyglukose (FDG) als Tracer ihren Stellenwert im Rahmen des Tumorstaging, der Primärtumorsuche bei Verdacht auf Hirnmetastasen ohne bekannten Primärtumor und der Tumorsuche bei Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms (*Dhermain et al. 2010*). Für die Beurteilung primärer Hirntumoren spielt sie aufgrund des hohen Glukose-Metabolismus des ZNS nur mehr eine untergeordnete Rolle. Das Aminosäure-PET mit Einsatz der Tracer ¹¹C Methionin oder ¹⁸F

Symptome
Dauer der Symptomatik
Dynamik der Progredienz

MRT

CT

PET

Liquorraumszintigraphie

Fluoroethyltyrosin (FET) ist in ausgewählten Fragestellungen indiziert, wie etwa der Abgrenzung einer Tumorprogression gegenüber therapieinduzierten Veränderungen bei malignen Gliomen, der Biopsieplanung, der Strahlentherapieplanung (Götz und Grosu 2013, Hutterer et al. 2013) oder der Response-Beurteilung antiangiogener Therapien (Hutterer et al. 2011). Die Liquorraumszintigraphie kann zur Beurteilung der Liquor-Flussdynamik zur Planung einer intrathekalen Therapie bei Meningeosis neoplastica hilfreich sein (Chamberlain et al. 1988).

keine verlässlichen Tumormarker

3.3 Labor

Als Routinelabor sollte die Bestimmung von Blutbild, inklusive Differential-Blutbild, Gerinnungsdiagnostik, Entzündungsparametern, Leber- und Nierenwerten, sowie Elektrolyten erfolgen. Bei Verdacht auf einen Hypophysentumor sollten die Hypophysenhormone im Serum bestimmt werden. Für die meisten hirneigenen Tumoren existieren keine verlässlichen Tumormarker, nur bei Verdacht auf Vorliegen eines Keimzelltumor kann die Bestimmung der Tumormarker AFP und β -HCG in Liquor und Serum hilfreich sein. Bei Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom sollten die onkoneuralen Antikörper bestimmt werden.

3.4 Liquor

Die Liquordiagnostik ist indiziert zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen und im Rahmen der Abklärung eines Meningeosis-Verdachts. Der direkte Tumorzellnachweis in der Liquor-Zytologie gelingt bei Erstpunktion in ca. 50%, bei negativem Ergebnis sollten bis zu 3 Liquorpunktionen erfolgen. Ergänzend zur Liquor-Routinediagnostik mit zytologischer Beurteilung sollten eine Immunzytochemie und bei Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom (PCNSL) oder eine Leukämie eine Durchflusszytometrie (FACS-Analyse) und Klonalitätsanalyse (PCR) erfolgen (Di Noto et al. 2008).

Kontraindikationen

Besonders bei onkologischen Patienten müssen zuvor Kontraindikationen zur Lumbalpunktion, wie Hirndruck oder Gerinnungsstörungen, ausgeschlossen werden. Bei Bewusstseinsstörung, klinischen Hirndruckzeichen oder fokaler neurologischer Symptomatik muss vorher ein CT oder MRT durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie sollte vor einer elektiven LP die Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ angehoben werden.

3.5 EEG

Ein EEG ist bei anamnestischen Hinweisen auf einen epileptischen Anfall indiziert. Die Indikation zur Antiepileptika-Therapie wird klinisch gestellt. Das EEG ist keine geeignete Methode eine Hirntumorerkrankung nachzuweisen oder auszuschließen.

3.6 Gewebegewinnung

Abgesehen von sehr wenigen gut begründeten Ausnahmen und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung (wie etwa bei Vorliegen eines Hirnstammglioms mit unverträglich hohem Biopsierisiko) ist das Einleiten einer onkologischen Therapie, wie Strahlen- oder Chemotherapie, nur nach histologischer Diagnosestellung vertretbar. Prinzipiell sollte - außer bei Verdacht auf ein ZNS-Lymphom - eine offene Teil- oder makroskopische Komplettresektion angestrebt werden.

Eine **offene, meist navigationsgesteuerte (rahmenlose Stereotaxie) Biopsie** ist bei operabler Tumorlokalisation und allgemeiner OP-Fähigkeit häufig das bevorzugte Vorgehen und hat den Vorteil, dass größere Gewebeproben zur Diagnostik vorliegen. Die **stereotaktische Biopsie** wird bei tief- liegend lokalisierten Tumoren (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm, eloquenter Kortex), bei Verdacht auf Vorliegen eines primären ZNS-Lymphoms und bei älteren oder schwerkranken Patienten mit einem erhöhten OP-Risiko (da auch in Lokalanästhesie möglich) eingesetzt. Der größte Vorteil besteht in der hohen Präzision und dem geringen Interventionsrisiko. Die größte Einschränkung könnte darin liegen, dass das gewonnene Gewebe nicht repräsentativ für den Gesamtumor sein könnte. Aus diesem Grund werden nach Möglichkeit Gewebeproben nicht nur aus dem Zielpunkt sondern auch aus den peri- und intratumoralen Gewebsschichten gewonnen. Durch die neuropathologische Aufbereitung der gewonnenen Gewebefragmente treten thermische Schrumpfungsprozesse auf, was dazu führen kann, dass bei sehr kleinen Tumoren nicht ausreichend Material für eine weitere molekulare Subdifferenzierung vorhanden ist. Die diagnostische Sicherheit stereotaktischer Biopsien liegt heute bei über 90% mit Morbiditätsraten von 3-4% und Mortalitätsraten unter 1%.

antiepileptika-Therapie
klinisch gestellt

offene Teil- oder
makroskopische
Komplettresektion

rahmenlose Stereotaxie

stereotaktische Biopsie

3.7 Diagnostik anderer Fachbereiche (Tabelle 5)

Tabelle 5: Fragestellungen für spezifische Konsile

Fachrichtung	Indikation	Ziel
Neuroradiologie	alle Patienten mit klinischer Symptomatik	Sicherung der Diagnose, Methodenauswahl, evtl. interventionelle präoperative Maßnahmen
Neurochirurgie	alle Raumforderungen	Operative Therapie oder Biopsie zur Sicherung der Diagnose
Strahlentherapie	primäre Hirntumoren, Metastasen, Meningeosis neoplastica	Bestrahlungsplanung (z.B. konventionelle Photonen-Bestrahlung, stereotaktische Bestrahlung) und Radiotherapie
Innere Medizin/Onkologie	Metastasen eines unbekanntem Primärtumors, Medulloblastom, ZNS-Lymphom	Erweiterte Tumorsuche, Knochenmark-Biopsie
Innere Medizin/Endokrinologie	Hypophysentumor	Hormondiagnostik und Hormontherapie
Urologie	Verdacht auf Metastase eines urologischen Tumors	Ausschluss Prostatakarzinom oder Hypernephrom
Gynäkologie	Verdacht auf Metastase eines gynäkologischen Tumors	Mammographie, Bildgebung, Abstrich
Dermatologie	Verdacht auf malignes Melanom	Melanomsuche
Chirurgie	Verdacht auf Metastase eines gastrointestinalen Tumors	Ausschluss Kolorektales Karzinom oder Pankreaskarzinom
Augen	Hirntumoren mit Beziehung zur Orbita, ZNS-Lymphom, Hypophysentumore	OP-Planung
HNO	Hirntumoren mit Beziehung zu den NNH, Akustikusneurinom	OP-Planung, Tumorsuche

3.8 Erfassung der Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität stellt ein wichtiges Kriterium für die Prognoseeinschätzung, die Therapieplanung und die Evaluation von Therapien neuroonkologischer Erkrankungen dar. Sie ist fester Bestandteil qualitativ hochwertiger Therapiestudien geworden und wird zunehmend in die alltägliche Routine implementiert.

Bei onkologischen Patienten werden am häufigsten der **Karnofsky-Index** („**Karnofsky performance status scale**“) und der **ECOG-Index** der „Eastern Cooperative Oncology Group“ verwendet, um Einschränkungen der Aktivität und Selbstversorgung zu bewerten (Tabelle 6).

Karnofsky-Index
ECOG-Index

Tabelle 6: Karnofsky- und ECOG-Indizes

Karnofsky	ECOG	Ziel
100 %	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20 %	4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	5	Tod

Von verschiedenen standardisierten Lebensqualitätsinventaren wurden spezifische Module für den Einsatz bei Hirntumorpatienten entwickelt. So hat sich additiv zu dem von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ entwickelten Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 (Aronson *et al.* 1993) das Zusatzmodul EORTC BN 20 in der Lebensqualitätsbeurteilung bei Hirntumorpatienten bewährt (Minniti *et al.* 2013).

Auch eine computergestützte Erfassung der Lebensqualität (CHES, Computer-based Health Evaluation System) unter Verwendung des QLQ-C-30 und BN 20 hat sich mittlerweile im klinischen Alltag bewährt und bietet den Vorteil einer übersichtlichen und interventionell relevanten longitudinalen Erfassung (Erharter *et al.* 2010).

3.9 Prognosekriterien

Bei allen Tumorentitäten gehen Lebensalter, Funktionsstatus bei Diagnose (Karnofsky-Index) und Vorerkrankungen in die Prognose ein. Bei malignen Gliomen sind durch Metaanalysen Histologie, Alter und Funktionsstatus bei Diagnose als wichtigste Kriterien gesichert. Beim primären ZNS-Lymphom sind zusätzlich das Ansprechen auf die ersten beiden Chemotherapie-Zyklen und die LDH bei Diagnosestellung prognostisch relevant. Bei Hirnmetastasen spielt die systemische Tumorkontrolle eine wichtige Rolle.

QLQ-C-30 und BN 20

4 Differentialdiagnosen

(Tabelle 7)

Tabelle 7: Differentialdiagnose der Hirntumoren

	Klinik	Diagnostik
Entzündlich bedingte Raumforderungen		
Hirnabszess DD: malignes Gliom, Metastase, primäres ZNS-Lymphom	Fieber	BSG-Erhöhung, Leukozytose, granulozytäre Pleozytose im Liquor, ringförmige KM-Anreicherung in CT/MRT, Biopsie Unauffällige Laborparameter in Serum und Liquor schliessen jedoch einen Hirnabszess nicht mit Sicheheit aus
Enzephalitis DD: niedriggradiges Gliom	Bewusstseinstörung, organisch bedingte psychische Störungen	MRT je nach Ursache auch unauffällig, bei HSV-Enzephalitis bereits zu Beginn der klinischen Symptomatik typische Signalanhebungen im Temporallappen in T2, entzündliches Liquor-Syndrom je nach Ursache
Sarkoidose DD: Gliom, primäres ZNS-Lymphom, Metastase, Kranio-pharyngeom, Hypophysentumor	Hirnnervenparesen, PNP, Mononeuritis multiplex	Labor, Liquor, Thorax-Rö/CT, Biopsie
Tuberkulom DD: Gliom, primäres ZNS-Lymphom, Metastase	Meningitis, Enzephalitis, Vaskulitis	Labor, Erregernachweis, Thorax-CT, im zerebralen CT/MRT zum Teil multiple, gelegentlich an der Schädelbasis gelegene Ringstrukturen, Liquor bei reinem Tuberkulom oft normal, sonst typisch im Liquor: Pleozytose, massive Eiweißerhöhung, erniedrigte Glucose-Ratio, PCR
Parasiten DD: Gliom, primäres ZNS-Lymphom, Metastase	Meningitis, Enzephalitis	Auslandsaufenthalt, CT/MRT: oft multiple, teils zystische, teils verkalkte Raumforderungen, zum Teil ringförmige KM-Anreicherung, Liquor normal oder Pleozytose mit Eosinophilie, Serologie in Serum/Liquor
Vaskulär bedingte Raumforderungen		
Hirnfarkt	plötzliches Auftreten, fokale Ausfälle im Vordergrund	CT/MRT: Zeichen bereits vorbestehender mikro-, makro-angiopathischer oder embolischer Läsionen, KM-Anreicherung erst 2-4 Wochen nach Auftreten des Infarktes, Demarkierung auf ein Gefäßterritorium beschränkt
Intrazerebrale Blutung	plötzliches Auftreten, fokale Ausfälle im Vordergrund	Parenchymblutung: Gefäßrisikofaktoren. CT/MRT: Blutung hyperdens/hyperintens
Knochen- und Weichteiltumoren		
Osteom, Osteochondrom, Fibrom, Epidermoid, Lipom, Angiom, Metastasen	Lokale Schmerzen. Palpation (Konsistenz und Verschieblichkeit beurteilen), Pulsation, Strömungsgeräusch (Angiom)	CT, Knochenszintigraphie, Angiographie bei V.a. Gefäßfehlbildungen, Biopsie. Meningeome können zu Auftreibung des Schädelknochens führen und als Knochentumor imponieren

5 Therapie

5.1 Allgemeine Therapierichtlinien

Patienten mit Hirntumorerkrankungen sollten nach Möglichkeit innerhalb klinischer Studien behandelt werden. Informationen zu Studien finden Sie über die deutsche Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (www.neuro-onkologie.de), bei der deutschen Hirntumorhilfe (www.hirntumorhilfe.de), der "Society of Austrian Neurooncology" (www.sano.co.at) oder über die Hirntumor-Arbeitsgruppe der EORTC (<http://groups.eortc.be/brain/>).

Neuroonkologische Erkrankungen betreffen häufig ältere Menschen und zeichnen sich durch eine hohe Morbidität und oft auch eine schlechte Prognose aus. Ein Geriatrisches Assessment und die Einschätzung der Patienten in „fit“, „vulnerabel“ und „frail“ kann eine Hilfe darstellen, den älteren Menschen in seinen verschiedenen Dimensionen zu erfassen und auf dieser Basis die individuell beste Therapie festzulegen.

