

Nervenarzt 2003 · 74:1139–1149
 DOI 10.1007/s00115-003-1645-8
 Online publiziert: 5. November 2003
 © Springer-Verlag 2003

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung · Zertifizierte Fortbildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium dienen und dem Wissensstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.



Willkommen zur Zertifizierten Fortbildung bei Springer!

Das Zertifizierungsportal von Springer <http://cme.springer.de> bietet Ihnen neben der Online-Version der aktuellen Fort- und Weiterbildungsbeiträge auch die Möglichkeit, die Fragen am Ende dieses Beitrags online zu beantworten und somit wichtige Zertifizierungspunkte zu sammeln. Die Teilnahme ist kostenlos und beschränkt sich im Hinblick auf eine eindeutige Identifizierung auf Individualabonnenten der Zeitschrift.

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben bzw. Ihr Ergebnis nicht unter dem Durchschnitt aller Teilnehmer liegt. Zwei Tage nach Einsendeschluss können Sie die Auswertung und damit Ihre Teilnahmebestätigung unter <http://cme.springer.de> abrufen. Reichen Sie Ihre Teilnahmebestätigung zur Erlangung des freiwilligen Fortbildungszertifikats bei Ihrer zuständigen Ärztekammer ein.

Diese Initiative ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer-Verlag GmbH & Co. KG
 Redaktion Facharztzeitschriften
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 Fax ++49-(0)6221-487-8461
 E-Mail: cme@springer.de
<http://cme.springer.de>

cme.springer.de

M. Weller

Zentrum Neurologie, Abteilung Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen

Neuroonkologie

Zusammenfassung

Innerhalb des zentralen und peripheren Nervensystems entwickelt sich eine große Vielzahl von Tumoren mit sehr unterschiedlicher Inzidenz, Altersbevorzugung und Prognose. Zudem ist das Nervensystem sehr häufig von der Metastasierung systemischer Tumorerkrankungen betroffen. Die wesentlichen Therapiemodalitäten sind die Operation, die Strahlentherapie mit verschiedenen Konzepten der Fraktionierung, der Gesamtdosis und des Zielvolumens sowie verschiedene Ansätze der Chemotherapie wie systemische, interstitielle und intrathekale Chemotherapie und Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation. Dass viele dieser Therapieansätze nicht mehr nur einen palliativen, sondern einen kurativen Therapieansatz verfolgen, verdeutlicht, dass in der Neuroonkologie derzeit viele klassische Therapiekonzepte überdacht und innovative Strategien in die Therapie eingeführt werden.

Schlüsselwörter

Hirntumor · Neuroonkologie · Neurochirurgie · Strahlentherapie · Chemotherapie

Neurooncology

Summary

The central and peripheral nervous systems give rise to a variety of tumors which differ markedly in their incidence, age preference, and prognosis. The nervous system is also frequently affected by metastatic cancer. The major therapeutic options for tumors of the nervous system include surgical resection, radiotherapy using various strategies of fractionation, total dose, and target volume, and different approaches of chemotherapy such as systemic, intrathecal, and interstitial chemotherapy as well as high-dose chemotherapy with stem cell rescue. An increasing number of therapeutic options in neurooncology are no more merely palliative treatments, but may be curative, indicating that neurooncology is experiencing an era both of controversies regarding previous standards of care and of innovative strategies to combat tumors of the nervous system.

Keywords

Brain tumor · Neurooncology · Neurosurgery · Radiotherapy · Chemotherapy

Tabelle 1

Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors [2]

| | 2-Jahres-Überleben [%] | 5-Jahres-Überleben [%] |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Diffuses Astrozytom | 67 | 49 |
| Anaplastisches Astrozytom | 46 | 31 |
| Glioblastom | 9 | 3 |
| Pilozytisches Astrozytom | 91 | 87 |
| Oligodendrogliom | 80 | 63 |
| Anaplastisches Oligodendrogliom | 61 | 38 |
| Ependymom/anaplastisches Ependymom | 80 | 67 |
| Embryonale Tumoren, Medulloblastom | 70 | 56 |

Einführung und Darstellung des Lernziels

Die Vielfalt von Tumorerkrankungen des Nervensystems mit sehr unterschiedlichem Spontanverlauf und Ansprechen auf die Therapie erfordert eine präzise neuropathologische Diagnose nach der aktuellen ► **WHO-Klassifikation** [9] und den differenzierten Einsatz der Therapieoptionen der Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie (► **Tabelle 1,2**) [3]. Der Erfolg der Behandlung muss nach objektiven Kriterien beurteilt werden, in der Regel vor allem aufgrund serieller Bildgebung (CT, MRT) unter Anwendung der ► **Macdonald-Kriterien** (► **Tabelle 3**). Ziel des vorliegenden Beitrags ist die Darstellung der Therapiestrategie bei Diagnose und im Rezidiv für die häufigsten primären Hirntumoren sowie für Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Spezifischere Details zur Differenzialdiagnose und zur symptomatischen und tumorspezifischen Therapie in der Neuroonkologie einschließlich seltener, hier nicht abgehandelter Tumoren finden sich in der weiterführenden Literatur [15]. Die hier formulierten Empfehlungen zur Therapie stehen in Einklang mit den Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [4] und der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (<http://www.neuroonkologie.de>).

