



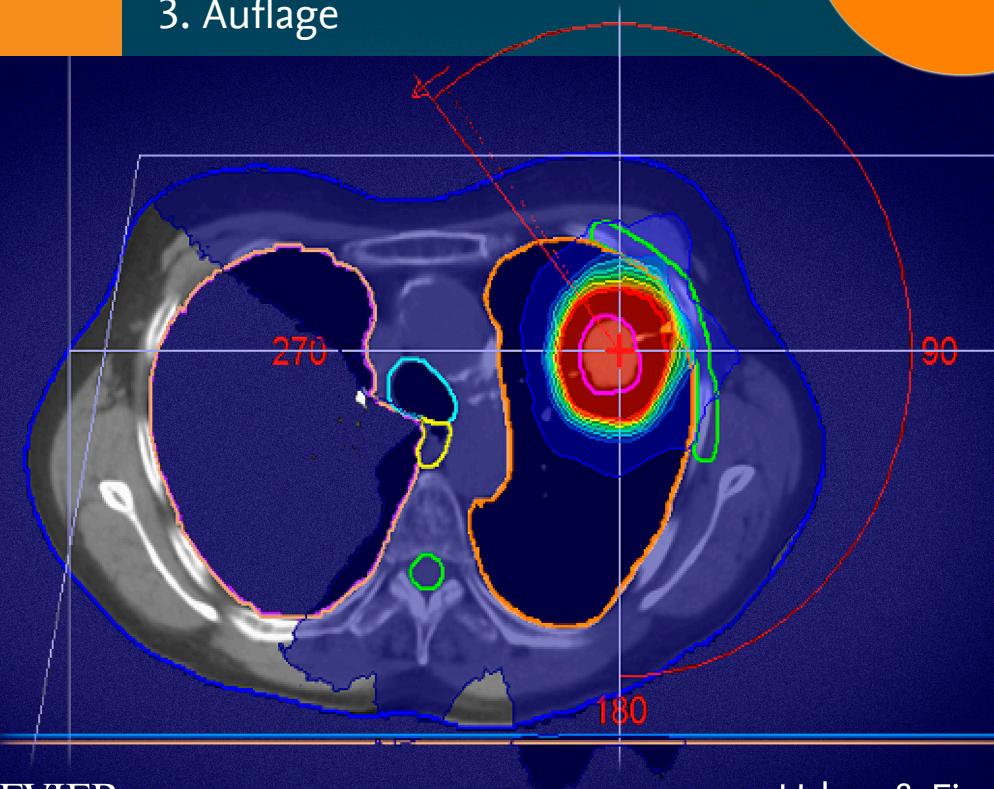
Frank Giordano Frederik Wenz (Hrsg.)

Strahlentherapie kompakt

Praxisnah und interdisziplinär

Leseprobe

3. Auflage



Inhalt

1	Mammakarzinom		1.5.6	Radiotherapie der Lymphabflusswege	21
	<i>Elena Sperk</i>	1	1.6	Ergebnisse	22
1.1	Allgemeines	1	1.6.1	BET + RT	23
1.1.1	Epidemiologie	1	1.6.2	Postoperative Brustwandbestrahlung	24
1.1.2	Risikofaktoren	1	1.6.3	Boost	24
1.1.3	Prognostische und prädiktive Faktoren	2	1.7	Rezidivierendes Mammakarzinom	25
1.1.4	Mammografie-Screening	2	1.7.1	Effekte der RT	25
1.1.5	Diagnostik	3	1.7.2	In-Brust-Rezidive nach Brusterhalt	25
1.2	Histologie	3	1.7.3	Rezidiv nach Mastektomie	26
1.2.1	Subtypen des Mammakarzinoms	3	1.7.4	Lymphknotenrezidiv	26
1.2.2	Differenzierungsgrad	4	1.7.5	Nicht kurative Fälle	26
1.2.3	Resektionsrand	4	1.8	Metastasiertes Karzinom	26
1.2.4	Lymphgefäß- und Angioinvasion, tumorinfiltrierende Lymphozyten	4	1.8.1	Systemische Therapie	26
1.2.5	Immunhistochemie	4	1.9	Neue Trends	27
1.2.6	Molekulare Subtypen	4	1.9.1	Kommerziell verfügbare molekulare Tests	27
1.2.7	Histologische Besonderheiten	5	1.9.2	Immundiagnostik/ Immuntherapien	28
1.3	TNM-Stadium, Staging	5	1.9.3	Nebenwirkungen/Aufklärung der RT	28
1.3.1	Primärtumor	5	1.11	Nachsorge	28
1.3.2	Lymphknoten	5	1.12	Besonderheiten	29
1.3.3	Metastasen	6	1.12.1	Besondere Karzinome	29
1.3.4	Anatomische und prognostische Stadieneinteilung	7	1.12.2	Besonderheiten der Therapie	30
1.4	Therapie	8	1.12.3	Besondere Begleitumstände	30
1.4.1	Primärtumor	8	2	Thorakale Tumoren	
1.4.2	Lymphabflusswege (LAW)	10		<i>Anna Simeonova-Chergou, Frank Giordano</i>	33
1.4.3	Adjuvante systemische Therapie	12	2.1	Allgemeines	33
1.5	Radiotherapie	17	2.1.1	Vorkommen	33
1.5.1	Primäre Radiotherapie bei Inoperabilität	17	2.1.2	Risikofaktoren	33
1.5.2	Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation	17	2.1.3	Prognostische Faktoren	33
1.5.3	Teilbrustbestrahlung (PBI)	19			
1.5.4	Tumorbett-Boost	20			
1.5.5	Radiatio nach Mastektomie (PMRT)	21			