5.1.1 Interdisziplinäres Tumorboard

Das Prozedere sollte nach Vorliegen der histologischen Beurteilung interdisziplinär (Neurochirurgie, Neurologie, Strahlentherapie, Hämatonkologie, (Neuro)pathologie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin) vor dem Patientengespräch in einem Stufenplan festgelegt werden und bei Rezidiven erneut diskutiert werden, am besten im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz. Richtlinien zu Struktur und Zusammensetzung eines solchen Boards kann den Webseiten der deutschen OnkoZert (www.onkozert.de) oder des Dachverbands onkologisch tätiger Fachgesellschaften Österreichs (www.donko.or.at) entnommen werden.

5.1.2 Patientenaufklärung

Bewährt hat sich eine stufenweise Aufklärung. Das Erstgespräch ist entscheidend für das Vertrauen des Patienten und die Compliance. Oft werden Informationen unvollständig erfasst, es empfiehlt sich daher Angehörige zuziehen und schriftliche Informationen mitzugeben.

5.1.3 Operative Therapie

Die Indikation zur Tumoresektion ist je nach vermuteter Entität und Lokalisation zu stellen. Wichtige Entscheidungskriterien sind Größe und Lokalisation des Tumors und je nach Tumorentität die Möglichkeiten einer sinnvollen adjuvanten Therapie. Bei Verdacht auf eine supratentorielle Gliomerkrankung oder einer Lokalisation im Kleinhirn wird eine maximal mögliche zytoreduktive Resektion angestrebt, wobei die oberste Prämisse die Funktionserhaltung darstellt. Zur präoperativen Einschätzung der Operabilität

Behandlung innerhalb
klinischer Studien

„fit“, „vulnerabel“
und „frail“

stufenweise Aufklärung

eloquenten Areale

wird in vielen Zentren ein funktionelles MRT zur lokalisatorischen Zuordnung eloquenter Areale zum Tumor verwendet (*Yoursy et al. 1995*).

Zunehmend werden in eloquenten Arealen zur maximalen Funktionserhaltung auch die Wach-Operation mit Sprachmonitoring sowie ein intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring angewandt (*De Benedictis et al. 2010, Eisner et al. 2002, Ilmberger et al. 2001*). Zudem können für die intraoperative Tumorlokalisation Ultraschalldiagnostik, intraoperatives MRT und für maligne Gliome fluoreszenzgestützte Verfahren (*Stummer et al. 2006*) hilfreich sein. Zur Beurteilung eines Resttumors und zur Erkennung postoperativer Frühkomplikationen sollte innerhalb der ersten 48 Stunden ein postoperatives MRT ohne und mit KM durchgeführt werden.

Notfallindikation

Eine Notfallindikation zur Operation besteht bei Gefahr der Herniation durch Raumforderungen mit ungesicherter Histologie oder bei infratentoriellen Raumforderungen mit Liquorzirkulationsstörung. Neben der Wiederherstellung der Liquorpassage durch direkte Tumorsektion besteht hierbei als Notfallmaßnahme auch die Möglichkeit einer externen Liquordrainage.

Bei bildgebendem Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom dient das operative Vorgehen in erster Linie der histologischen Diagnosesicherung, meist mittels stereotaktischer Biopsie. Die stereotaktische Biopsie wird zudem bei eloquent lokalisierten oder bei multiplen Läsionen eingesetzt, die eine weitere histologische Abklärung erfordern und bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. In ausgewählten Fällen kann auch beim primären ZNS-Lymphom eine Resektion sinnvoll sein (*Weller et al. 2012*).

Strahlentherapie

5.1.4 Strahlentherapie

Die Indikation zur perkutanen Strahlentherapie primärer und sekundärer Hirntumore ist abhängig von Histologie und Lokalisation. Meist wird die Strahlentherapie als postoperative adjuvante Therapie nach maximal möglicher zytoreduktiver operativer Therapie eingesetzt, seltener kommt bei inoperablen Tumoren, bei äußerst strahlensensiblen Tumoren (Germinome) und bei Metastasen eine primäre Strahlentherapie zum Einsatz.

Vor Beginn einer Strahlentherapie ist bis auf wenige begründete Ausnahmen eine histologische Sicherung zu fordern. Einzige Ausnahmen stellen Hirnstammgliome, die nicht mit einem vertretbaren Risiko biopsiert werden können oder zerebrale Metastasen bei bekannter systemischer Tumorerkrankung, dar.

Die zu bestrahlenden Zielvolumina und deren Zielvolumendosen sind abhängig von Tumorgröße, Histologie und Ausbreitungscharakteristik.

5.1.4.1 Konventionelle Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird in der Regel mit ultraharten Photonen an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Nur in wenigen Ausnahmen besteht derzeit eine Indikation für die Protonen- oder Schwerionenbestrahlung (*Gridley et al. 2010*).

Um eine akzeptable Reproduzierbarkeit der Patientenpositionierung zu erreichen, werden individuell angefertigte Lagerungshilfen, wie thermoplastische Masken oder Mundstücke, verwendet (*Sweeney et al. 2001*). Vor der Strahlentherapie wird eine computergestützte CT-basierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung durchgeführt.

Die Ganzhirnbestrahlung mit zwei seitlichen Gegenfeldern ist bei malignen Systemerkrankungen, wie Lymphomen des ZNS oder multiplen Hirnmetastasen, indiziert. Aufgrund des großen Zielvolumens ist die Zielvolumendosis, abhängig von der Einzeldosis, limitiert. In der Regel werden 40 Gy Zielvolumendosis in 2 Gy Einzeldosen appliziert.

Eine Bestrahlung des gesamten Liquorraums (Neuroachsenbestrahlung), also des Gehirns und des Spinalkanals, wird bei primären Hirntumoren mit hohem Risiko einer Liquoraussaat prophylaktisch (Medulloblastome, PNET) oder nach Nachweis einer Tumorzellaussaat therapeutisch (Keimzelltumore, Pinealistumore, Ependymome) eingesetzt.

Am häufigsten wird bei Hirntumoren eine lokale Tumorfelddbestrahlung mit Einschluss von Tumorbett (im MR sichtbarer Tumor) und Arealen mit möglicher Tumorf infiltration (Sicherheitssaum) unter Berücksichtigung der geometrischen Präzision der Bestrahlungstechnik nach modernen Kriterien als Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder Volumenmodulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) durchgeführt.

5.1.4.2 Radiochirurgie

Seit den 50-iger Jahren des letzten Jahrhunderts besteht der Therapieansatz zerebrale Raumforderungen durch fokussierte Bestrahlungstechniken perkutan unter Anwendung hochpräziser Lokalisationstechniken zu behandeln. Seit 1967 steht die Radiochirurgie zur Behandlung umschriebener (< 3 cm) cerebraler Läsionen zur Verfügung. Neben dem „Gamma-Knife“ wird heute bevorzugt die stereotaktische Konvergenzbestrahlung mittels Linearbeschleuniger eingesetzt. Hauptindikationen zur Radiochirurgie stellen Hirnmetastasen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm, Meningeome und Akustikusneurinome dar.

konventionelle
Strahlentherapie

lokale
Tumorfelddbestrahlung

5.1.4.3 Interstitielle Radiotherapie

Die interstitielle Radiotherapie wird mit stereotaktisch implantierten nuklidhaltigen Partikeln, meist unter Verwendung von ^{125}Jod -Seeds, durchgeführt. Diese Form der Brachytherapie, die in spezialisierten Zentren durchgeführt wird, ist vermutlich für ausgewählte Fälle von umschriebenen niedriggradigen Gliomen sinnvoll, wurde aber nie prospektiv mit einer perkutanen Bestrahlung verglichen (*Kreth et al. 2010*). Strahlenbiologisch besteht der Vorteil darin, lokal im Tumor eine hohe Strahlendosis mit einem steilen Dosisabfall zum gesunden Hirngewebe applizieren zu können. Als Spättoxizität werden häufiger Strahlennekrosen beobachtet.

5.1.4.4 Nebenwirkungen und Neurotoxizität der Strahlentherapie

Bei der Bewertung der Strahlentoleranz des Gehirns sind die Größe des bestrahlten Volumens, die Fraktionierung und die Höhe der Einzel- und Gesamtdosis zu berücksichtigen. Beim Erwachsenen ist eine tägliche Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy an 5 Tagen pro Woche ein bewährtes Vorgehen. Die Gesamtdosis richtet sich nach der Grunderkrankung und der Größe des zu bestrahlenden Areals, mittelgroße Volumina können mit bis zu 60 Gy bestrahlt werden. Gesamtdosen über 60 Gy erhöhen das Risiko für radiogen bedingte Veränderungen am gesunden Hirnparenchym. Ebenso kann eine Kombination mit Chemotherapie, systemisch oder intrathekal, die Toxizität wesentlich erhöhen. Das eindrücklichste Beispiel hierfür ist das Auftreten schwerer Leukenzephalopathien unter Kombination von Methotrexat und Ganzhirnbestrahlung in der Therapie des primären ZNS-Lymphoms (*Lai et al. 2004*).

Die ZNS-Strahlentoxizität wird je nach zeitlichem Auftreten in akute, frühe Spät- und späte Spättoxizität unterteilt. Eine akute Neurotoxizität, die bereits während der Strahlentherapie als akute reversible Enzephalopathie auftreten kann, äußert sich in psychomotorischer Verlangsamung, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Therapie besteht in der Gabe von Kortikosteroiden. Weitere akute Nebenwirkungen können Erytheme, Hyperpigmentierungen und Haarausfall darstellen. Als frühe Spätnebenwirkung ist besonders die Pseudoprogression klinisch relevant, die seit der Standardtherapie des Glioblastoms mit kombinierter Radiochemotherapie deutlich häufiger in bis zu 30% auftritt. Der Begriff Pseudoprogression bezeichnet eine scheinbare Größenzunahme des Tumors mit Zunahme der Kontrastmittelaufnahme innerhalb der ersten 3 Monate nach kombinierter Radiochemotherapie und ist im weiteren Verlauf ohne spezifische Therapie reversibel (*Brandsma et al. 2008*). Eine Abgrenzung zu einer frühen Tumorprogression kann schwierig sein, ergänzende funktionelle MR-Untersuchungen mit Perfusion oder Aminosäure-PET können hilfreich

sein. Am meisten gefürchtet ist die späte Spättoxizität, die nach Monaten bis Jahren auftritt, weil sie in der Regel schwere und irreversible Toxizitäten darstellen, wie die Strahlennekrose, die Leukenzephalopathie und die Strahlenmyelopathie. Vor allem nach Ganzhirn- oder Hypothalamus-Bestrahlung sind zum Ausschluss einer Hypophyseninsuffizienz auch endokrinologische Kontrolluntersuchungen angezeigt.

5.1.5 Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung primärer und sekundärer ZNS-Tumoren ist je nach Tumorentität unterschiedlich. In den letzten zwei Jahrzehnten ist die Sichtweise zur Chemotherapie bei Hirntumoren differenzierter geworden und einige Entitäten, wie primäre ZNS-Lymphome, oligodendrogiale Tumore, und Medulloblastome/PNETs, wurden als chemosensitiv erkannt.

Bei den malignen astrozytären Gliomen ist der Effekt der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben immer noch relativ gering (*Stupp et al. 2005*). Die Chemotherapie dieser Gliome ist limitiert durch die relative Chemoresistenz. DNA-Reparaturenzyme, wie die O(6)-Methylguanin DNA Methyltransferase (MGMT) oder Zytostatika-Resistenzgene, wie das „Multidrug Resistance (MDR) Gene 1“ reduzieren das Ansprechen von Gliomzellen auf die Chemotherapie (*Hegi et al. 2005, Tanaka et al. 2001*).

Die Blut-Hirn-Schranke ist im nekrotischen Kern des Tumors und dem bildgebend sichtbaren KM-aufnehmenden Tumoranteil praktisch nicht mehr existent, während sie in der Proliferationszone zum Hirnparenchym intakt ist, so dass in diesen entscheidenden Randbezirken nur liquorgängige Substanzen effizient sein können. Als gut liquorgängig gilt bereits, wenn ca. 30% des Serumspiegels im Liquor erreicht werden.