Gliome

Die histologische Klassifizierung der Gliome hat wesentliche prognostische Bedeutung. Die Gliome der WHO-Grade II und III zeigen das ► **Phänomen der malignen Progression**, d. h., Rezidive zeigen häufig einen höheren Malignitätsgrad als der Primärtumor. Pilozytische Astrozytome (WHO-Grad I) ändern ihren histologischen Phänotyp im Rezidiv fast nie und werden durch die Operation allein meist geheilt. Wichtigste Prädiktoren einer günstigeren Prognose bei den Gliomen der WHO-Grade II, III und IV sind niedriges Alter und hoher Karnofsky-Index bei Diagnose sowie bei WHO-Grad-II-Tumoren das Fehlen einer Kontrastmittelaufnahme in CT oder MRT.

Bei den Gliomen des WHO-Grads II sind ► **reine Astrozytome**, ► **gemischte Oligoastrozytome** und ► **reine Oligodendrogliome** zu unterscheiden. Die Tumoren werden rezeziert oder zur Diagnosesicherung biopsiert. Drei große randomisierte Studien zur Strahlentherapie haben keine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Dosisbereich zwischen 45 und 64 Gy und im Vergleich der postoperativen Strahlentherapie mit Zuwarten ohne Therapie einen geringen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich der Überlebenszeit nachgewiesen [8]. Die Strahlentherapie bei Diagnose wird somit bei klinisch symptomatischen Tumoren empfohlen (54 Gy in 1,8- bis 2-Gy-Fraktionen) und sollte auch bei ungünstigen prognostischen Faktoren wie höherem Alter und Kontrastmittelaufnahme in Betracht gezogen werden. Bei klinisch bis auf zerebralorganische Krampfanfälle asymptomatischen Tumoren hingegen kann insbesondere bei einem Alter <40 Jahre zugewartet werden. Bei oligodendroglialen Tumoren

► **WHO-Klassifikation**► **Macdonald-Kriterien**► **Phänomen der malignen Progression**

Prädiktoren einer günstigeren Prognose sind niedriges Alter und hoher Karnofsky-Index bei Diagnose sowie bei WHO-Grad-II-Tumoren das Fehlen einer Kontrastmittelaufnahme in CT oder MRT

- **Reine Astrozytome**
- **Gemischte Oligoastrozytome**
- **Reine Oligodendrogliome**

Tabelle 2

Indikationen und Zielsetzungen neuroonkologischer Therapie

| | |
|---|---|
| <i>Operative Therapie</i> | |
| Makroskopische Kompletresektion mit kurativer Intention | Meningeome, Akustikusneurinome, pilozytische Astrozytome, myxopapilläre Ependymome, Subependymome |
| Operative Radikalität unter Prävention t neurologischer Defizite sinnvoll, da als prognostischer Faktor identifiziert | Metastasen, Gliome (II–IV), Ependymome, Medulloblastome |
| Biopsie ohne Versuch der Tumorresektion | Primäre ZNS-Lymphome, intrinsische Hirnstammtumoren, intrinsische spinale Tumoren, Schmetterlingsglioblastome |
| <i>Strahlentherapie</i> | |
| Fraktionierte externe Strahlentherapie der Läsion | Meningeome, Akustikusneurinome |
| der erweiterten Tumorregion | Gliome, Ependymome |
| des Gesamthirns | Primäre ZNS-Lymphome, Hirnmetastasen, Gliomatosis cerebri |
| der Neuroachse | Germinome (kurative Intention), Medulloblastome |
| Radiochirurgie | Hirnmetastasen, Meningeome (z. B. Sinus cavernosus, Schädelbasis) |
| Interstitielle Radiochirurgie (Brachytherapie) | Pilozytische und diffuse Astrozytome (bei inoperabler Lokalisation) |
| <i>Chemotherapie</i> | |
| Systemische Chemotherapie | Primäre ZNS-Lymphome, Gliome (II–IV), Medulloblastome, Germinome |
| Interstitielle Chemotherapie | Glioblastom (?) |
| Intrathekale Chemotherapie | Meningeosis neoplastica, primäre ZNS-Lymphome (?) |
| Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation | Medulloblastome (?), primäre ZNS-Lymphome (?) |

wird zunehmend der Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (► **PCV-Schema**) oder mit Temozolomid der Vorzug gegenüber der Strahlentherapie als erster über die Operation hinausgehender Therapie gegeben. Bei der Behandlung reiner oligodendroglialer und gemischter oligoastrozytärer Tumoren werden keine Unterschiede gemacht. Das Phänomen zweier morphologisch distinkter Tumorzellpopulationen in den Oligoastrozytomen bleibt unverstanden. Diese Tumoren sind wie auch andere Gliome klonalen Ursprungs, d. h., sowohl die oligodendrogliale als auch die astrozytäre neoplastische Komponente in den Mischgliomen stammt von der gleichen Ursprungszelle ab. Bei den reinen Astrozytomen kommt die Chemotherapie erst bei nach Operation und Strahlentherapie progredienten Tumoren zum Einsatz (■ **Tabelle 4**).