X	Inhalt					
2.1.4	Diagnose	33	4.3	Staging.	64	
2.1.5	Ausbreitung	34	4.4	Therapie.	64	
2.2	Histologie.	35	4.5	Radiotherapie	65	
2.3	Karzinomtypen.	35	4.6	Ergebnisse	66	
2.3.1	Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC).	35	4.7	Nachsorge	66	
2.3.2	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC).	42	5	Ösophaguskarzinom		
2.3.3	Besonderheiten der Lungenbestrahlung	44	5.1	Allgemeines	69	
2.3.4	Thymome und Thymuskarzinome	44	5.1.1	Vorkommen	69	
2.3.5	Pleuramesotheliom	45	5.1.2	Risikofaktoren	69	
2.3.6	Neuroendokrine Tumoren: pulmonales Blastom	46	5.1.3	Anatomie des Ösophagus	69	
2.3.6	Neuroendokrine Tumoren: pulmonales Blastom	46	5.1.4	Metastasierung	69	
2.4	Nebenwirkungen/Aufklärung.	46	5.2	Histologie.	69	
			5.3	Staging.	70	
			5.3.1	Primärtumor	70	
3	HNO-Tumoren		5.3.2	Lymphknoten	70	
	<i>Frank Giordano</i>	49	5.3.3	Metastasen	70	
3.1	Allgemeines	49	5.3.4	Stadien	70	
3.1.1	Risikofaktoren.	49	5.4	Therapie.	70	
3.1.2	Lymphogene Metastasierung.	49	5.4.1	Stadienadaptierte Therapieempfehlungen		
3.1.3	Fernmetastasen.	49		(S3-Leitlinie)	70	
3.2	Histologie.	49		OP-Techniken	71	
3.3	Staging.	49	5.4.2	Radiotherapie	71	
3.4	Radiatio	50	5.5	Dosierung	71	
3.4.1	Definitive R(Ch)T.	51	5.5.1	Zielvolumen	72	
3.4.2	Postoperative Radio(chemo)therapie	53	5.5.2	Lagerung	73	
3.5	OP	54	5.5.3	Ergebnisse	73	
3.6	Tumorlokalisationen	54	5.6	Operation	73	
3.6.1	Lippe/Mundhöhle	54	5.6.1	Primäre Radiochemotherapie.	73	
3.6.2	Rachen	56	5.6.2	Präoperative Radiochemotherapie	74	
3.6.3	Larynxkarzinom.	58	5.6.3	Präoperative Chemotherapie	74	
3.6.4	Nasenhaupt-/nebenhöhlen (NHH/NNH)	60	5.6.4	Postoperative Radiotherapie	75	
3.6.5	Speicheldrüsen	61	5.6.5	Palliation	75	
3.6.6	Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor	61	5.6.6	Voraussetzungen für Radiochemotherapie	75	
3.7	Nebenwirkungen/Aufklärung.	62	5.6.7	Nebenwirkungen/Aufklärung.	75	
			6	Magenkarzinom		
4	Schilddrüsenkarzinom			<i>Nils Nicolay</i>	77	
	<i>Nils Nicolay</i>	63	6.1	Allgemeines	77	
4.1	Allgemeines	63	6.2	Histologie.	77	
4.2	Histologie.	63	6.3	Staging.	77	