**Stellenwert
der Chemotherapie
unterschiedlich**

Tabelle 8: Die häufigsten Chemo- und Immuntherapeutika in der Therapie von Hirntumoren

Substanz	Indikation	Wichtigsten Nebenwirkungen
Temozolomid lipophiles Alkylans	Gliome, ZNS-Lymphome, Hirnmetastasen eines Melanoms	gastrointestinale Beschwerden, Hämatotoxizität (aber keine kumulative Toxizität)
Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU) lipophile Alkylantien	Gliome	gastrointestinale Beschwerden, Myelotoxizität mit einem späten Nadir nach 4-6 Wochen, für BCNU Gefahr von Lungenfibrosen
Procarbazin lipohiles Alkylans	Gliome	gastrointestinale Beschwerden, allergische und toxische Reaktionen, insbesondere Hautausschläge können zu einem Absetzen zwingen, interstitielle Pneumonitis
Vincristin Vinca-Alkaloid	Gliome Bestandteil des PCV-Schema (mit CCNU und Procarbazin)soll zu einer Synchronisation im Zellzyklus der Tumorzellen und damit zu einer besseren Wirksamkeit der beiden Alkylantien führen	kumulative Neurotoxizität mit Polyneuropathie, Cave: Paravasat! Sehr schlecht ZNS-gängig und vermutlich verzichtbar in der Gliomtherapie
Methotrexat Folsäureantagonist	primäres ZNS-Lymphom, intrathekale Therapie der Meningeosis neoplastica	Hämatotoxizität (Folsäure-Rescue), Nephrotoxizität, Neurotoxizität (Leukenzephalopathie), auch bei intrathekaler Therapie sind systemische Spiegel messbar und können zu systemischer Toxizität führen (auch hier Folsäure-Rescue durchführen)
Cytosin-Arabinosid (Ara-C) Basen-Analogon	Kombinationstherapie des primären ZNS-Lymphoms, intrathekale Therapie der Meningeosis neoplastica – auch in liposomaler Form (DepoCyte) spezifisch für die intrathekale Applikation vorliegend	Hämatotoxizität, gastrointestinale Störungen bei Hochdosistherapie: akute Neurotoxizität mit reversiblen zerebellärem Syndrom, bei intrathekaler Gabe: chemische Arachnitis, kumulative Neurotoxizität wahrscheinlich
Platinderivate: Cisplatin, Carboplatin Substanzen	pädiatrische Gliome, Medulloblastome/PNET („HIT-hydrophile, interkalierende Substanzen“), Keimzelltumoren	Nephro-, Neuro-, und Ototoxizität (vorwiegend Cisplatin), Hämatotoxizität (vorwiegend Carboplatin)
Topotecan Toposimerase-I-Hemmer	ZNS-Metastasen kleinzelliger Bronchuskarzinome	gastrointestinale Beschwerden, Stomatitis, Hämatotoxizität
Bevacizumab monoklonaler Antikörper gegen VEGF	Rezidive maligner Gliome (zugelassen in USA und Schweiz, nicht im EU-Raum), derzeit in der Primärtherapie des Glioblastoms untersucht	Hypertonie, Blutungen, Thromboembolien, Proteinurie
Rituximab monoklonaler Antikörper gegen CD-20	CD-20 positive ZNS-Lymphome	allergische Reaktionen, Hypertonie, Blutungen, Thromboembolien, Proteinurie
Vemurafenib BRAF-Inhibitor	Metastasierendes Melanom mit BRAF-V600 Mutation-positivem Tumorstatus	allergische Reaktionen, besonders dermatologische, QT-Verlängerung

Die **praktische Durchführung** schließt eine Laboruntersuchung mit Blutbild, inklusive Differential-Blutbild, CRP und weitere Parameter in Abhängigkeit der vorgesehenen Substanz ein. Der Beginn eines Zyklus ist in der Regel bei Leukozyten über 3.000/ μ l, Thrombozyten über 100.000/ μ l und fehlenden Entzündungsparametern möglich. Paravasate müssen wegen der Gefahr schwerer Gewebnekrosen unbedingt vermieden werden, ein Paravasat-Set auf der Station mit schriftlich formuliertem Standard zum Vorgehen ist obligat.

5.1.6 Intensivbehandlung

Eine Entscheidung über eine eventuelle Intensivbehandlung sollte mit dem Patienten und den Angehörigen vor Eintreten einer lebensbedrohlichen Akutsituation geklärt und dokumentiert werden, am besten in Form einer rechtzeitig verfassten und regelmäßig aktualisierten Patientenverfügung oder Vorsorgevollmacht.

5.1.7 Symptomatische und supportive Therapien

Diese Therapiemaßnahmen schließen die Therapie von Symptomen, die durch die Tumorerkrankung selbst oder deren Behandlung entstehen, ein. Einen Überblick zu den häufigsten Symptomen und den Therapieoptionen gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Übersicht zu den häufigsten Symptomen und Interventionsmöglichkeiten

Häufige Symptome	Therapieoptionen
Hirndruck, Hirnödem Kopfschmerzen Übelkeit, Erbrechen Benommenheit, Schläfrigkeit	Steroide, Osmodiuretika, Bevacizumab, Chirurgie Antiemetika
Tumorepilepsie	Antiepileptika, Chirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie
Fatigue	Medikamentös (Modafinil), Verhaltenstherapie, Yoga
Kognitionsstörungen	Kognitives Training
Affektive Störungen und Persönlichkeitsveränderungen Depression, Angst Kontrollverluste	Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, psychosoziale und psychoonkologische Betreuung (inkl. Angehörige)
Fokal-neurologische Symptome Paresen Aphasie Hemianopsie	Neurorehabilitation
Venöse Thromboembolien	Antikoagulantien
Opportunistische Infektionen	Pneumozystis-Prophylaxe
End-of-Life-Symptome (Delir, Dysphagie)	spezifische palliative Maßnahmen

peritumorales Ödem

5.1.7.1 Peritumorales Ödem

Eine der am häufigsten angewandten symptomatischen Therapien bei Hirntumoren ist die Gabe von Kortikosteroiden zur Therapie des peritumoralen Ödems. Die Notwendigkeit einer Steroidtherapie ist immer kritisch zu prüfen, in möglichst niedriger Dosis durchzuführen und auf Nebenwirkungen, wie etwa eine Steroid-Myopathie, zu achten.

Die Kortikosteroide Dexamethason und Methylprednisolon in dosisäquivalenter Dosierung stellen immer noch die Standardtherapie des Tumor-assoziierten Hirnödems dar. Obwohl nie in Studien die effektivste Dosis ermittelt wurde, werden zu Beginn meist Tagesdosen von Dexamethason um 4-24 mg verabreicht, höhere Dosen werden bei vital bedrohlicher klinischer Verschlechterung eingesetzt.

Nach der Tumor-Resektion sollten Steroide innerhalb von 2 Wochen um 50% alle 4 Tage abdosiert werden. Bei Patienten mit schlechter Symptomkontrolle oder ausgedehntem Ödem wird ein Abdosieren von Steroiden um 25% alle 8 Tage empfohlen. Eine Steroid-Erhaltungstherapie mit niedrigen Dosen (Dexamethason 1-2 mg/Tag) kann in einzelnen Patienten zum Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität erforderlich sein.

Zur Dosiseinsparung von Steroiden kann Mannitol beitragen. Osmodiuretika sind nur für 5-7 Tage wirksam, dann besteht die Gefahr eines Rebound-Effekts. Bevacizumab zeigt eindruckliche Effekte auf das peritumorale Ödem und führt zu einem Steroid-einsparenden Effekt (*Chinot et al. 2012*).

Bei Verdacht auf Vorliegen eines ZNS-Lymphoms sollten bei klinischer Vertretbarkeit Steroide vor Biopsie vermieden werden, da eine histologische Beurteilung unter vorausgegangener Steroidgabe erheblich erschwert bis unmöglich sein kann.

5.1.7.2 Symptomatische Epilepsie

Die Gesamtinzidenz einer Epilepsie bei Hirntumorerkrankungen beträgt etwa 40% und ist unter den einzelnen Tumorentitäten sehr unterschiedlich (Tabelle 3). Nach Auftreten eines ersten Anfalls erfolgt die antiepileptische Einstellung. Eine prophylaktische Behandlung ist nicht indiziert (*Glantz et al. 2000*).

Die antiepileptische Therapie erfolgt nach den üblichen Richtlinien. Bevorzugt werden heute in der Tumorepilepsie Antikonvulsiva ohne enzym-induzierende Wirkung eingesetzt, um Medikamenten-Interaktionen, insbesondere Interaktionen mit Chemotherapeutika, zu vermeiden. Unter den nicht-enzym-induzierenden Antiepileptika ist Levetiracetam bisher für die Tumorepilepsie am besten untersucht (*De Groot et al. 2012, Lim et al. 2009*) und in der Primärtherapie der symptomatischen Epilepsie zugelassen. Levetiracetam bindet spezifisch an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A). Mit der Bestimmung der Expression von SV2A im Tumorgewebe

Antikonvulsiva
ohne
enzyminduzierende
Wirkung

SV2A

könnte künftig ein Prädiktor für das Ansprechen einer Tumorepilepsie auf Levetiracetam zur Verfügung stehen (*De Groot et al. 2011*). Zudem erlebt Valproat in der Therapie der Tumorepilepsie eine Renaissance, nachdem Glioblastompatienten nach Temozolomid-Chemotherapie unter Valproat gegenüber enzym-induzierenden Antiepileptika ein längeres medianes Überleben, bei allerdings auch erhöhter Knochenmarktoxizität, zeigten (*Oberndorfer et al. 2005, Weller et al. 2013*).

5.1.7.3 Thromboseprophylaxe und -therapie

Die meisten Tumorpatienten leiden an einer Koagulopathie mit einem erhöhten Thromboembolierisiko, und das gilt besonders für Patienten mit malignen Gliomen mit einem jährlichen Risiko von 20-30% (*Perry 2012*).

Die bisher einzige prospektive Studie zur Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit malignen Gliomen wurde vorzeitig abgebrochen und war nicht konklusiv ob eine Dauer-Prophylaxe Vorteile bringt (*Perry et al, 2010*). Deshalb gelten derzeit noch allgemeingültige Kriterien für die Thromboseprophylaxe bei Bettlägrigkeit, Steroiden, Thrombose-Anamnese, oder weiteren thrombogenen Faktoren. Als Prophylaxe empfiehlt sich die Gabe von niedermolekularen Heparinen.

Bei Auftreten einer Beinvenenthrombose ab Kniehöhe oder einer Pulmonal-embolie kann ab dem 5. postoperativen Tag eine Vollheparinisierung erfolgen, gefolgt von einer oralen Antikoagulantientherapie mit Cumarinen, entsprechend den üblichen Therapierichtlinien. Hierunter tritt bei Hirntumorpatienten kein wesentlich erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko auf (*Pruitt et al. 2005*). Mit zunehmendem Einsatz antiangiogener Substanzen, wie Bevacizumab, ist möglicherweise mit einer Erhöhung des Blutungsrisikos antikoagulierter Patienten zu rechnen. Die Behandlung mit niedermolekularen Heparinen in therapeutischen Dosen ist als besser steuerbare Therapie vermutlich eine gute Alternative zur Einstellung auf Cumarine (*Schmidt et al. 2002*). Zum Stellenwert der neuen oralen Thrombin-Inhibitoren bei Hirntumorpatienten bestehen derzeit noch keine ausreichenden Erfahrungen.

5.1.7.4 Depression und Fatigue

In der Praxis oft schwierig ist die Unterscheidung zwischen Depression, krankheits- bzw. therapiebedingtem Fatigue-Syndrom und organisch bedingter psychischer Störung mit depressiver Symptomatik (*Wellisch et al. 2002*). Für die Einschätzung einer depressiven Symptomatik und einer adäquaten psychotherapeutischen, pharmakologischen und/oder soziotherapeutischen Behandlung ist eine eingehende psychosoziale Anamnese mit Patienten und Bezugspersonen notwendig. Je nach Antrieb oder Schlafstörung können antriebssteigernde oder sedierende Antidepressiva sinnvoll eingesetzt

**Koagulopathie
mit erhöhten
Thromboembolierisiko**

depressive Symptome
als wichtigster Prädiktor

psychosoziale Betreuung

werden. Bei im Vordergrund stehender Fatigue-Symptomatik kann ein Therapieversuch mit Modafinil vorgenommen werden (*Gehring et al. 2012*), unterstützend erfolgen verhaltenstherapeutische Maßnahmen.

5.1.7.5 Psychoonkologische und psychosoziale Betreuung

Patienten mit Hirntumorerkrankungen zeigen mit bis zu 38% im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen höhere Depressionsraten, wobei sich depressive Symptome als wichtigster Prädiktor für eine schlechte Lebensqualität darstellen (*Pelletier et al. 2002*).

Neben Anpassungsreaktionen finden wir in der klinischen Routine häufig psychiatrische Störungen, wie Anpassungsstörungen, Schlafstörungen, organische psychische Störungen, etwa in Form von affektiven, wahnhaften/schizophreniformen oder emotional labilen/asthenischen Störungen infolge der Erkrankung selbst oder als Therapie Nebenwirkung, insbesondere durch Cortison oder Antiepileptika, kognitive Defizite, dementielle Syndrome, und Persönlichkeitsveränderungen.

Eine psychosoziale Betreuung dieser Patienten und deren Angehörigen durch Psychoonkologen und Sozialarbeiter umfasst vielfältige Aspekte, wie Krankheitsverarbeitung (Coping), Bewältigung von Funktionseinschränkungen und Defiziten durch Erkrankung und Therapie, Entwicklung von Strategien zur Symptomkontrolle, insbesondere bei Angst und Depression, und krankheitsbedingt notwendige Neuorientierungen in Partnerschaft und Familie sowie im Beruf.

5.1.7.6 Palliative Maßnahmen

In fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung, wenn spezifische anti-neoplastische Maßnahmen nicht mehr indiziert sind, stehen eine kompetente palliativmedizinische Betreuung zur bestmöglichen Symptomkontrolle und die psychosoziale Unterstützung im Vordergrund (*Sizoo et al. 2013*). Neben der Kontrolle von epileptischen Anfällen und Kopfschmerzen stellen vor allem delirante Zustandsbilder und Schluckstörungen große Probleme in der Pflege dar (*Oberndorfer et al. 2008, Pace et al. 2010*). Neben Antiemetika, Kortikosteroiden und Antikonvulsiva kommen Opiate und Sedativa zum Einsatz. Im Falle einer Schluckstörung müssen sublinguale, rektale oder parenterale Darreichungsformen zur Anwendung kommen. Falls möglich, sollte eine frühzeitige Anbindung an ein Palliativteam oder einen Hospizdienst erfolgen.

5.1.8 Therapiemonitoring

Die Frequenz der MRT-Kontrollen ist je nach Entität festzulegen, die Beurteilung erfolgt nach RANO-Kriterien (*Van den Bent et al. 2011, Wen et al. 2010*). Diese neuen Responsekriterien schließen im Gegensatz zu den früheren Macdonald-Kriterien (*Macdonald et al. 1990*) multilokuläre Tumoren und eine Beurteilung von T2/FLAIR ein. Dies ist besonders zur adäquateren Responsebeurteilung maligner Gliome unter antiangiogenen Therapien relevant. Zur besseren Differenzierung zwischen einer Tumorprogression und therapieinduzierten Veränderungen können zusätzliche Untersuchungen, wie funktionelle MR- oder PET-Diagnostik, hilfreich sein.