Standardtherapie anaplastischer Astrozytome (WHO-Grad III) sind Operation und Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, 1,8- bis 2-Gy-Fraktionen). Die Chemotherapie ist in der Primärtherapie fraglich [5], bei Progression oder Rezidiv nach Strahlentherapie sicher wirksam. Zum Einsatz kommen PCV-Schema, andere Nitrosostoff-haltige Protokolle einschließlich ACNU plus VM26 oder Temozolomid. Anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome (WHO-Grad III) werden postoperativ zunehmend primär mit Chemotherapie behandelt, die Strahlentherapie kommt erst bei Progression oder Rezidiv zum Einsatz. Generell sollten im Rezidiv die Möglichkeiten zur erneuten Operation, zur erneuten Strahlentherapie z. B. mit 4-mal 5 Gy oder zur Chemotherapie geprüft werden (■ **Tabelle 4**).

Bei den ► **anaplastischen oligodendroglialen Tumoren** ist erstmals in der Neuroonkologie die Definition eines molekulargenetischen Parameters mit prognostischer Bedeutung gelungen. Der Verlust genetischer Information auf den Chromosomen 1p und 19q ist mit Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie und längerem Überleben

► **PCV-Schema**

Bei der Behandlung reiner oligodendroglialer und gemischter oligoastrozytärer Tumoren werden keine Unterschiede gemacht

Standardtherapie anaplastischer Astrozytome (WHO-Grad III) sind Operation und Strahlentherapie

► **Anaplastische oligodendrogliale Tumoren**

Tabelle 3

CT- oder MRT-gestützte Ansprechkriterien nach Macdonald et al. [11]

| | |
|----------------------------|--|
| „Complete response“ (CR) | Rückbildung aller kontrastangehobenen Tumoranteile auf konsekutiven CT- oder MRT-Aufnahmen, durch 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen belegt, steroidfrei und ohne Progression neurologischer Beschwerden oder Defizite |
| „Partial response“ (PR) | Mindestens 50%ige Reduktion der TumorgroÙe auf konsekutiven CT- oder MRT-Aufnahmen, bestimmt durch 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen, stabile oder abnehmende Steroiddosis und ohne Progression neurologischer Beschwerden oder Defizite |
| „Stable disease“ (SD) | Reduktion der TumorgroÙe von weniger als 50% oder Progredienz der TumorgroÙe um weniger als 25% auf konsekutiven CT- oder MRT-Aufnahmen, durch 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen belegt, stabile oder abnehmende Steroiddosis |
| „Progressive disease“ (PD) | Progression der TumorgroÙe von mehr als 25% oder durch den betreuenden Arzt bestimmte De-novo-Notwendigkeit für den Einsatz von Steroiden |

Der Verlust genetischer Information auf den Chromosomen 1p und 19q ist mit Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie und längerem Überleben assoziiert

► **Glioblastom**

► **NOA-01-Studie**

► **Studie zur somatischen Suizidgentherapie**

► **Gliomatosis cerebri**

assoziiert. Zudem finden sich diese genetischen Veränderungen häufiger bei frontalen, parietalen und okzipitalen Tumoren als bei temporalen und insulären Tumoren. Diese Charakteristika erlauben eine neue, präzisere Subklassifizierung dieser Tumoren [14].

Die Therapie des ► **Glioblastoms** entspricht im Wesentlichen der des anaplastischen Astrozytoms. Operation und Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, 1,8- bis 2-Gy-Fraktionen) sind Standard in der Primärtherapie, zusätzliche Chemotherapie verlängert das mediane Überleben um 2 Monate [5]. Für die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Nitrosoharnstoff-haltigen Protokollen in der Primärtherapie sprechen auch die im internationalen Vergleich hervorragenden Ergebnisse der ► **NOA-01-Studie**, die für Glioblastome ein medianes Überleben von 16,5 Monaten ergab [12]. In der NOA-01-Studie (Phase III) waren die Ergebnisse somit auch deutlich besser als die 12 Monate medianen Überlebens in der negativen ► **Studie zur somatischen Suizidgentherapie** (Phase II). In dieser Genterapiestudie waren Tumorzellen lokal retroviral mit der Herpes-simplex-Thymidinkinase transduziert worden. Anschließend wurde systemisch mit Ganciclovir behandelt, das nur in transduzierten Zellen durch die virale Thymidinkinase zu einem zytotoxischen Agens aktiviert wird. Im Rezidiv ergeben sich die gleichen Optionen wie beim anaplastischen Astrozytom, jedoch mit geringeren Ansprechraten und kürzeren Remissionsdauern (► **Tabelle 4**).

Bei der ► **Gliomatosis cerebri** handelt es sich um ein kontroverses Krankheitsbild, das durch den histologischen Nachweis eines glialen Tumors und den MR-tomographischen Nachweis einer Beteiligung von mindestens 3 Hirnlappen gekennzeichnet ist [9]. Vermutlich zeigen sowohl die Ganzhirnbestrahlung als auch die PCV-Chemotherapie eine palliative Wirksamkeit [6].