6.4	Therapie	78	8.3.1	Primärtumor	96
6.5	Radiotherapie	79	8.3.2	Lymphknoten	96
6.6	Ergebnisse	80	8.3.3	Klinische Stadien	96
6.7	Neue Trends	80	8.4	Therapie	96
			8.4.1	Detaillierter Therapiealgorithmus	97
7	Kolorektales Karzinom		8.4.2	Chemotherapie	98
	<i>Nils Nicolay</i>	81	8.5	Radiotherapie	98
7.1	Allgemeines	81	8.5.1	Technik und Lagerung	98
7.1.1	Vorkommen	81	8.5.2	Zielvolumendefinition	99
7.1.2	Risikofaktoren	81	8.6	Ergebnisse	99
7.1.3	Chemoprävention	82	8.7	Nebenwirkungen/Aufklärung	99
7.1.4	Lokalisation	82	8.8	Nachsorge	100
7.1.5	Screening	82	8.9	Besonderheiten	100
7.2	Histologie	82	8.9.1	HIV-positive Patienten	100
7.3	Staging	82			
7.3.1	UICC (8. Auflage, 2017)	82	9	Pankreaskarzinom	
7.3.2	Klinische Stadien nach UICC/AJCC 2017	83	9.1	<i>Mario Grimm</i>	101
7.4	Therapie	83	9.1.1	Allgemeines	101
7.4.1	Kolonkarzinom	84	9.1.2	Vorkommen	101
7.3.2	Karzinoid	84	9.1.3	Risikofaktoren	101
7.4.3	Rektumkarzinom	85	9.1.4	Lokalisation	101
7.5	Radiotherapie	86	9.1.5	Metastasierung	101
7.5.1	Indikation	86	9.2	Tumormarker	101
7.5.2	Arten der Radiotherapie	86	9.3	Histologie	101
7.5.3	Metastasiertes kolorektales Karzinom	90	9.3.1	Staging	101
7.5.4	Leberfiliae	90	9.3.2	Primärtumor	101
7.5.5	Technik	90	9.3.3	Lymphknoten	101
7.6	Ergebnisse	92	9.3.4	Stadien	101
7.7	Neue Trends	92	9.4	Einteilung nach Resektabilität	101
7.7.1	Aktuelle Studien und neue Agenzien	92	9.4.1	Therapie	102
7.8	Nebenwirkungen/Aufklärung	92	9.4.2	Chirurgie	102
7.9	Nachsorge	92	9.4.3	Systemtherapie	102
			9.4.4	Radiotherapie	102
			9.4.5	Resektabel/Borderline resektabel	102
			9.4.6	Resektabel/adjuvant	103
8	Analkanalkarzinom		9.4.7	Lokal fortgeschrittenes, inoperables Karzinom	103
	<i>Christian Neumaier</i>	95	9.5.4	Technik	104
8.1	Allgemeines	95	9.6	Nebenwirkungen/Aufklärung	104
8.1.1	Epidemiologie	95			
8.1.2	Risikofaktoren	95			
8.1.3	Anatomie des Anus	95	10	Leberzellkarzinom	
8.1.4	Metastasierung	95		<i>Mario Grimm</i>	107
8.2	Histologie	95	10.1	Allgemeines	107
8.3	Staging	95	10.1.1	Vorkommen	107

XII Inhalt

10.1.2	Risikofaktoren	107	13	Urothelkarzinom/ Harnblasenkarzinom
10.1.3	Lokalisation	107		<i>Philipp Nuhn,</i>
10.2	Histologie	107		<i>Frank A. Giordano</i>
10.3	Staging	107	13.1	Allgemeines
10.3.1	Primärtumor	107	13.1.1	Vorkommen
10.3.2	Lymphknoten	107	13.1.2	Risikofaktoren
10.4	Therapie	107	13.1.3	Lokalisation
10.5	Systemtherapie	107	13.1.4	Ausbreitung
10.6	Radiotherapie	108	13.1.5	Prognose
10.7	Nebenwirkungen	108	13.2	Histologie
11	Karzinome der Gallenwege		13.3	Staging
	<i>Mario Grimm</i>	109	13.3.1	Primärtumor
11.1	Allgemeines	109	13.3.2	Lymphknoten
11.1.1	Vorkommen	109	13.3.3	Grading
11.1.2	Risikofaktoren	109	13.4	Therapierichtlinien
11.2	Histologie	109	13.4.1	Oberflächliche
11.3	Staging	109		Manifestation
11.3.1	Primärtumor	109	13.4.2	Muskelinvasion
11.3.2	Lymphknoten	109	13.4.3	Metastatische Erkrankung
11.4	Therapie	109	13.4.4	Karzinom von
11.4.1	Chirurgie	109		Nierenbecken/Ureter
11.4.2	Adjuvante Therapie	110	13.5	Radiotherapie
11.4.3	Palliative Therapie	110	13.5.1	Indikation
11.5	Radiotherapie	110	13.6	Adjuvante und neoadjuvante
11.6	Ergebnisse	110		Chemotherapie
11.7	Nebenwirkungen	110	13.7	Nachsorge
			13.8	Besonderheiten
12	Nierenzellkarzinom		14	Hodentumoren, Peniskarzinom
	<i>Philipp Nuhn,</i>			<i>Daniel Bürgy</i>
	<i>Frank A. Giordano</i>	113		125
12.1	Allgemeines	113	14.1	Hodentumoren
12.1.1	Vorkommen	113	14.1.1	Allgemeines
12.1.2	Risikofaktoren	113	14.1.2	Histologie
12.1.3	Diagnosestellung	113	14.1.3	Staging
12.2	Histologie	113	14.1.4	Therapie
12.3	Staging	113	14.1.5	Radiotherapie
12.3.1	Primärtumor	113	14.1.6	Ergebnisse
12.3.2	Lymphknoten	113	14.1.7	Nebenwirkungen/
12.3.3	Stadien	114		Aufklärung
12.4	Therapie	114	14.1.8	Besonderheiten
12.4.1	Primärtherapie	114	14.2	Peniskarzinom
12.4.2	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Therapie	114	14.2.1	Allgemeines
12.4.3	Adjuvante Radiotherapie	114	14.2.2	Staging
			14.2.3	Therapie
				133