5.1.9. Nachsorge

Sowohl bei benignen als auch bei malignen Tumoren sind regelmäßige Tumor-Nachsorge-Untersuchungen mit klinischer und bildgebender (MRT, CT, PET) Kontrolle erforderlich, um Rezidive oder therapiebedingte Spätkomplikationen möglichst frühzeitig zu erfassen. Patienten mit benignen Tumoren (WHO Grad I) sollten in jährlichen, mit semimalignen (WHO Grad II) Tumoren in 6 monatlichen und mit malignen Tumoren (WHO Grade III und IV) in mindestens 3 monatlichen Abständen verlaufskontrolliert werden.

5.1.10 Rehabilitation

Da viele neuroonkologische Patienten infolge fokaler Ausfälle unter Funktionsverlusten leiden, sollten rehabilitative Maßnahmen mit Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie eingeleitet werden. Zusammen mit einem kognitiven Training bei neuropsychologischen Defiziten können diese Maßnahmen dazu beitragen, durch funktionelle Verbesserungen wieder mehr Selbständigkeit zu erlangen.

Zur Rehabilitation von Patienten mit neuroonkologischen Erkrankungen gibt es bisher wenige Studien. Die vorhandenen Daten zeigen, dass die Erfolge ähnlich wie bei anderen neurologischen Erkrankungen ausfallen (*Giordana und Clara 2006, Pace et al. 2010*).

RANO-Kriterien

regelmäßige Tumor-Nachsorge- Untersuchungen

6 Spezifische Therapie

der häufigsten Hirntumoren

jährliche Gesamtinzidenz

6.1 Gliome

Die jährliche Gesamtinzidenz der Gliome liegt bei 6/100.000 Einwohner. Gliome treten ganz überwiegend sporadisch auf und nur selten auf Basis hereditärer Tumorsyndrome, wie der Neurofibromatose I und II, einem Li-Fraumeni Syndrom, einem Turcot-Syndrom oder mit familiärer Häufung ohne bekannte zugrundeliegende genetische Erkrankung.

Die histopathologischen und klinischen Charakteristika für die häufigsten Subtypen der Gliome sind in Tabelle 10 und die Häufigkeit sowie die Überlebensraten in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 10:

WHO-Graduierung der Gliome mit histopathologischen und klinischen Charakteristika

WHO Bezeichnung	WHO Grad	Histopathologische und klinische Charakteristika
Pilozytisches Astrozytom	I	geringe Zelldichte, bipolare „pilozytische“ Zellen, Rosenthal-Fasern; gutartig, geringe Progressionstendenz, oft kurativ behandelbar; bei Erwachsenen als Optikusgliom; in anderer Lokalisation nur bei Kindern
niedrig malignes diffuses Astrozytom	II	fibrilläre, protoplasmatische oder gemistozytische Subtypen, geringe bis mäßige Zelldichte und Gliafaservermehrung je nach Subtyp, wenige Mitosen, geringe nukleäre Atypien; bedingt gutartig, mäßige Progressionstendenz, langsam wachsend, lokal infiltrierend; manchmal kurativ behandelbar; gemistozytischer Subtyp vermutlich mit schlechterer Prognose
niedrig malignes Oligodendrogliom und Oligoastrozytom	II	typische Honigwabenstruktur, geringe Zellatypien, wenige Mitosen, Mischformen zu astrozytären Tumoren; bedingt gutartig, mäßige Progressionstendenz; bessere Prognose als rein astrozytäre WHO-Grad II Tumoren, manchmal kurativ behandelbar
Anaplastisches Astrozytom	III	große Zelldichte, mäßige bis starke Zell- und Kernpolymorphie, zahlreiche Mitosen; bösartig, hohe Progressionstendenz, nicht kurativ behandelbar, Überlebenszeit wenige Jahre; bei IDH1-Mutation oder Methylierung des MGMT-Promoters bessere Prognose und besseres Ansprechen auf Strahlen- oder Chemotherapie
Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom	III	zusätzlich typische Honigwabenstruktur und Mischformen; bösartig, hohe Progressionstendenz, nicht kurativ behandelbar, Überlebenszeiten einige Jahre; bei 1p/19q-Kodeletion bessere Prognose und deutlich besseres Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie
Glioblastoma multiforme	IV	hohe Zelldichte, zahlreiche atypische Mitosen, ausgedehnte Nekrosen und Gefäßproliferation; sehr bösartig, sehr hohe Progressionstendenz, nicht kurativ behandelbar, Überlebenszeit 12-16 Monate; bei IDH1-Mutation (sekundäre Glioblastome) oder Methylierung des MGMT-Promoters bessere Prognose und besseres Ansprechen auf Strahlen-/Chemotherapie

Tumor	Inzidenz pro 100,000/Jahr	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
pilozytisches Astrozytom	0,33	96,6	94,1
diffuses Astrozytom	0,58	60,7	47,1
Oligodendrogliom	0,27	89,9	79,1
anaplastisches Astrozytom	0,36	41,5	25,9
anaplastisches Oligodendrogliom	0,11	66,9	49,4
Glioblastom	3,19	13,6	4,7

Tabelle 11:
Inzidenzen und Überlebensraten der Gliome 2 und 5 Jahre nach Diagnosestellung (Dolecek et al. 2012)

Heute definieren molekulare Marker die Prognose besser als die Histologie. Der wichtigste prognostische Faktor bei malignen Gliomen ist der Mutationsstatus des IDH-1-Gens. So zeigt ein anaplastisches Astrozytom WHO III mit IDH-1-Mutation die relativ beste Prognose, gefolgt vom Glioblastom WHO IV mit IDH-1-Mutation, dem anaplastischen Astrozytom WHO III mit IDH-1-Wildtyp und dem Glioblastom WHO IV mit IDH-1-Wildtyp (*Hartmann et al. 2010*). Auch andere Biomarker wie die MGMT-Promoter-Methylierung wurden identifiziert. Leider gibt es bis heute keine Therapiealternativen für Patienten mit unterschiedlichen Biomarkern.

IDH-1-Gens

6.1.1 Astrozytome WHO Grad II

Diese Tumoren sind die häufigsten niedrig malignen Gliome des frühen Erwachsenenalters mit Lokalisation im gesamten Gehirn, bevorzugt im Marklager des Großhirns. Es handelt sich um langsam wachsende, lokal infiltrierende, Tumoren. In der MRT präsentieren sie sich meist hypointens in T1 und hyperintens in T2 mit meist fehlender KM-Anreicherung.

Die Therapie besteht in der maximalen funktionserhaltenden Resektion, bei Inoperabilität in einer Biopsie. Bei Verdacht auf ein niedriggradiges Gliom existieren keine klaren Daten zur Wertigkeit einer sofortigen histologischen Sicherung, wohl aber Hinweise für ein verbessertes Gesamtüberleben bei früher Resektion. Dies ist vermutlich auch abhängig von der Wachstumskinetik in der volumetrischen Messung des Tumors (*Duffau 2012, Pallud et al. 2010*). Eine radikale Resektion verbessert vermutlich die Gesamtüberlebenszeit (*McGirt et al. 2010*). Eine sofortige Therapie mit histologischer Sicherung ist indiziert bei einem Alter über 40, einer medikamentös schlecht kontrollierbaren symptomatischen Epilepsie, und bei bildgebendem oder klinischem Progress. Eine „Wait and watch“ Strategie mit MRT-Kontrolle nach 3 Monaten und dann 4-monatlich bis zur Progression wird aufgrund der abnehmenden Operationsmorbidity immer seltener empfohlen. Im Falle

Therapie

eines Resttumors ist eine adjuvante Strahlentherapie mit 45-54 Gy indiziert. Eine frühzeitig eingeleitete Bestrahlung führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien aber nicht des Gesamtüberlebens (*Van den Bent et al. 2005*). In ausgewählten Fällen kommt auch eine interstitielle Strahlentherapie zur Anwendung. Im Rezidiv erfolgt eine Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV.

Unter Therapie sollten MRT-Kontrollen alle 4 Monate erfolgen. Nach Therapieabschluss in den ersten 5 Jahren alle 4-6 Monate, dann jährlich. Die Prognose wird bestimmt durch die hohe Rezidivrate. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 5-8 Jahren und ist entscheidend vom Zeitpunkt der Progression in ein höher malignes Gliom abhängig.

6.1.2 Anaplastische Astrozytome WHO Grad III

Im Gegensatz zu den WHO Grad II-Astrozytomen weisen sie in 50-70% der Fälle ein sehr variables aber meist maximal moderates Enhancement auf. Eine fehlende KM-Aufnahme ist daher kein zuverlässiges Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines malignen Glioms.

Die Therapie besteht in der maximal möglichen Resektion gefolgt von einer Strahlentherapie mit 56-60 Gy oder Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV (*Wick et al. 2009a*). Im Rezidiv erfolgt ein Therapiewechsel auf die jeweils andere Behandlungsmodalität. Eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie verbessert wahrscheinlich die Zeit bis zur Progression, aber nicht das Gesamtüberleben. Allerdings ist diese Aussage bisher nicht abschließend untersucht und gilt nicht für Grad III-Gliome mit 1p19q-Kodeletion, die von einer Kombinationstherapie eindrücklich profitieren.

Als Therapiemonitoring unter Therapie und nach Therapieabschluss wird alle 3 Monate eine MRT empfohlen. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 3-5 Jahren.

6.1.3 Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO Grad II

Im Gegensatz zu den rein astrozytären Tumoren gleichen Malignitätsgrades geht das Vorliegen eines oligodendroglialen Tumoranteils in der Regel mit einer besseren Prognose einher. Zukünftig werden vermutlich molekulare Marker zu einer besseren Subklassifikation dieser Gliome führen.

Oligodendrogliome involvieren vor allem den Cortex bzw. das subcorticale Marklager. In der MRT erscheinen sie gemischt hyper-/hypointens in T1, heterogen hyperintens in T2, können KM (bis ca. 50%) aufnehmen und weisen oft Verkalkungen (70-90%) auf. Hier kann wegen der besseren Darstellbarkeit von Verkalkungen eine CT zusätzlich zur MRT sinnvoll sein.

Die Therapie besteht in einer makroskopisch möglichst kompletten Resektion, ansonsten einer Biopsie. Die Indikation zur adjuvanten Therapie

Therapiemonitoring

besteht bei Diagnosestellung falls das Alter über 40 liegt, bei unzureichend behandelbarer symptomatischer Epilepsie oder progredienter klinischer Symptomatik, ansonsten ist eine weitere Therapie bei bildgebendem oder klinischem Progress einzuleiten. Als adjuvante Therapie stehen Strahlentherapie oder Chemotherapie zur Verfügung. Im Rezidiv erfolgt - falls möglich - eine erneute Resektion oder ein Therapiewechsel. Aufgrund der Langzeitprognose mit der Gefahr von Strahlentherapie-Spättoxizitäten gibt es gute Rationale für die primäre Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV, vor allem bei jüngeren Patienten. Das Therapiemonitoring unter Therapie besteht in MRT alle 4 Monate. Nach Therapieabschluss wird die bildgebende Nachsorge in den ersten 5 Jahren alle 4 Monate, dann jährlich weitergeführt. Die Prognose wird, bedingt durch das infiltrative Wachstum, von häufigen Rezidiven bestimmt. Die Überlebenszeit ist nicht gut gesichert und liegt vermutlich um die 15 Jahre.

6.1.4 Anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome WHO Grad III

Bei Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion sind diese anaplastischen Subtypen deutlich besser behandelbar als alle anderen malignen Gliome. In der MRT bestehen keine sicheren Merkmale um sie von Oligodendrogliomen zu unterscheiden. Einblutungen und Nekrosen kommen jedoch häufiger vor. Therapeutisch sollte nach Tumorresektion eine Strahlentherapie mit 56-60 Gy oder Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV erfolgen (*Wick et al. 2009a*), im Rezidiv Therapiewechsel. Bei Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion verbessert nach neuesten Daten eine Kombinationstherapie aus Bestrahlung und PCV-Chemotherapie in der Primärbehandlung sowohl die Zeit bis zur Progression als auch das Gesamtüberleben signifikant von ca. 7 auf etwa 14 Jahre (*Cairncross et al. 2013, Van den Bent et al. 2013*).

Als Therapiemonitoring empfiehlt sich unter Therapie und nach Therapieabschluss ein MRT alle 3 Monate. Die Prognose wird wiederum durch häufige Rezidive bestimmt, die Überlebenszeiten sind besser als bei anaplastischen Astrozytomen und deutlich abhängig vom 1p/19q-Kodeletions Status.

6.1.5 Glioblastoma multiforme WHO Grad IV

Glioblastome sind die häufigsten malignen Gliome des Erwachsenen. Betroffen sind meist Patienten im Alter zwischen 55 und 70 Jahren, Männer häufiger als Frauen. Die Anamnese ist in der Regel kurz, meist nur wenige Wochen und charakterisiert durch Hirndruckzeichen, fokale neurologische Ausfälle, Wesensveränderung und epileptische Anfälle.

Prädilektionsort ist das Marklager des Großhirns. Bei Befall des Balkens zeigt sich eine charakteristische Präsentation in Form von sogenannten

Therapiemonitoring

Therapiemonitoring

Prädilektionsort

MGMT-Methylierungsstatus

häufige erste therapeutische Maßnahmen

Schmetterlingsgliomen mit bihemisphärieller Ausbreitung. In bis zu 20% treten Glioblastome multilokulär auf.