Ependymome

Zu dieser Gruppe von Hirntumoren zählen Ependymome (WHO-Grad II) und anaplastische Ependymome (WHO-Grad III; 79%), myxopapilläre Ependymome (WHO-Grad I; 13%) und Subependymome (WHO-Grad I; 8%). Da Ependymome zu leptomenigealer Metastasierung neigen, müssen bei Diagnosestellung auch Liquoruntersuchung und kraniospinale MRT erfolgen. Bei allen Ependymomen außer dem Subependymom wird eine komplette Exstirpation angestrebt. Die Indikation zur Strahlentherapie richtet sich nach dem Ausmaß der Resektion und dem histologischen Subtyp (► **Tabelle 5**). Die erweiterte Tumorregion wird mit 54 Gy in 1,8- bis 2-Gy-Fraktionen be-

Bei allen Ependymomen außer dem Subependymom wird eine komplette Exstirpation angestrebt

Tabelle 4

Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome

| | Primärtherapie | Rezidivtherapie |
|--|--|---|
| Diffuses Astrozytom WHO-Grad II | Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie | Resektion und Strahlentherapie (oder Chemotherapie) |
| Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II | Resektion oder Biopsie und Zuwarten oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie | Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie |
| Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III | Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (und/oder ^a Chemotherapie) | Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie |
| Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III | Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie ^a oder kombinierte Behandlung ^b | Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie |
| Glioblastom WHO-Grad IV | Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (und Chemotherapie ^c) | Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie |

^a Fragestellung der NOA-04-Studie (www.neuroonkologie.de).

^b Fragestellung der EORTC-Studie 26951 (www.eortc.be).

^c Fragestellung der EORTC-Studie 26981/22981 (www.eortc.be).

Tabelle 5

Indikationen zur Strahlentherapie bei Ependymomen in Abhängigkeit vom Operationsergebnis

| | Operation | Strahlentherapie |
|---|---|------------------------|
| Ependymom oder anaplastisches Ependymom | Supratentoriell, komplette oder inkomplette Resektion | Erweiterte Tumorregion |
| | Infratentoriell, komplette oder inkomplette Resektion | Erweiterte Tumorregion |
| | Spinal | Erweiterte Tumorregion |
| | Positive Liquorzytologie (oder multiple spinale Läsionen) | Neuroachsenbestrahlung |
| Myxopapilläres Ependymom | Komplette Resektion | Beobachtung |
| | Inkomplette Resektion | Erweiterte Tumorregion |
| Subependymom | Komplette oder inkomplette Resektion | Beobachtung |

handelt, die Neuroachse erhält 36 Gy. Radiochirurgie und Chemotherapie sind experimentelle Therapieformen bei Progression oder Rezidiv nach Standardtherapie.

Embryonale Tumoren

Embryonale Tumoren (Medulloepitheliome, Ependymoblastome, differenzierte Medulloblastome, supratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)) (WHO-Grad IV) treten im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter auf. Etwa 30% der **Medulloblastome** zeigen bereits bei Diagnose Metastasen innerhalb des Zentralnervensystems (ZNS). Bei etwa 25% der Patienten treten im Verlauf Metastasen außerhalb des ZNS auf. Eine makroskopisch vollständige Resektion wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil der Therapie ist die Neuroachsenbestrahlung (36 Gy, 1,8-Gy-Fraktionen, 19,8-Gy-Boost). Zusätzlich wird vor allem bei inkompletter Resektion oder Metastasierung

► Medulloblastome

Wichtigster Bestandteil der Therapie ist die Neuroachsenbestrahlung

- ▶ Pineozytome
- ▶ Pineoblastome
- ▶ Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung

- ▶ Germinome
- ▶ Embryonale Karzinome
- ▶ Chorionkarzinome
- ▶ Teratome
- ▶ Gemischte Keimzelltumoren

Keimzelltumoren sind die einzigen primären Hirntumoren, bei denen Tumormarker eine wichtige Rolle spielen

- ▶ Neurinome
- ▶ Akustikusneurinome
- ▶ Neurofibromatose (NF) Typ II

- ▶ Neurofibromatose (NF) Typ I
- ▶ Maligne periphere Nervenscheidentumoren

innerhalb und außerhalb des ZNS eine zusätzliche Chemotherapie, z. B. mit Vincristin, CCNU und Cisplatin, empfohlen. Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird evaluiert.

Pinealisparenchymtumoren und Keimzelltumoren

Pinealisparenchymtumoren

Es handelt sich um Tumoren des Kindesalters und jüngeren Erwachsenenalters. Zu den Pinealisparenchymtumoren zählen ▶ **Pineozytome** (WHO-Grad II), ▶ **Pineoblastome** (WHO-Grad IV) und ▶ **Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung**. Zur Basisdiagnostik gehören MRT der Neuroachse und Liquoruntersuchung. Subtotal resezierte Pineozytome sollten überwacht und bei Progression reoperiert oder bestrahlt werden. Alle anderen Pinealisparenchymtumoren sollten postoperativ lokal mit 54 Gy in 1,8- bis 2-Gy-Fractionen bestrahlt werden. Die Neuroachsenbestrahlung (36 Gy) erfolgt immer bei leptomeningealer Aussaat und bei Pineoblastomen auch prophylaktisch. Bei weiterer Progression nach Strahlentherapie kommen Cisplatin-haltige Chemotherapieprotokolle zum Einsatz.