15	Prostatakarzinom	16	Ovarialkarzinom	
	<i>Frederik Wenz</i>	137	<i>Katja Lindel</i>	161
15.1	Allgemeines	16.1	Allgemeines	161
15.1.1	Vorkommen	16.1.1	Vorkommen	161
15.1.2	Spezielle Ausprägungen	16.1.2	Risikofaktoren	161
15.1.3	Risikofaktoren	16.1.3	Screening	161
15.1.4	Anatomie	16.1.4	Prognostische Faktoren	161
15.1.5	Vorsorge und Prophylaxe	16.1.5	Duale Einteilung nach Kurman und Shih (2004)	161
15.1.6	Diagnostik und Stadieneinteilung	16.2	Histologie	162
15.1.7	Prognostische Faktoren allgemein	16.3	Prognose	162
15.1.8	Ausbreitung	16.4	TNM- und FIGO-Klassifikation (2014)	162
15.2	Prostataspezifisches Antigen (PSA)	16.5	Staging	163
15.2.1	PSA und Samenblasenbefall	16.6	Therapie der Adenokarzinome	163
15.2.2	PSA und LK	16.6.1	Rezidivtherapie	164
15.2.3	PSA und Knochenszintigramm	16.7	Nachsorge	165
15.2.4	PSA und 5 Jahre rezidivfreies Überleben	16.8	Radiotherapie	165
15.2.5	PSA-Verlauf unter Therapie	16.8.1	Indikation	165
15.3	Histologie	16.8.2	Technik	165
15.3.1	Einteilung	16.9	Besonderheiten	166
15.4	Staging	16.10	Sonderformen der Ovarialtumoren	166
15.4.1	Primärtumor	17	Korpuskarzinom	
15.4.2	Lymphknoten	Katja Lindel	167	
15.4.3	Metastasen	17.1	Allgemeines	167
15.5	Therapie	17.1.1	Vorkommen	167
15.5.1	Therapieübersicht	17.1.2	Risikofaktoren	167
15.5.2	Fortgeschrittene Tumoren	17.1.3	Diagnostik	167
15.6	Radiotherapie	17.1.4	Ausbreitung	167
15.6.1	Technik	17.2	Histologie	167
15.7	Hormontherapie	17.3	Staging	168
15.8	Ergebnisse	17.3.1	Lymphnodektomie	168
15.9	Neue Trends	17.4	Grading	169
15.9.1	3-D-Konformationsbestrahlung und IMRT	17.5	Therapie	169
15.9.2	Interstitielle Therapie	17.5.1	Nachsorge	170
15.9.3	Dosisescalation/Hypofraktionierung	17.5.2	Studien	170
15.9.4	Teilchenstrahlung	17.5.3	Therapie lokoregionärer Rezidive	172
15.9.5	Neoadjuvante/adjuvante Hormontherapie	17.5.4	Palliation	172
15.10	Nebenwirkungen/Aufklärung	17.6	Radiotherapie	173
15.10.1	Akute Nebenwirkungen	17.6.1	Technik	173
15.10.2	Späte Nebenwirkungen	17.6.2	Zielvolumendefinition	173
15.11	Besonderheiten	17.6.3	Ergebnisse	174
		17.6.4	Nebenwirkungen/Aufklärung	174
		17.6.5	Besonderheiten	174