Prognostisch günstig sind eine IDH-Mutation (sekundäre Glioblastome) und eine Methylierung des MGMT-Promoters. Die beste Prognosegruppe umfasst Patienten in jungem Alter nach guter Resektion und methyliertem MGMT-Promoter nach Behandlung mit kombinierter Strahlen-Chemotherapie mit Temozolomid, das begleitend zur Strahlentherapie und adjuvant über 6 Zyklen gegeben wird (*Stupp et al. 2005, Hegi et al. 2005*). Prognostisch günstige molekulare Marker, wie IDH-Mutationen, sind bei älteren Patienten signifikant seltener nachweisbar (*Wiestler et al. 2013*), was infolge der damit verbundenen ungünstigeren Tumorbiologie zur schlechteren Prognose beiträgt.

Die Bestimmung des MGMT-Methylierungsstatus, einem Resistenzgen gegen Alkylantien, hat therapieprädiktiven und prognostischen Wert. Diese Bestimmung wird derzeit wegen fehlender therapeutischer Alternativen noch nicht obligat durchgeführt. Nach neueren Daten kann der Methylierungsstatus bei älteren Patienten eine Therapieentscheidungshilfe darstellen, der zur Entscheidung zwischen primärer alleiniger Strahlentherapie und primärer Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ), ohne oder mit Strahlentherapie, herangezogen werden sollte. Nach diesen Daten werden ältere Patienten mit nachgewiesener MGMT-Promotermethylierung chemotherapiert, alle anderen strahlentherapiert. In dieser Patientengruppe ist eine dosisreduzierte Strahlentherapie der Standard-Strahlentherapie mindestens gleichwertig (*Malmstroem et al. 2012, Wick et al. 2012*). Unter den über 65-jährigen Patienten sollten biologisch jüngere Patienten nach Möglichkeit ebenfalls kombiniert behandelt werden. Eine rezente Publikation konnte anhand von matched pair Analysen von fast 300 Patienten eine 2b Evidenz für ein verbessertes Überleben von älteren Patienten zeigen, die kombiniert mit Radiochemotherapie behandelt wurden (*Behm et al. 2013*).

In der MRT präsentieren sich diese Tumore oft gemischt hyper-/hypointens in T1, heterogen hyperintens in T2, mit kräftigem irregulärem Enhancement um eine zentrale Nekrose. Einblutungen sind häufig. Die Läsion wird umgeben von einem deutlichen Perifokalödem. Weiters finden sich hyperperfundierte Areale, spektroskopisch eine deutlich erhöhte Cholin zu NAA-Ratio und im Aminosäure-PET ein deutlich erhöhter Metabolismus.

Als erste therapeutische Maßnahmen sind häufig zur Symptomkontrolle eine Steroidgabe zur Beherrschung des Perifokalödems und eine Antiepileptika-Therapie zur Anfallskontrolle erforderlich. Die onkologische Standardtherapie besteht in der maximalen zytoreduktiven Resektion, wenn möglich Fluoreszenz-gesteuert (*Stummer et al. 2006*), von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Bestrahlung des erweiterten Tumorbetts mit 56-60 Gy, begleitend

Temozolomid 75 mg/m² täglich und nach 4 Wochen Pause adjuvanter Temozolomid-Gabe von 150-200 mg/m² Tag 1-5 in 28 Tagen über mindestens 6 Zyklen („EORTC-Schema“, seit 2005 Standard zumindest bei Patienten bis 70 Jahren und einem Karnofsky-Index > 60; *Stupp et al. 2005*). Eine Dosisintensivierung von Temozolomid bringt keine nachweisbaren Vorteile (*Gilbert et al. 2011*). Während der kombinierten Strahlen-Chemotherapie ist eine Pneumozystis jervicii-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160/800 mg 3 mal pro Woche per os zu empfehlen.

Eine MRT-Kontrolle sollte 4 Wochen nach Abschluss der kombinierten Strahlen-Chemotherapie erfolgen und danach alle 2 Monate, jeweils vor Beginn des übernächsten Zyklus. In der Verlaufsbeurteilung, vor allem in der ersten MRT-Kontrolle nach Strahlen-Chemotherapie, sollte die Möglichkeit einer Pseudoprogression in Betracht gezogen werden (*Wen et al. 2010*). Bei Verdacht auf eine Pseudoprogression sollte die laufende Therapie fortgeführt und zeitnah eine bildgebende Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

Mit dieser kombinierten Behandlung konnte gegenüber der alleinigen postoperativen Strahlentherapie die mediane Überlebenszeit von 12,1 Monate auf 14,6 Monate, die 2-Jahres-Überlebensrate von 10% auf 26% (*Stupp et al. 2005*) und die 5-Jahres-Überlebensrate von 1,9% auf 9,8% verbessert werden (*Stupp et al. 2009*), wobei Patienten mit einem methylierten MGMT-Promoter deutlich besser auf die Chemotherapie ansprechen und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 46% aufweisen (*Hegi et al. 2005*).

Für das Rezidiv existiert keine definierte Standardtherapie. Es sollte auf individueller Basis die Indikation zu Reoperation, erneuter Strahlentherapie oder Chemotherapie beurteilt werden (*Weller 2013*). Bevorzugt zum Einsatz kommen eine „Rechallenge“-Behandlung mit Temozolomid (*Wick et al. 2009*) und Nitrosoharnstoffe, sowie unter Beachtung der Zulassung Bevacizumab.

Unter den Nitrosoharnstoffen wird im Rezidiv meist CCNU als Monotherapie per os oder im Rahmen des PCV-Protokolls eingesetzt (CCNU 110 mg/m² KOF per os Tag 1, Procarbazin 60 mg/m² KOF per os Tag 8-21, Vincristin 1,4 mg/m² KOF i.v. Tag 8 + 29 von 42 Tagen). Wegen Knochenmarkstoxizität können meist nur 6 Zyklen oder weniger durchgeführt werden. Vincristin ist wahrscheinlich verzichtbar und hat ein hohes Neuropathierisiko.

Bevacizumab wurde 2009 in den USA und in der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, auf der Basis zweier unkontrollierter Phase II-Studien für die Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen (*Friedman et al. 2009*, *Kreisl et al. 2009*). Derzeit wird der Stellenwert von Bevacizumab in der Primärtherapie im Rahmen von Phase III Studien untersucht.

Erste Ergebnisse aus einer internationalen randomisierten Phase-III-Studie (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943826>) zeigen, dass zusätzlich zur Standardtherapie verabreichtes Bevacizumab das progressionsfreie Über-

Rezidiv

leben um 4 Monate verlängert (*Chinot et al. 2012*), dass auch Patienten ohne methylierten MGMT-Promoter profitieren, dass Bevacizumab die Lebensqualität verbessert und Kortikosteroide einspart. Dennoch sind wesentliche Fragen, wie die Beurteilung des Gesamtüberlebens und die Einschätzung möglicher kognitiver Defizite unter Therapie mit noch offen.

Bei fehlenden klinischen Hinweisen auf eine Tumorprogression sollten MRT-Kontrollen in mindestens 3-monatigen Abständen durchgeführt werden.

6.1.6 Ependymome WHO Grad II und anaplastische Ependymome WHO Grad III

Diese Tumore nehmen ihren Ursprung von den Ependymzellen des III. oder IV. Ventrikels oder der Seitenventrikel und treten bevorzugt im Kindes- und Jugendalter auf. Die WHO Grad II Formen wachsen langsam, seltener kommen anaplastische WHO Grad III Tumore vor, gelegentlich sogar eine Metastasierung über den Liquorweg. In der MRT zeigen sich Ependymome heterogen in T1 sowie T2. Weiters zeigen sie eine fehlende bis moderate KM-Anreicherung, teils Verkalkungen oder Zysten und können einen konsekutiven Hydrocephalus occlusus aufweisen. Therapeutisch im Vordergrund steht die möglichst radikale operative Entfernung. Bei Vorliegen eines Hydrozephalus kann eine Shunt-Implantation erforderlich werden. Es existieren keine prospektiven Studiendaten zur Therapie bei Erwachsenen. Als Richtlinien gelten eine Bestrahlung bei Resttumor in allen Graduierungen, bei Grad III auch nach makroskopisch kompletter Resektion. Chemotherapie-Versuche im Rezidiv orientierten sich an der Behandlung anderer Gliome gleicher Graduierung oder an pädiatrischen Therapiestudien. Auch bei Ependymomen sind Rezidive sehr häufig und die Prognose ist abhängig von der Lage und dem Resektionsausmaß.

6.2 Medulloblastome und Primitive Neuroektodermale Tumoren (PNETs)

Medulloblastome und PNET zählen zu den neuroepithelialen Tumoren embryonalen Ursprungs, sind bei Kindern wesentlich häufiger und machen bei Erwachsenen etwa 1% aller primären Hirntumoren aus. Medulloblastome gehen von der Mittellinie des Kleinhirns am Dach des 4. Ventrikels aus, entsprechen WHO Grad IV Tumoren und weisen Differenzierungen in Subtypen (desmoplastisch, klassisch, großzellig, oder nach molekularen Kriterien klassifiziert in genetische Subtypen) mit unterschiedlicher Prognose und unterschiedlichen molekularen Signalwegen auf. Typisch und therapeutisch relevant ist ihre Metastasierung innerhalb des Liquorraumes („Abtropfmetastasen“), gelegentlich kommen auch Knochenmetastasen vor. Je nach Tumorausdehnung und Metastasierung erfolgt die Einteilung der Medulloblastome in unterschiedliche Stadien (*Chang et al. 1969*). Primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) sind molekularbiologisch ähnliche, aber supratentorielle Tumoren.

Die klinische Präsentation von Medulloblastomen ist oft durch Ataxie und infolge einer Verlegung der Liquorpassage auch oft durch rasch progredienten Hirndruck charakterisiert. Bei PNET treten fokale Symptome je nach Lokalisation auf.

Die Diagnostik umfasst ein zerebrales MRT und ein Staging mit ergänzendem spinalen MRT ohne und mit KM sowie eine Liquorpunktion mit Zytologie und Immunzytochemie.

Die Therapie besteht in der möglichst radikalen Resektion. Falls sich im postoperativen MRT ein resektabler Resttumor darstellt, sollte eine Nachresektion erfolgen. Unabhängig vom Metastasierungsgrad besteht die adjuvante Therapie in einer Bestrahlung der Neuroachse mit lokaler Aufsättigung oder Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie, z.B. mit Cisplatin, CCNU, und Vincristin. Bei Metastasen im oder außerhalb des ZNS erfolgt eine erweiterte Therapie, in jedem Fall Chemotherapie, evtl. in Form einer intensivierten Chemotherapie im Rahmen von klinischen Studien, wobei deren Wertigkeit nur bei Kindern gesichert ist. Bisher existieren nur retrospektive Daten zum Stellenwert der Chemotherapie im Erwachsenenalter, die einen möglichen Überlebensvorteil aufzeigen (*Herrlinger et al. 2005a*). Unter Therapie sollten MRT-Kontrollen alle 3 Monate erfolgen, nach Therapieabschluss in den ersten 5 Jahren alle 3 Monate, dann jährlich. In einem Teil der Patienten ist die Therapie kurativ. Überlebenszeiten und Rezidivrate wurden bisher bei Erwachsenen nicht prospektiv erfasst.

embryonaler Ursprung

„Abtropfmetastasen“

6.3 Neurinome (Schwannome)

Neurinome sind von Schwannzellen ausgehende langsam und verdrängend wachsende WHO Grad I Tumoren. Als häufigste Lokalisation zeigen sie sich am N. VIII als Akustikusneurinome oder Vestibularis-Schwannome, seltener an den Nn. V, IX, X oder XII. Beidseitige Akustikusneurinome treten bei Neurofibromatose Typ II auf.

Klinisch zeigen Akustikusneurinome meist einen langsam progredienten, oft unbemerkten, Hörverlust verbunden mit Tinnitus, Schwindel und Hypästhesie der Tragusinnenseite. Seltener treten auch zerebelläre Symptome, wie Nystagmus, Ataxie, Schwindel mit Fallneigung zur Herdseite, oder Ausfälle der Hirnnerven VII, V und VI hinzu.

Im MRT kommt eine KM-aufnehmende Raumforderung im Kleinhirnbrückenwinkel mit Bezug zum N. VIII zur Darstellung. Ergänzend ist ein HNO-Konsil mit Audiometrie und Vestibularisprüfung erforderlich.

Die Therapie besteht in der möglichst vollständigen chirurgischen Entfernung (je früher, desto eher N. cochlearis- und N. facialis-erhaltend) unter Verwendung intraoperativer elektrophysiologischer Methoden zur Überwachung motorischer Hirnnerven und des Hörvermögens (*Eisner 2001*). Alternativ stellt bei kleinen Tumoren (<3 cm) und älteren eingeschränkt operablen Patienten die radiochirurgische Therapie eine gute Alternative dar.

Bei kleinen asymptomatischen Tumoren ist ein abwartendes Verhalten mit bildgebendem und audiometrischem Monitoring gerechtfertigt. Die Prognose ist gut und die Therapie oft kurativ.

6.4 Meningeome

Meningeome repräsentieren mit einem Anteil von über 35% die häufigsten intrakraniellen Neoplasien. Frauen erkranken doppelt so häufig als Männer, was mit der Hormonsensitivität dieser Tumoren mit häufiger Expression von Progesteron- oder Östrogenrezeptoren an deren Zelloberfläche begründet wird. Meningeome sind mesodermale Tumore und haben ihren Ursprung in den Deckzellen der Arachnoidea. Zumeist sind sie an die Dura mater angeheftet und gefäßreich. Histologisch handelt es sich überwiegend um langsam und verdrängend wachsende Tumore, die in 95% als WHO Grad I, in 4% als WHO Grad II mit erhöhter Zellularität, und in nur ca. 1% als WHO

Grad III primär anaplastische maligne Tumoren auftreten. In seltenen Fällen können Knochen sowie umliegendes Weichteilgewebe infiltriert werden.