Keimzelltumoren

Zu den Keimzelltumoren zählen ▶ **Germinome**, ▶ **embryonale Karzinome**, ▶ **Chorionkarzinome**, ▶ **Teratome** und die sich häufig findenden ▶ **gemischten Keimzelltumoren**. Auch bei Keimzelltumoren gehören MRT und Liquorstatus zur Diagnostik, da diese Tumoren zur Metastasierung im Subarachnoidalraum neigen und sogar selten extraneurale Metastasen bilden. Keimzelltumoren sind die einzigen primären Hirntumoren, bei denen Tumormarker eine wichtige Rolle spielen. Bei deutlich erhöhten Spiegeln von α -Fetoprotein oder β -Choriongonadotropin in Serum oder Liquor und passender Bildgebung kann auf die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose Keimzelltumor verzichtet werden. Reine Germinome sollten nur biopsiert werden, da die Strahlentherapie in Form der Neuroachsenbestrahlung (30 Gy plus 15 Gy Boost) sehr wirksam ist und mit kurativer Intention durchgeführt wird (■ Tabelle 2). Aktuelle Studien untersuchen, ob bei zusätzlicher Chemotherapie die Strahlendosis oder das Zielvolumen der Strahlentherapie reduziert werden kann. Bei den weniger radio- und chemosensiblen Keimzelltumoren erscheint der Versuch der radikaleren Resektion sinnvoll, und es ist eine postoperative Radiochemotherapie indiziert. Die Prognose der reinen Germinome ist günstiger als die der anderen Keimzelltumoren. Lediglich reife Teratome können durch die Operation allein geheilt werden.

Tumoren peripherer Nerven

▶ **Neurinome** (Schwannome; WHO-Grad I) entwickeln sich an der Übergangszone von zentralem in peripheres Myelin aus neuroektodermalen Schwann-Zellen peripherer, v. a. vestibulärer Nerven. Bilaterale ▶ **Akustikusneurinome** weisen auf eine ▶ **Neurofibromatose (NF) Typ II** hin. Etwa 25% aller spinalen Tumoren sind Neurinome. Patienten mit asymptomatischen oder oligosymptomatischen Akustikusneurinomen, die älter als 65 Jahre sind, werden klinisch und bildgebend kontrolliert. Jüngere Patienten sollten wegen des Risikos klinischer Symptome behandelt werden. Die Komplettresektion ist meist kurativ. Radiochirurgie [10] und fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie sind wirksame Behandlungsalternativen, potenziell mit besseren funktionellen Ergebnissen. Ausgedehnte irregulär konfigurierte Tumoren mit Hirnstammkompression müssen weiterhin operiert werden. Chemotherapie spielt keine Rolle. Multiple Neurofibrome sind fast pathognomonisch für die ▶ **Neurofibromatose (NF) Typ I**. Plexiforme Neurofibrome malignisieren in 5% der Fälle. ▶ **Maligne periphere Nervenscheidentumoren** sind zu 50% mit Mutationen des NF1-Gens vergesellschaftet. Weitere 10% treten in Bestrahlungsfeldern auf. Die Behandlung umfasst Resektion und adjuvante Strahlentherapie. Das Fünf-Jahres-Überleben liegt unter 50%.

Meningeome

Meningeome sind zu fast 95% gutartige Tumoren (WHO-Grad I). Zu 5% bzw. 1% finden sich Grad-II- und Grad-III-Tumoren. Auch 25% aller spinalen Tumoren sind Meningeome. Verkalkte, klinisch asymptomatische, kleine Meningeome können vor allem bei älteren Patienten zunächst bildgebend kontrolliert werden. Bei Behandlungsbedarf ist die Operation Therapie der Wahl und oft kurativ. Bei inkomplett resezierten Grad-I-Tumoren verbessert die fraktionierte Strahlentherapie die langfristige lokale Kontrolle (60 Gy, 1,8- bis 2-Gy-Fraktionen). Die Indikation muss individuell unter Berücksichtigung von Alter, Klinik und Lokalisation des Tumors getroffen werden. Meningeome des Sinus cavernosus sollten, die des Keilbeinflügels können primär bestrahlt werden. Die Radiochirurgie wird vor allem für kleine, progrediente, schlecht operable Schädelbasismeningeome eingesetzt. Vermutlich etwa 20% der mit Operation und Strahlentherapie nicht mehr kontrollierbaren Meningeome sprechen auf eine Chemotherapie mit Hydroxyharnstoff an.

Asymptomatische Grad-II-Meningeome können auch nach inkompletter Resektion zunächst beobachtet werden. Bei komplett resezierten WHO-Grad-III-Meningeomen kann ebenfalls zugewartet werden, da die Wirksamkeit der Strahlentherapie schlecht definiert ist. Unvollständig resezierte Tumoren werden postoperativ bestrahlt. Lokalrezidive werden operiert, wenn möglich, oder ggf. erneut, z. B. hypofraktioniert bestrahlt oder radiochirurgisch behandelt. Der Stellenwert der Chemotherapie ist nicht gesichert.

Primäre ZNS-Lymphome

Diese Tumoren stehen aufgrund einer sehr gut entwickelten Studienkultur im Zentrum der Innovation in der Neuroonkologie in Deutschland. Es handelt sich überwiegend um ► **B-Zell-Lymphome**. Konsensus besteht darüber, dass über die Sicherung der Diagnose durch stereotaktische Serienbiopsie hinaus keine operativen Maßnahmen indiziert sind und dass die kombinierte Chemoradiotherapie oder die alleinige Chemotherapie der alleinigen Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung überlegen sind, sofern die Chemotherapie hoch dosiertes Methotrexat enthält. Die Ansprechrate auf Strahlentherapie ist zwar sehr hoch, die Dauer der Remissionen aber oft nur kurz. Die enttäuschenden Ergebnisse der NOA-03-Studie mit alleiniger hoch dosierter intravenöser Methotrexat-Therapie belegen, dass diese Therapie für die Mehrzahl der Patienten keine ausreichende Primärtherapie darstellt [7]. Die Folgestudie, ► **G-PCNSL-SG-1**, untersucht den Stellenwert der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie mit dem Ziel, einen Standard für die Therapie der primären ZNS-Lymphome zu entwickeln (<http://www.neuroonkologie.de>). Andere Strategien verfolgen die Intensivierung der primären Chemotherapie unter Einsatz verschiedener Zytostatika mit systemischer und intrathekaler Applikation [13], z. T. mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, meist unter Verzicht auf die Ganzhirnbestrahlung als Bestandteil der Primärtherapie.

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind vermutlich die häufigsten Hirntumoren, denn etwa 20–30% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Häufigster Primärtumor ist das Bronchialkarzinom. Bei etwa der Hälfte der Patienten liegen einzelne Hirnmetastasen vor. Singulär bezeichnet eine einzige Metastase im Gehirn, als solitär kennzeichnet man die singuläre Hirnmetastase als einzige Metastase im Körper.

Folgende ► **Kriterien sprechen für die operative Entfernung** einer Hirnmetastase: singuläre oder solitäre Metastase, guter Allgemeinzustand, geringe neurologische Defizite, keine oder stabile (>3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen, strahlenresistenter Primärtumor, unbekannter Primärtumor, neuroradiologisch nicht sicher als Me-

Meningeome sind zu fast 95% gutartige Tumoren

Bei Behandlungsbedarf ist die Operation Therapie der Wahl und oft kurativ

► B-Zell-Lymphome

► G-PCNSL-SG-1

Etwa 20–30% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen.

► Kriterien für die operative Entfernung

Tabelle 6

Empfehlungen für die Behandlung der Meningeosis neoplastica

| | Solide Hirnmetastasen | Systemische Metastasen | Therapeutische Strategie |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|
| Solider Typ | Nein | Nein | Fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie) |
| | Ja | Nein | Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie) |
| | Nein | Ja | Systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Strahlentherapie) |
| | Ja | Ja | Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie |
| Nonadhärenter Typ | Nein | Nein | Intrathekale Chemotherapie |
| | Ja | Nein | Intrathekale Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung |
| | Nein | Ja | Systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie) |
| | Ja | Ja | Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie) |

Die Radiochirurgie kann mit geringerer Morbidität auch zur Behandlung mehrerer Metastasen eingesetzt werden

► **Ganzhirnbestrahlung**

In der adjuvanten Indikation verbessert die Ganzhirnbestrahlung die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, nicht jedoch die Überlebenszeit

► **Chemotherapie**

Die beste Chemotherapie des Primärtumors ist auch die beste Chemotherapie der Hirnmetastasen

► **Solide Manifestationen**

tastase einzuordnende Läsion, operativ gut zugängliche Läsion, kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation. Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Lymphomen und Leukämien ist die Operation nicht indiziert. Als konkurrierendes Verfahren zur Resektion steht die Radiochirurgie (Einzeitbestrahlung mit etwa 15–24 Gy) mit dem Gamma knife oder dem Linearbeschleuniger zur Verfügung. Die Radiochirurgie kann mit geringerer Morbidität auch zur Behandlung mehrerer Metastasen eingesetzt werden. Die Strahlensensibilität des Primärtumors spielt hier keine Rolle.

Die externe fraktionierte Strahlentherapie in Form der ► **Ganzhirnbestrahlung** in 2- bis 3-Gy-Fractionen bis zu einer Dosis von 30–40 Gy ist für viele Patienten mit Hirnmetastasen die wichtigste therapeutische Maßnahme. Sie wird oft als Primärtherapie bei multiplen Hirnmetastasen, bei einzelnen Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität (Alternative: Radiochirurgie!), bei progredienten extrazerebralen Tumormanifestationen, bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Lymphomen und Leukämien sowie adjuvant nach der Resektion einzelner Metastasen eingesetzt. In der adjuvanten Indikation verbessert sie die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, nicht jedoch die Überlebenszeit.

Die ► **Chemotherapie** spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle, u. a. weil viele zerebral metastasierende Tumoren primär chemotherapie-resistent sind. Die beste Chemotherapie des Primärtumors ist auch die beste Chemotherapie der Hirnmetastasen. Bei Progression oder Rezidiv kommen in Abhängigkeit von der Primärtherapie und dem Zustand des Patienten die erneute Resektion oder Radiochirurgie, die Ganzhirnbestrahlung (falls noch nicht erfolgt) sowie die Chemotherapie in Betracht.