Das klinische Bild ist infolge der sehr unterschiedlichen Lokalisationen sehr bunt. Typische Lokalisationen sind Konvexität, Falx, Frontobasis, Keilbeinflügel, Clivus, Sinus cavernosus und Tentorium. In der MRT erscheinen sie Cortex isointens bis gering hypointens in T1, häufig mit homogener KM-Anreicherung und zum Teil verkalkt. Sie zeigen eine räumliche Beziehung zu den Meningen („dural tail“), häufig finden sich auch Hyperostosen des benachbarten Schädelknochens.

Die Therapie der ersten Wahl ist die möglichst vollständige Entfernung und hängt sehr von der Lokalisation dieser Tumoren ab. Im Bereich der Schädelbasis ist ein intraoperatives elektrophysiologisches Neuromonitoring der motorischen Hirnnerven Standard. Evozierte Potentiale dokumentieren die Integrität oder eine Gefährdung descendierender motorischer- und ascendierender sensorischer Bahnsysteme (*Eisner et al. 2009*). Prognostisch relevant ist die Beurteilung der chirurgischen Radikalität (Grading nach Simpson; *Simpson 1957*). Eine postoperative Bestrahlung ist indiziert ab WHO Grad II oder Rezidivtumor, je nach Zentrum auch bei inoperablem Resttumor. Bei inoperablen Lokalisationen zeigt die primäre Strahlentherapie gute Langzeitkontrollen. Ein mehrzeitiges Vorgehen aus Teilresektion zur Optimierung einer nachfolgenden Bestrahlung („Adaptive Hybrid Surgery-Konzept“) kann bei ausgedehnten Schädelbasis-Meningeomen sinnvoll sein. Bei kleinen Tumorumfängen wird auch die Radiochirurgie erfolgreich eingesetzt. Die Wertigkeit medikamentöser Therapien, inklusive Hormontherapie, ist für keine der untersuchten Substanzen belegt. Die Prognose ist abhängig von der Lokalisation. Die komplette Resektion ist bei WHO Grad I Meningeomen häufig kurativ und auch bei inoperablen Tumoren beträgt die Überlebenszeit Jahrzehnte.

6.5 Hypophysentumore

Tumoren der Hypophyse stellen mit etwa 15% die dritthäufigsten intrakraniellen Tumore dar. Sie kommen als Makroadenome oder Mikroadenome vor und sind hormonaktiv oder -inaktiv. Hormonaktive Tumoren sind meist Mikroadenome und hier in der überwiegenden Mehrzahl Prolaktinome. Klinisch stehen meist hormonell bedingte Symptome im Vordergrund, ophthalmologische Symptome mit bitemporaler Hemianopsie oder Doppelbildern können im weiteren Verlauf hinzukommen. Die Unterteilung erfolgt in laktotrop

buntes klinisches Bild

Therapie der ersten Wahl

„Adaptive Hybrid Surgery-Konzept“

Diagnostik

(Prolaktinom, etwa 50%), somatotrop (Akromegalie, etwa 10%), kortikotrop (M. Cushing, etwa 5%), thyreotrop (Hyperthyreose, etwa 1%), gonadotrop (Amenorrhoe, etwa 1%), und hormoninaktiv (etwa 30%).

Differentialdiagnostisch sind Hypophysenadenome von anderen Tumoren der Sellaregion, wie Metastasen, Keimzelltumoren, Chondromen, Chordomen, Meningeomen oder Kraniopharyngeomen abzugrenzen. Bei diesen Tumoren sind endokrine Störungen viel seltener und meist nicht Primärsymptom.

Die Diagnostik umfasst eine Bildgebung mit MRT, eine augenärztliche Beurteilung, inklusive Perimetrie und eine detaillierte endokrinologische Abklärung.

Die Therapie richtet sich nach dem zugrundeliegenden Subtyp und dem zu erwartendem Ansprechen auf eine Hormontherapie. Medikamentös stehen Dopaminagonisten bei Prolaktinomen, Somatostatin-Analoga und GH-Antagonisten bei GH-produzierenden, nicht vollständig resezierten, Tumoren und neuerdings auch eine Hemmung der ACTH-Sekretion zur Verfügung.

Chirurgisch bestehen transsphenoidale oder transfrontale Zugangswege und ein operatives Vorgehen ist bei hormonell nicht ausreichend gut behandelbaren Adenomen und bei Gesichtsfeldausfall indiziert. Beim ACTH-prduzierenden Adenom (Mb. Cushing) ist die operative Exploration und Resektion eines Adenoms nach vorangegangenem ACTH-Sampling im inferioren Sinus petrosus die Therapie der ersten Wahl. Eine Strahlentherapie ist bei nicht vollständiger OP, invasivem Tumor und anderweitig nicht kontrollierbaren hormonaktiven Tumoren sinnvoll. Supportiv kommen, abhängig von der hypophysären Funktion, eine entsprechende Hormonsubstitution zum Einsatz. Das Therapiemonitoring umfasst MRT- und Gesichtsfeld-Kontrollen sowie endokrinologische Parameter.

Die Prognose ist sehr unterschiedlich, bei Prolaktinomen in der Regel sehr gut, ansonsten abhängig von Größe und Hormonstatus. Nach OP und Strahlenbehandlung sind Heilungen möglich, jedoch sind auch Rezidive (progrediente endokrinologische Störungen, Chiasma-Syndrom) möglich.

6.6 Primäre ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome machen etwa 2,5% aller primären Hirntumoren (*Dolecek et al. 2013*) und 5% aller extranodaler Lymphome aus mit einem Inzidenzgipfel in der 6. und 7. Dekade. Angeborene oder erworbene Immundefizienz-Syndrome stellen einen Risikofaktor dar, an einem primären ZNS-Lymphom zu erkranken. Ein Inzidenzanstieg zwischen 1970 und 2000 war in erste Linie durch HIV-Infektionen bedingt. Während der letzten Dekade ist die Inzidenz mit 0,5/100.000 Einwohner/Jahr stabil geblieben.

Nach der REAL-Klassifikation handelt es sich in über 90% um hoch-maligne B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome („diffuse large B-cell lymphoma“, DLBCL). Die meisten PCNSL weisen den therapeutisch relevanten Oberflächenmarker CD20 auf (*Batchelor et al. 2011*). Nur bei ZNS-Lymphomen auf Basis einer Immunsuppression besteht eine Assoziation zu EBV-Infektionen.

Die klinische Präsentation kann infolge der oft multifokalen Manifestation, der Augenbeteiligung oder der leptomeningealen Aussaat sehr bunt sein und diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Im Vordergrund stehen meist kognitive Störungen, im Gegensatz zu anderen Hirntumoren sind epileptische Anfälle aufgrund der bevorzugten periventrikulären Lokalisation selten. In 10-20% besteht eine meist bilaterale intraokuläre Beteiligung, die oft asymptomatisch bleibt und typischerweise den Glaskörper und die hinteren Augenabschnitte betrifft. Eine Metastasierung in den Liquorraum besteht bei Diagnosestellung in bis zu 20%, im Rezidiv deutlich häufiger, und nur in etwa in 5% ist eine systemische Manifestation fassbar.

Das MRT ohne und mit KM zeigt meist stark KM-aufnehmende, bevorzugt periventrikulär lokalisierte Raumforderungen, die sich oft schon nativ hyperintens darstellen. In etwa 40% der Patienten präsentieren sich die primären ZNS-Lymphome multifokal. Selten finden sich Primärmanifestationen im Kleinhirn, im Hirnstamm oder im Rückenmark. Bei immunsupprimierten Patienten zeigen primäre ZNS-Lymphome häufiger atypische MR-Präsentationen mit ringförmigem Enhancement und zentraler Nekrose und sind dann nur schwer von malignen Gliomen, Hirnmetastasen oder Abszessen abzugrenzen. Die Zusatzdiagnostik mit FDG-PET kann in dieser Differenzierung hilfreich sein, da sich ZNS-Lymphome stark hypermetabol darstellen (*Karantanis et al. 2007*).

REAL-Klassifikation

oft eindrückliches
Ansprechen
auf Kortikosteroide

Die Diagnostik umfasst ein Staging mit MRT der gesamten Neuroachse ohne und mit KM, eine Liquordiagnostik inklusive Zytologie, Durchflusszytometrie und Klonalitätsanalyse (*Di Noto et al. 2008*), eine ophthalmologische Beurteilung inklusive Spaltlampenuntersuchung, ein Ganzkörper-CT oder FDG-PET/CT, eine Ultraschalluntersuchung des Hodens, eine Knochenmarkspunktion, eine HIV-Testung und eine neuropsychologische Untersuchung.

Charakteristisch für ein primäres ZNS-Lymphom ist ein oft eindrückliches Ansprechen auf Kortikosteroide, mit kompletten (16%) oder partiellen Remissionen (46%), in der Regel aber nur für kurze Zeit. Dieses Ansprechen ist nicht diagnostisch für ein primäres ZNS-Lymphom (*Bromberg et al. 2002*), kann aber die diagnostische Sicherung und Therapie für lange Zeit verzögern (*Gerstner et al. 2010*), weshalb Kortikosteroid-Gaben bei unsicherem bildgebenden Befund vermieden werden sollten.

Die Diagnose wird meist auf Basis einer histologischen Untersuchung durch stereotaktische Biopsie gestellt. Nur in 10-15% gelingt eine zuverlässige Diagnosestellung bereits zytologisch aus dem Liquor oder einer Glaskörperaspiration. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse der prospektiven deutschen PCNSL-Studie zeigten Patienten mit Komplett- oder Teilresektion im Vergleich zu den stereotaktisch biopsierten Patienten eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Daher könnte auch für ausgewählte Patienten mit einem PCNSL eine Resektion in Betracht gezogen werden (*Weller et al. 2012*).

rascher Therapiebeginn
wichtig

Nach Diagnosestellung ist ein rascher Therapiebeginn wichtig. Im Gegensatz zu Gliomen müssen wegen einer kurativen Therapiechance und der Möglichkeit kompletter Symptomrückbildungen auch schwer betroffene Patienten behandelt werden, sofern keine anderen Faktoren entgegenstehen. Derzeit existieren nur wenige prospektiven Therapiestudien zu primären ZNS-Lymphomen. Eine systemische Hochdosis-Methotrexat-basierte Mono- oder Poly-Chemotherapie in Kombination mit Ifosfamid oder Cytarabin ohne oder mit intrathekalen Chemotherapie ist die am besten etablierte Therapie (*Abrey 2009, Ferreri et al. 2011, Herrlinger et al. 2005, Juergens et al. 2010, Pels et al. 2003*). Eine Bestrahlung sollte nur konsolidierend bei nicht kompletter Rückbildung unter Chemotherapie durchgeführt werden (*Thiel et al. 2010*). Zudem wird aufgrund der positiven Studien zu systemischen CD-20 positiven NHL der monoklonale Antikörper Rituximab inzwischen auch bei primären ZNS-Lymphomen angewendet (*Shah et al. 2007*). Limitierend für einen kombinierten Einsatz von Methotrexat und Strahlentherapie ist die hohe

Neurotoxizität und führt besonders bei älteren Patienten in einem hohen Anteil zu schweren Leukenzephalopathien (*Gerstner et al. 2010, Lai et al. 2004*). Gute Langzeitkontrollen wurden nach Intensivierung der Polychemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation berichtet (*Illerhaus et al. 2006*) und wird derzeit weiter prospektiv untersucht.

Für die Rezidivtherapie existieren keine einheitlichen Empfehlungen. Besonders bei jüngeren Patienten sollte die Möglichkeit einer hochdosierten stammzellgestützten Polychemotherapie in Betracht gezogen werden (*Soussain et al. 2008*). Nach längerer Rezidivfreiheit führt eine Reinduktionstherapie mit Hochdosis-Methotrexat wiederum häufig zu Remissionen (*Plotkin et al. 2004*). Ansonsten können Strahlentherapie, PCV-Chemotherapie oder Temozolomid, je nach Vorbehandlung, Alter und Komorbiditäten erwogen werden. Bei okulärem Befall wird eine zusätzliche okuläre Bestrahlung oder intravitreale Chemotherapie eingesetzt.

Das Therapiemonitoring besteht in MR-Kontrollen alle 3 Monate, bei primärem Liquorbefall ergänzt durch Liquorkontrollen nach Therapieabschluss in den ersten 5 Jahren alle 3 Monate, dann jährlich.

Unbehandelt ist die Prognose sehr schlecht mit medianen Überlebenszeiten von 2-3 Monaten. Die wichtigsten Prognosefaktoren sind Lebensalter und Performance Status, zusätzlich gehen die LDH vor Therapiebeginn und das Ansprechen auf die ersten beiden Chemotherapie-Zyklen als prognostische Kriterien ein. Das mediane Überleben beträgt 50 Monate, in etwa einem Drittel der Patienten unter 60 Jahren besteht eine kurative Behandlungsmöglichkeit. Patienten über 60 Jahren zeigen ein deutlich kürzeres medianes Überleben von 34 Monaten.

**unbehandelt
sehr schlechte Prognose**

6.7 ZNS-Metastasen

Sekundäre ZNS-Tumoren stammen mit unterschiedlicher Häufigkeit und Metastasierungsmuster von verschiedenen systemischen Tumoren ab und bilden solide Hirnmetastasen, adhärenente oder non-adhärenente Meningeosen oder Mischtypen aus.

Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom weisen ein besonders hohes Risiko einer ZNS-Metastasierung auf (Tabelle 12).

Tabelle 12: Häufigkeit einer ZNS-Metastasierung nach Primärtumoren

Primärtumor	Häufigkeit Hirnmetastasen	Häufigkeit Meningeose	Metastasierungsmuster
Bronchialkarzinom	kleinzellig 40% nicht-kleinzellig 30%	5-15%	gesamtes Hirnparenchym
Mammakarzinom	20%	5-15%	gesamtes Hirnparenchym, Spätstadium
Malignes Melanom	40%	5-10%	gesamtes Hirnparenchym, Einblutungen
Urogenitales Karzinom	20%	etwa 5%	gesamtes Hirnparenchym
Gastrointestinales Karzinom	5%	etwa 5%	überproportional infratentoriell
Leukämien	sehr selten	je nach Subtyp 5-80%	leptomeningeal
Lymphome	etwa 5%	15-30%	Parenchym und leptomeningeal

Primärtumorsuche erforderlich

Bei Verdacht auf eine ZNS-Metastasierung ohne bekannte Tumorerkrankung ist eine Primärtumorsuche erforderlich. Das effektivste Vorgehen zur Identifizierung eines unbekanntes Primärtumors ist die Ganzkörper FDG-PET/CT Untersuchung. Daneben sollte eine Allgemeinkörperliche Untersuchung, inklusive Melanom-Screening, eine gynäkologische Untersuchung, und eine Stuhluntersuchung auf okkultes Blut erfolgen. Tumormarker können untersucht werden, sind aber nach aktuellen Leitlinien oft nicht diagnostisch wegweisend und eher zur Verlaufskontrolle unter Therapie geeignet. Falls kein Primärtumor gefunden wird, ist in der Regel vor Einleiten einer onkologischen Therapie eine histologische Abklärung der zerebralen Raumforderung durch Resektion oder Biopsie erforderlich, um primäre intrakranielle Tumoren oder auch nicht-neoplastische Läsionen, wie Abszesse, abzugrenzen. Hier kann durch ausgeweitete immunhistochemische Untersuchungen an spezialisierten Neuropathologien die Diagnose oft gut eingegrenzt werden. Bei multiplen zerebralen Raumforderungen sind differenzialdiagnostisch vor allem multiple Abszesse auszuschließen.

6.7.1 Hirnmetastasen

Hirnmetastasen stellen mit einer Inzidenz von 20/100.000/Jahr die häufigsten Hirntumoren dar. Mehr als 25% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen (*Gavrilovic und Posner, 2005*). Die Inzidenz ist, vermutlich infolge zunehmend besserer extrazerebraler Tumorkontrolle und besserer diagnostischer Möglichkeiten, weiter steigend. Die häufigsten Primärtumoren sind Bronchialkarzinome (etwa 50%), Mammakarzinome (etwa 20%), gastrointestinale Karzinome (etwa 8%), Melanome (etwa 6%), urogenitale Karzinome (etwa 6%) und unbekannte Primärtumoren (etwa 10%).

Je nach Anzahl der Metastasen unterscheidet man solitäre (nur eine Metastase im Gehirn), singuläre (eine Metastase im Gehirn, aber noch andere Metastasen in anderen Organen) und multiple Hirnmetastasen. Die MRT ohne und mit KM ist die sensitivste Methode im Nachweis zerebraler Metastasen.

Für die Wahl der spezifischen Therapiemodalitäten (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, medikamentöse Therapien) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren, wie Histologie des Primärtumors, singuläre versus multiple Hirnmetastasen, Patientenalter, Karnofsky-Index, neurologischer Status, extrazerebrale Tumormanifestationen und Zeitintervall bis zum Auftreten der Hirnmetastasen berücksichtigt werden. Mittels prognostischer Scores können so besser Prognoseklassen für die Therapieplanung definiert werden (*Gaspar et al. 1997, Sperduto et al. 2010*).

Größere singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren sollten - mit Ausnahme kleinzelliger Bronchialkarzinome - bei günstiger Lokalisation und Vorliegen günstiger prognostischer Parameter reseziert werden. Singuläre Hirnmetastasen und bis zu 3 Hirnmetastasen, die unter 3 cm sind und mit Steroiden eine gute Symptomkontrolle aufweisen, sollten primär stereotaktisch bestrahlt werden (einzeitige oder hypofraktionierte Radiochirurgie).

Der Stellenwert der konsolidierenden Ganzhirnbestrahlung wird derzeit kontroversiell beurteilt. Eine konsolidierende Ganzhirnbestrahlung nach Operation oder Radiochirurgie verbessert das rezidivfreie Überleben der zerebralen Metastasierung, jedoch nicht das Gesamtüberleben (*Kocher et al. 2011*). Aufgrund der potentiellen Neurotoxizität mit einem höheren Risiko kognitiver Störungen wird die Ganzhirnbestrahlung postoperativ oder nach Radiochirurgie zunehmend zurückhaltend eingesetzt. Als postoperative Maßnahme wird derzeit die Sektorbestrahlung im Rahmen einer klinischen Studie untersucht. Eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung nach Radiochirurgie wird derzeit an der Klinik Innsbruck nicht empfohlen, da bei neuerlichen Metastasen die Radiochirurgie erneut angewendet werden kann bzw. bei

Hirnmetastasen
häufigster Hirntumor

Therapiemodalitäten

konsolidierende
Ganzhirnbestrahlung

multiplen Metastasen dann erst die Ganzhirnbestrahlung zum Einsatz kommt. In der medikamentösen Therapie von Hirnmetastasen ist der Einsatz der Chemotherapie in erster Linie abhängig von der Chemosensitivität des Primärtumors und derzeit nur gesichert wirksam beim Mammakarzinom, beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei Keimzell-Tumoren, beim malignen Melanom und bei malignen Lymphomen. Molekulare Substanzen werden zunehmend auch bei Hirnmetastasen als wirksam erkannt, wie etwa Vemurafenib beim BRAF-V600E-mutierten malignen Melanom (*Narayana et al. 2013*).

Bei Rezidiven sind unter Berücksichtigung der Gesamtsituation und der Vorbehandlungen eine Re-Operation, die stereotaktische Radiotherapie oder weitere chemotherapeutische Optionen in Betracht zu ziehen.

Die Prognose ist in der Regel schlecht, die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 4 bis 6 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate um 10%. Einzelne Patienten überleben 5 Jahre rezidivfrei, insbesondere Patienten mit Mammakarzinomen.

6.7.2 Meningeosis neoplastica (carcinomatosa, leukaemica, lymphomatosa)

Diese gefürchtete neurologische Komplikation metastasierender und hirn-eigener Tumoren mit hoher Morbidität und Mortalität entsteht infolge einer Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum mit diffusem oder multilokulärem Tumorwachstum im Bereich der Leptomeningen, meist am stärksten ausgeprägt in den basalen Zisternen, der Sylvischen Fissur und der Cauda equina (*Stockhammer et al. 2000*).

Eine Meningeosis tritt meist bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auf. Bei der Hälfte der Patienten bestehen gleichzeitig Hirnmetastasen, 2/3 der Patienten weisen zudem extrazerebrale Metastasen auf. Die Gesamthäufigkeit liegt bei 3-8% aller Neoplasien (*DeAngelis et al. 1998*), wobei innerhalb der Primärtumoren deutliche Unterschiede bestehen ein Meningeosis zu entwickeln (Tabelle 12). Unter Einbeziehen der Inzidenzen der Primärtumoren stehen zahlenmäßig Bronchial- und Mammakarzinome und histologisch Adenokarzinome im Vordergrund.

Die klinische Präsentation kann sehr bunt sein. Typisch sind multifokale Symptome, oft mit rasch progredienten Hirnnervenausfälle oder radikulären Symptomen. In der klinisch-neurologischen Untersuchung ist besonderes Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks, Hirnnervenparesen, spinale und radikuläre Ausfälle zu legen.

Die erste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf eine Meningeosis ist ein MRT der gesamten Neuroachse. Die Sensitivität liegt bei etwa 70%, typische Befunde sind in Tabelle 13 angeführt. Die MR Diagnostik sollte

vor der LP durchgeführt werden, um unspezifische leptomeningeale KM-Anreicherungen zu vermeiden. Eine LP ist auch erforderlich um für die weiterführende Therapieplanung eine adhärenenten, nur im MRT sichtbaren, von einer nicht-adhärenenten, nur im Liquor sichtbaren, und gemischten Meningeosis unterscheiden zu können. Beweisend für eine nicht-adhärenente Meningeosis ist der direkte Tumorzell-Nachweis im Liquor, was bei Erstpunktion nur in ca. 50% und nach 3x Punktion in ca. 90% gelingt (Posner 1995). Zusätzlich hilfreich sind spezifische immunzytochemische Färbungen, einschließlich Durchflusszytometrie zum Nachweis tumorspezifischer Marker bei Lymphomen und Leukämien (Urbanits et al. 2002), und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis chromosomaler Aberrationen (Van Oostenbrugge et al. 2000). Die wichtigsten Befunde sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Diagnostik der Meningeosis neoplastica

Untersuchung	Befunde
MRT der Neuroachse ohne und mit KM	charakteristische Befunde, aber per se unspezifisch: KM-Anreicherung oder noduläre Raumforderungen im Bereich der Meningen, dem Ependym, den Hirnwindungen und der Nervenwurzeln oder ein Hydrozephalus
Liquordiagnostik inklusive Druckmessung	
Basis-Diagnostik	Liquor-Eiweißerhöhung, erhöhter IgG-Index, Albumin-Quotient als Ausdruck der Blut-Liquor-Schranke meist erhöht, Laktat meist erhöht, Pleozytose bis mehrere 100 Zellen/ μ l Lymphozyten, lymphozytäre Reizformen, z.T. Plasmazellen, erniedrigte Glukose-Ratio
Liquor-Zytologie und Immunzytochemie	Tumorzellen größer als Lymphozyten, mehrkernig, bizarr geformt, Zell- und Zellkernpolymorphie, Mitosen Immunzytochemie erhöht die Sensitivität der Zytologie, etwa durch Identifizieren von Karzinomzellen mittels Expression von Zytokeratin
FISH	Nachweis chromosomaler Aberrationen
Durchflusszytometrie und PCR	bei Meningeosen im Rahmen akuter Leukämien (meist ALL) und Lymphomen oft homogenes Zellbild, hier zusätzlich Durchflusszytometrie (FACS-Analyse) und Klonalitätsanalyse (PCR auf Leichtkettenmerkmale)
Tumormarker	beta-HCG und AFP bei Verdacht auf Keimzelltumor (parallel Bestimmung im Serum)
Liquorraumszintigraphie mit 111-Indium- oder 99-Technetium-DTPA	Radionuklid-Liquorfluss-Studien zur Therapieplanung, um vor Beginn einer intrathekalen Chemotherapie Liquorzirkulationsstörungen zu identifizieren und durch fokale Strahlentherapie die Liquorpassage wiederherzustellen
Leptomeningeale Biopsie	nur in Ausnahmesituationen bei Patienten ohne sonst diagnostizierte Tumorerkrankung und dem dringenden Verdacht auf eine Meningeosis neoplastica

Behandlung meist palliativ

Strahlenbehandlung vermutlich effektivste Therapie

Die Behandlung ist mit wenigen Ausnahmen palliativ. Zur Symptomkontrolle können Kortikosteroide beitragen, allerdings ist deren Effekt in der Regel weniger eindrücklich als bei Hirnmetastasen. Eine prophylaktische Antiepileptika-Gabe ist nicht indiziert, eine antiepileptische Einstellung ist erst nach Auftreten eines Anfalls vorzunehmen.

Die Auswahl und Sequenz der onkologischen Therapie der Meningeosis neoplastica mittels Strahlentherapie, intrathekaler oder systemischer Chemotherapie muss sich am Ausbreitungsmuster der durch MRT und Liquoruntersuchung nachgewiesenen leptomeningealen Tumorausbreitung sowie am Vorliegen zusätzlicher Hirnmetastasen und extrazerebraler Metastasen orientieren.

Trotz fehlender kontrollierter Studien ist die Strahlenbehandlung vermutlich die effektivste Therapie zur Symptomkontrolle. Die Bestrahlung von Gehirn und zerebralen Liquorräumen wird in Form einer Helmfeldbestrahlung (Gehirn unter Einschluss der Lamina cribrosa, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen sowie die Halswirbelkörper 1 und 2) in der Regel in 3 Gy-Fractionen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy oder bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren in niedrigeren Einzelfractionen mit 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy durchgeführt. Je nach klinischer Notwendigkeit werden zusätzlich spinale Läsionen mitbestrahlt, eine routinemäßige Bestrahlung der gesamten Neuroachse ist nur bei Meningeosen primärer Hirntumoren indiziert.

Vor Beginn einer intrathekalen Chemotherapie bei nicht-adhärenter Meningeosis ist der Ausschluss einer Obliteration des Liquorraumes bildgebend oder mittels nuklearmedizinischer Methoden erforderlich (*Chamberlain 1998*). Für eine intrathekale Chemotherapie sind in Deutschland und Österreich nur Methotrexat (MTX), Ara-C sowie liposomales AraC (Depocyte) und Thiotepa zugelassen. Eine kombinierte intrathekale Chemotherapie ist bei soliden Tumoren der Monotherapie nicht überlegen (*Hitchins et al. 1987, Stewart et al. 1987*). Die intrathekale Chemotherapie kann entweder über eine Lumbalpunktion oder über ein intraventriculär implantiertes Reservoir verabreicht werden. Empirische Daten zeigen eine Überlegenheit der ventrikulären gegenüber der lumbalen Applikation (*Posner 1995*). Ein intraventriculäres Reservoir (Rickham- oder Ommaya-Reservoir) sollte bei zu erwartendem guten Ansprechen und längerdauernder intrathekaler Therapie implantiert werden. Wegen des stark erhöhten Risikos der Leukenzephalopathie sollte während der Radiatio kein intrathekales MTX verabreicht werden.