Das mediane Überleben beträgt 1 Monat ohne Therapie, 3–6 Monate mit Ganzhirnbestrahlung und bis zu 15 Monaten bei Resektion einzelner Metastasen und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung.

Meningeosis neoplastica

Bei der Behandlung der Meningeosis neoplastica sollte berücksichtigt werden, ob die Tumorabsiedlung im Subarachnoidalraum eher ► **soliden Manifestationen** oder eher

► **nichtadhärenten Zellen** bzw. einer dünnen oberflächlichen, den Liquorraum auskleidenden Tumorzellschicht oder einer Kombination dieser Wachstumsmuster entspricht. Zudem ist die Frage gleichzeitig bestehender solider Hirnparenchymmetastasen und systemischer extrazerebraler Metastasen von großer Bedeutung (■ **Tabelle 6**). Nichtadhärente Tumorzellen sind eher über die intrathekale Chemotherapie zu erreichen, während solide Läsionen eher bestrahlt oder durch systemische Chemotherapie behandelt werden sollten. Zugelassen für die ► **intrathekale Chemotherapie** sind Methotrexat, Cytarabin und Thiotepa. Bei soliden Hirnmetastasen oder Hirnnervenausfällen sollte umgehend die Strahlentherapie erfolgen und nicht erst mit einer intrathekalen Chemotherapie begonnen werden. Das mediane Überleben liegt ohne Behandlung bei 8 Wochen und mit Chemoradiotherapie bei 2–8 Monaten.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. M. Weller

Zentrum Neurologie, Abteilung Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
E-Mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Literatur

1. Brandt T, Dichgans J, Diener HC (2003) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, München
2. Davis FG, McCarthy BJ, Freels S et al. (1999) The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 85:485–491
3. DeAngelis LM (2001) Brain tumors. *N Engl J Med* 344:114–122
4. Diener HC, Hacke W (2003) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart
5. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1011–1018
6. Herrlinger U, Felsberg J, Küker W et al. (2002) Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 52:390–399
7. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W et al. (2002) German cancer society neuro-oncology group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 51:247–252
8. Karim AB, Afra D, Cornu P et al. (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:316–324
9. Kleihues P, Cavenee WK (2000) World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon
10. Kondziolka D, Lunsford D, McLaughlin MR, Flickinger JC (1998) Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 339:1426–1433
11. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277–1280
12. Neuro-Oncology Oncology Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of radiotherapy plus adjuvant ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy for malignant glioma. *J Clin Oncol* 21:3276–3284
13. Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A et al. (in press) Primary CNS lymphoma: Results of a pilot/phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*
14. Reifenberger G, Louis DN (2003) Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:111–126
15. Schlegel U, Weller M, Westphal M (2003) Neuro-Onkologie. Thieme, Stuttgart

► Nichtadhärente Zellen

► Intrathekale Chemotherapie

Fragen zur Zertifizierung (nur eine Antwort ist möglich)

1. Welche Aussage zur Therapie niedriggradiger Gliome ist falsch?

- a) Die Strahlentherapie in der Primärtherapie spielt keine Rolle.
- b) Niedriges Alter, hoher Karnofsky-Index und fehlende Kontrastmittelaufnahme in CT oder MRT sind günstige prognostische Parameter.
- c) Die Strahlentherapie kann zur Kontrolle eines gliomassozierten zerebralen Anfallsleidens beitragen.
- d) Bei operativ nicht zugänglichen Gliomen z.B. des Talamus ist die interstitielle Radiochirurgie (Brachytherapie) eine sinnvolle Therapieoption.
- e) Bei nach Operation progredienten niedriggradigen Gliomen mit oligodendroglialer Komponente kann als erste weitere Therapie die Chemotherapie nach dem PCV-Schema zum Einsatz kommen.

2. Welche Aussage zu oligodendroglialen Tumoren ist richtig?

- a) Genetische Verluste auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q sagen ein fehlendes Ansprechen auf Strahlentherapie und Chemotherapie voraus.
- b) Die Lokalisation der Tumoren innerhalb des Gehirns hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit des 1p- und 19q-Verlustes.
- c) Versuche zur Komplettresektion sind aufgrund des guten Ansprechens auf die PCV-Chemotherapie obsolet.
- d) Bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II spricht Kontrastmittelaufnahme in CT oder MRT gegen eine Malignisierung und für eine günstigere Prognose.
- e) Gemischte Oligoastrozytome sind klonalen Ursprungs, d. h., der Tumor leitet sich von einer Ursprungszelle ab.

3. Welche Aussage zum Glioblastom ist falsch?

- a) Bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) sollte auf die primäre Operation und Strahlentherapie verzichtet und zunächst eine Hochdosischemotherapie durchgeführt werden.
- b) Bei etwa 10% der Patienten entwickeln sich im Verlauf Metastasen innerhalb des ZNS.
- c) Die mediane Überlebenszeit liegt bei 12 Monaten.
- d) Jenseits des 75. Lebensjahres ist die Indikation zu Operation und Strahlentherapie zurückhaltend zu stellen.
- e) Die somatische Gentherapie hat in einer ersten randomisierten Studie keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Strahlentherapie gezeigt.