Eine Depotform von Ara-C (liposomales Ara-C, DepoCyte®), die in kontrollierten Studien Vorteile gegenüber konventioneller Ara-C-Therapie gezeigt hat und gegenüber MTX zumindest gleichwertig war (*Glantz et al.*

1999, *Glantz et al. 1999a*), ist inzwischen in Deutschland und Österreich zur Therapie der Meningeosis lymphomatosa zugelassen. Vorteile der liposomalen Form bestehen in der deutlich längeren Halbwertszeit mit zytotoxischen Liquorkonzentrationen über 14 Tage nach einmaliger Gabe und einer homogeneren Liquorverteilung auch nach lumbaler Applikation. Aufgrund der häufiger zu beobachtenden reaktiven Arachnitis wird eine Begleitmedikation mit einem oralen Steroid, z.B. Dexamethason 3x4 mg für 3-5 Tage empfohlen (*Glantz et al. 1999a*).

Die „Liquorsanierung“ ist der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer intrathekalen Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren beeinflusst werden. Eine Beendigung der intrathekalen Chemotherapie ist sinnvoll, wenn 2 bis 3 aufeinanderfolgende Liquorpunktionen nicht mehr zum Nachweis zuvor nachgewiesener Tumorzellen führen. Die systemische Chemotherapie bei der Meningeosis neoplastica wurde bisher kaum in größeren Studien untersucht (*Bokstein et al. 1998, Glantz et al. 1998*) und nicht systematisch mit einer intrathekalen Chemotherapie verglichen. Vor allem bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die systemisch chemotherapiert werden, ist der Wert einer zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie umstritten (*Boogerd et al. 2004*).

Die systemische medikamentöse Tumortherapie entsprechend dem jeweiligen Primärtumor ist insbesondere bei malignen Lymphomen auch im Liquor wirksam. Bisher wurden die besten Ergebnisse mit systemischer Hochdosis-Methotrexat-Therapie berichtet (*Glantz et al. 1998*). Bei Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinomen wurden auch Remissionen unter Hormontherapie beschrieben.

Die Nachsorge wird individualisiert nach Klinik oder alle 3 Monate mittels MRT und zusätzlicher Liquorkontrolle durchgeführt. Im Rahmen der Kontrollen sollte eine Überprüfung der Indikation zu einer Steroid- und Antiepileptika-Behandlung erfolgen.

Ohne spezifische Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei soliden Tumoren bei 6 bis 8 Wochen, bei lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen etwas günstiger. Die Prognose der Meningeosis neoplastica bei soliden Tumoren ist trotz maximaler Therapie im Gesamtkollektiv weiterhin sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von 6 bis 7 Monaten. Weniger als 15% der Patienten sind nach 1 Jahr noch am Leben. Patienten mit Mammakarzinomen und lymphohämatopoietischen Neoplasien sprechen besser auf die Radio-Chemotherapie an als Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen. Mit Therapie gelingt bei 75% der Patienten eine Symptomkontrolle mit partieller Remission für Monate, 25% der Patienten zeigen trotz Therapie eine Progression. 2/3 der Patienten, deren Meningeosis neoplastica spezifisch behandelt wird,

„Liquorsanierung“

sterben nicht an den Folgen der Meningeosis, sondern an der systemischen Tumorprogression. Negative prognostische Faktoren sind niedriger Karnofsky-Index, Hirnnervenausfälle, hohes Alter, niedrige Liquor-Glukose und hohes Liquor-Eiweiss.

7 Literaturverzeichnis

- Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality of life instrument for use in international trials in oncology. *Cancer Inst* 1993, 85: 365-376
- Abrey LE: Primary central nervous system lymphoma *Curr Opin Neurol* 2009, 22: 675-680
- Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al.: Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011, 76: 929-930
- Behm T, Horowski A, Schneider S, et al.: Concomitant and adjuvant temozolomide of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2013, 115: 2142-2146
- Bokstein F, Lossos A, Siegal T: Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998, 82: 1756-1763
- Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al.: The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004, 40: 2726-2733
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al.: Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology* 2008, 9: 453-461
- Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ: Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002, 59: 762-764
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al.: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013, 31: 337-343
- Chamberlain MC: Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *J Neurooncol* 1998, 38: 135-140
- Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr: An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969, 93: 1351
- Chinot O, Wick W, Mason W, et al: Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: Mature progression-free survival and preliminary overall survival results in AVAglio. *Neuro-Oncol* 2012, 14(suppl): Abstract OT-03
- DeAngelis LM: Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998, 38: 245-252
- De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H: Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery* 2010, 66: 1074-1084

- De Groot M, Aronica E, Heimans JJ, Reijneveld JC: Synaptic vesicle protein 2A predicts response to levetiracetam in patients with glioma. *Neurology* 2011, 77: 532–539
- De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans J: Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 2012, 135: 1002–1016
- Di Noto R, Scalia G, Abate G, et al.: Critical role of multidimensional flow cytometry in detecting occult leptomeningeal disease in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas. *Leuk Res* 2008, 32: 1196–1199
- Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, et al: Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 2010, 9: 906-920
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro-Oncol* 2012, 14: v1–v49
- Duffau H. The rationale to perform early resection in incidental diffuse low-grade glioma: toward a "preventive surgical neurooncology". *World Neurosurg* 2013, 80: e115-7
- Eisner W, Fiegele T: "Neuromonitoring in Central Skull Base Surgery" in *Cavernous Sinus - Developments and Future Perspectives*, Vinko V. Dolenc, Larry Rogers (eds.) Springer Verlag Wien-New York, 2009, S.89 – 107; ISBN 978-3211-72137-7
- Eisner W: Elektrophysiologisches Monitoring in der Neurochirurgie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2001, 3: 38-56
- Eisner W, Burtscher J, Bale R, et al.: The use of neuronavigation and electrophysiology during surgery of subcortically located lesions in the sensorymotor strip. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002, 72: 378-381
- Erharter A, Giesinger J, Kemmler G, et al.: Implementation of computer-based quality-of-life monitoring in brain tumor outpatients in routine clinical practice. *J Pain Symptom Management* 2010, 39: 219-29
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al.: High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009, 374: 1512-1520
- Friedman H, Prados M, Wen P, et al.: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009, 27: 4733-4740
- Gaspar L, Scott C, M. Rotman M, et al.: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37: 745-751

- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005, 75: 5–14
- Gehring K, Patwardhan SY, Collins R, et al.: A randomized trial on the efficacy of methylphenidate and modafinil for improving cognitive functioning and symptoms in patients with a primary brain tumor. *J Neurooncol* 2012, 107: 165-174
- Gerstner E, Batchelor T: Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Neurol* 2010, 67: 291-296
- Gilbert MR, Wang M, Aldape K, et al.: RTOG 0525: A Randomized Phase III Trial Comparing Standard Adjuvant Temozolomide (TMZ) With a Dose-Dense (dd) Schedule in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM). ASCO 2011, Oral Presentation #2006
- Giordana MT, Clara E: Functional rehabilitation and brain tumour patients. A review of outcome. *Neurol Sci* 2006, 27: 240-244
- Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al.: High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998,16: 1561-1567
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al.: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 3394-3402
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al.: Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999a, 17: 3110-3116
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth, PA, et al.: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000, 54: 1886–1893
- Götz I, Grosu AL: [(18)F]FET-PET Imaging for Treatment and Response Monitoring of Radiation Therapy in Malignant Glioma Patients - A Review. *Front Oncol* 2013, 3: 104
- Gridley DS, Grover RS, Loredó LN, Wroe AJ, Slater JD: Proton-beam therapy for tumors of the CNS. *Expert Rev Neurother* 2010, 10: 319-330
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al.: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010, 120: 707-718
- Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell

- lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005, 105: 496-502
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. : MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005, 352: 997-1003
- Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al.: NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005, 57: 843-847
- Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, et al.: Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 2005a, 252: 291-299
- Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA: A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987, 5: 1655-1662
- Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al.: O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med* 2011, 52: 856-864
- Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al.: [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol* 2013, 15: 341-351
- Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24: 3865-3870
- Ilmberger J, Eisner W, Schmid U, Reulen HJ. Performance in picture naming and word comprehension: evidence for common neuronal substrates from intraoperative language mapping. *Brain Lang* 2001, 76: 111-118
- Juergens A, Pels H, Rogowski S, Fliessbach K, et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2010, 67: 182-189
- Karantanis D, O'Neill BP, Subramaniam RM, et al.: 18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Nucl Med Commun* 2007, 28: 834-841
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. for the EORTC Radiation Oncology and Brain Tumor Groups: Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases. Results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011, 29: 134-141
- Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al.: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009, 27: 740-745

- Kreth FW, Thon N, Siefert A, et al.: The place of interstitial brachytherapy and radiosurgery for low-grade gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010, 35: 183-212
- Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM: Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 2004, 62: 451-456
- Lim D, Phiroz T, Chang E, et al.: Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neuro-Oncol* 2009, 93: 349-354
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC, 2007
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1277-1280
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al.: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients aged over 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13: 916-926
- McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ et al.: Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008, 63:700-707
- Minniti G, Scaringi C, Baldoni A, et al.: Health-related quality of life in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma treated with short course radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 86: 285-91
- Narayana A, Mathew M, Tam M, et al.: Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013, 113: 411-416
- Nowosielski M, Recheis W, Goebel G, et al.: ADC histograms predict response to anti-angiogenic therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Neuroradiology* 2011, 53: 291-302
- Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, et al.: P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005; 72: 255-60
- Oberndorfer S, Lindeck-Pozza E, Lahrman H: The End-of-Life Hospital Setting in Patients with Glioblastoma. *J Palliat Med* 2008, 11: 26-30
- Pace A, Metro G, Fabi A: Supportive care in neurooncology. *Curr Opin Oncol* 2010, 22: 621-626
- Pallud J, Fontaine D, Duffau H et al.: Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010, 68: 727-733.

- Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N: Quality of life in brain tumor patients: the relative contributes of depression, fatigue, emotional distress and existential issues. *J Neurooncol* 2002, 57: 41-49
- Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al.: Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003, 21: 4489-4495
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al.: PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010, 8: 1959-1965
- Perry JR: Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv73-80
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al.: Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004, 10: 5643-5646
- Posner JB: Leptomeningeal metastases. In: Posner JB, ed. *Neurologic complications of cancer*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1995:143-171
- Pruitt AA: Treatment of Medical Complications in Patients with Brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2005, 7: 323-336
- Schmidt F, Faul C, Dichgans J, et al.: Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002, 249: 1409-1412
- Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al.: Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, 25: 4730-4735
- Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957, 20: 22-39
- Sizoo EM, Taphoorn MJ, Uitdehaag B, et al.: The End-of-Life Phase of High-Grade Glioma Patients: Dying With Dignity? *Oncologist* 2013, 18: 198-203
- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al.: Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008, 26: 2512-2518
- Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al.: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multiinstitutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 77: 655-661
- Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, et al.: Combined intraommay methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiotepa for meningeal involvement by malignancies. *J Neuro-Oncol* 1987, 5: 315-322

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2005, 352: 987-996
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009, 10: 459-466
- Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, et al.: Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000, 54: 1670-1676
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006, 7: 392-401
- Sweeney RA, Bale RJ, Moncayo R, et al.: Multimodality cranial image fusion using external markers applied via a vacuum mouthpiece and a case report. *Strahlenther Onkol* 2003, 179: 254-60
- Tanaka S, Kobayashi I, Oka H: Drug resistance gene expression and progression of astrocytic tumors. *Brain Tumor Pathol* 2001, 18: 131-137
- Thiel E, Korfel A, Martus P, et al.: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010, 11: 1036-1047
- Urbanits S, Griesmacher A, Hopfinger G, et al.: FACS analysis – a new and accurate tool in the diagnosis of lymphoma in the cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2002, 317: 101-107
- Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005, 366: 985-990
- Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al.: Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diff use low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 2011, 12: 583–93
- Van den Bent M, Brandes AA, Taphoorn M, et al.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2013, 31: 344-350
- Van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Arends JW, et al.: Treatment of leptomeningeal metastases evaluated by interphase cytogenetics. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2053–2058
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al.: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1963-1972

- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al.: Does valproic acid improve outcome in glioblastoma? An analysis of the EORTC/NCIC temozolomide trial. *Neurology* 2013, 77: 1156-1164
- Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W: Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? *Neuro Oncol.* 2013,15: 4-27
- Weller M, Martus P, Roth P et al.: Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012, 14,:1481-1484
- Wellisch DK, Kaleita TA, Freeman D, et al.: Predicting major depression in brain tumor patients. *Psychooncology* 2002, 11: 230-238
- Wick A, Pascher C, Wick W, et al.: Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009, 256: 734-741
- Wick W, Hartmann C, Engel C, et al.: NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009a, 27: 5874-5880
- Wick W, Platten M, Meisner C, et al.: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13: 707-715
- Wiestler B, Claus R, Hartlieb SA et al.: Malignant astrocytomas of elderly patients lack favorable molecular markers: an analysis of the NOA-08 study collective. *Neuro Oncol* 2013,15: 1017-1026
- Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, et al: Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 1995,195: 23-29

8 Abkürzungen

ACNU	1-[4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoharnstoff
AFP	Alphafötoprotein
BCNU	1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff
CCNU	1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FDG	Fluorodeoxyglukose
FET	Fluoroethyltyrosin
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
Gy	Gray
HCG	humanes Choriongonadotropin
IDH	Isozitat-Dehydrogenase
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LP	Lumbalpunktion
MGMT	O6-Methylguanylmethyltransferase
MSP	Methylierungs-spezifische PCR (Polymerasekettenreaktion)
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCV	Procarbazin+CCNU+Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
PCNSL	Primäres ZNS-Lymphom
PNP	Polyneuropathie
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organization