4. Folgender Tumor sollte auch bei makroskopisch kompletter Resektion immer adjuvant bestrahlt werden:

- a) Atypisches Meningeom (WHO-Grad II).
- b) Myxopapilläres Ependymom (WHO-Grad I).
- c) Supratentorielles Ependymom (WHO-Grad II).
- d) Pilozytisches Astrozytom (WHO-Grad I).
- e) Isolierte metachrone Hirnmetastase eines Nierenzellkarzinoms.

5. Welche Aussage zu Neurinomen (Schwannomen) ist falsch?

- a) Die Komplettresektion ist oft kurativ.
- b) Stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie und Radiochirurgie führen bei Akustikusneurinomen zu hohen lokalen Kontrollraten.

- c) Stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie und Radiochirurgie haben bei Akustikusneurinomen ein potenziell besseres funktionelles Ergebnis als die Operation.
- d) Bei inoperablen Akustikusneurinomen erreichen PCV-Chemotherapie und Strahlentherapie vergleichbare Raten lokaler Tumorkontrolle.
- e) Maligne Entartungen kommen fast nie vor.

6. Welche Empfehlung zur Behandlung von Meningeomen sprechen Sie nicht aus?

- a) Die Radiochirurgie sollte in erster Linie als Rezidivbehandlung eingesetzt werden.
- b) Asymptomatische Meningeome älterer Patienten, die nicht in der Nachbarschaft kritischer Regionen lokalisiert sind, können zunächst beobachtet werden.
- c) Spinale Meningeome sollten primär bestrahlt werden.
- d) Inkomplett resezierte anaplastische Meningeome (WHO-Grad III) sollten postoperativ bestrahlt werden.
- e) Ein symptomatisches Meningeom (WHO-Grad I) des Sinus cavernosus sollte primär bestrahlt werden.

7. Welche Aussage zu den primären ZNS-Lymphomen ist falsch?

- a) Die Mehrzahl dieser Tumoren leitet sich von der B-Zell-Reihe ab.
- b) Der Versuch der Komplettresektion ist obsolet.
- c) Mit alleiniger Strahlentherapie werden Komplettremissionen (CR) bei über 80% der Patienten erreicht.
- d) Als Zielvolumen der Strahlentherapie wird der gesamte Liquorraum gewählt.



Wichtige Hinweise:

Geben Sie die Antworten bitte über das CME-Portal ein: <http://cme.springer.de>

Online-Einsendeschluss ist am 11.02.2004

Die Lösungen zu dieser Fortbildungseinheit erfahren Sie in der übernächsten Ausgabe an dieser Stelle.

Beachten Sie bitte, dass per Fax oder Brief eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.

Die Lösungen der Zertifizierten Fortbildung aus Ausgabe 10/2003 lauten:

1e, 2d, 3b, 4b, 5c, 6e, 7c, 8d, 9d, 10a

- e) Die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation ist eine experimentelle Therapie.

8. Welche der folgenden Aussagen zur Radiochirurgie ist falsch?

- a) Wichtigstes Anwendungsgebiet ist die Behandlung zerebraler Metastasen.
 b) Die Radiochirurgie sollte nur zur Hirnmetastasenbehandlung bei radiosensiblen Primärtumoren eingesetzt werden.
 c) Die Radiochirurgie ist bei rezidierten Ependymomen eine experimentelle Therapieform.
 d) Die Radiochirurgie wird bei der Operation schlecht zugänglicher Meningeomen eingesetzt.
 e) Die Radiochirurgie ist der Operation bei kleineren Akustikusneurinomen bezüglich lokaler Kontrollrate und Funktionserhalt zumindest gleichwertig.

9. Bei folgender Konstellation sollte die Resektion einer einzelnen Hirnmetastase nicht in Betracht gezogen werden:

- a) Zerebelläre Metastase 3 Jahre nach Diagnose eines Prostatakarzinoms.
 b) Kleinzelliges Bronchialkarzinom mit Krampfanfall und Hirnmetastase als Primärmanifestation des Tumorleidens.
 c) Frontale Metastase bei Mammakarzinom 10 Jahre nach Ablatio mammae.

- d) Akute Hemiparese bei eingebluteter Melanommetastase.
 e) Asymptomatische frontale Metastase bei Diagnose eines Nierenzellkarzinoms.

10. Bei welcher Konstellation kommt am ehesten eine intrathekale Chemotherapie in Frage?

- a) 40-jährige Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom, multiplen Hirnnervenparesen, negativem MRT und positiver Liquorzytologie.
 b) 50-jährige Patientin mit metastasierendem Nierenzellkarzinom, positiver Liquorzytologie und Liquorzirkulationsstörung aufgrund einer Kleinhirnmetastase.
 c) 75-jährige moribunde Patientin mit metastasierendem Adenokarzinom der Lunge, progredienter systemischer Metastasierung und positiver Liquorzytologie.
 d) 35-jähriger Patient mit Ependyom der hinteren Schädelgrube, einer im MRT dargestellten asymptomatischen Filia in Höhe BWK 8 und negativer Liquorzytologie.
 e) 60-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom ohne Systemmetastasen, mit negativer kraniospinaler MRT, jedoch Hirndruckzeichen und positiver Liquorzytologie.