18	Zervixkarzinom	20	Vulvakarzinom	
	<i>Katja Lindel</i>	177	<i>Katja Lindel</i>	195
18.1	Allgemeines	20.1	Allgemeines	195
18.1.1	Vorkommen	177	20.1.1 Vorkommen	195
18.1.2	Risikofaktoren	177	20.1.2 Risikofaktoren	195
18.1.3	Prophylaxe	177	20.1.3 Prophylaxe	195
18.1.4	Metastasierung	177	20.1.4 Lokalisation	195
18.1.5	Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Befall paraaortalaler LK	178	20.1.5 Metastasierung	195
18.1.6	Prognostische Faktoren	178	20.2 Histologie	195
18.2	Histologie	178	20.3 Staging	196
18.2.1	Papanicolaou-Klassifikation	178	20.3.1 Primärtumor (TNM)	196
18.3	Staging	178	20.3.2 Lymphknoten	196
18.3.1	Primärtumor	179	20.3.3 Fernmetastasen	196
18.3.2	Grading	179	20.3.4 Prognosefaktoren	196
18.4	Therapie	179	20.4 Therapie	196
18.4.1	Generelles	179	20.4.1 Therapie des Primärtumors	196
18.4.2	Lokal begrenztes Zervixkarzinom (\leq Stadium IIA)	180	20.4.2 Therapie der Lymphabflusswege	196
18.4.3	Fortgeschrittenes Zervixkarzinom	181	20.5 Radiotherapie	197
18.5	Radiotherapie	184	20.5.1 Indikationen	197
18.5.1	Technik	184	20.5.2 Technik	197
18.6	Ergebnisse	188	20.6 Ergebnisse	198
18.7	Nebenwirkungen/Aufklärung	188	21 Weichteilsarkome	
18.8	Besonderheiten	188	<i>Anna Simeonova-Chergou</i>	199
19	Vaginalkarzinom	21	Allgemeines	199
	<i>Katja Lindel</i>	191	21.1 Vorkommen	199
19.1	Allgemeines	191	21.1.1 Risikofaktoren	199
19.1.1	Vorkommen	191	21.1.2 Lokalisation	199
19.1.2	Prophylaxe	191	21.1.3 Metastasierung	199
19.1.3	Metastasierung	191	21.1.4 Prognosefaktoren	199
19.2	Histologie	191	21.1.5 Osteosarkome	199
19.3	Staging	191	21.1.6 Ewing-Sarkome	200
19.4	Therapie	191	21.1.7 Kindliche Weichteilsarkome	200
19.4.1	Operation	191	21.2 Histologie	200
19.4.2	Radiotherapie	192	21.3 Staging	200
19.5	Radiotherapie	192	21.3.1 Aktuell nach AJCC/UICC 2016	200
19.5.1	Vorgehen	192	21.4 Therapie	200
19.6	Ergebnisse	193	21.4.1 Operation	201
19.7	Nebenwirkungen/Aufklärung	193	21.4.2 Chemotherapie	201
			21.4.3 Therapie bei Rezidiv	203
			21.5 Radiotherapie	203
			21.6 Nebenwirkungen/Aufklärung	204
			21.7 Nachsorge	205

21.8	Besonderheiten	205	23.7.1	Allgemeines	223
21.8.1	Kaposi-Sarkom	205	23.7.2	Therapie	223
21.8.2	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	206	23.8	Primäre ZNS-Lymphome.....	223
			23.9	Pinealis-Tumore.....	223
			23.9.1	Allgemeines	223
22	Knochensarkome		23.9.2	Therapie	224
	<i>Anna Simeonova-Chergou</i>	209	23.10	Vestibularisschwannom.....	225
22.1	Allgemeines	209	23.10.1	Allgemeines	225
22.1.1	Vorkommen	209	23.10.2	Therapie	225
22.1.2	Risikofaktoren.....	209	23.11	Hypophysenadenome.....	226
22.1.3	Lokalisation	209	23.11.1	Allgemeines	226
22.1.4	Prognose	209	23.11.2	Therapie	226
22.2	Histologie.....	209	23.12	Arteriovenöse Malformation (AVM)	227
22.3	Staging.....	209	23.12.1	Allgemeines	227
22.3.1	Primärtumor	209	23.12.2	Therapie	227
22.3.2	Lymphknotenbefall	209	23.13	Hirnmetastasen	228
22.3.3	Fernmetastasen.....	209	23.13.1	Allgemeines	228
22.3.4	Stadien	209	23.13.2	Therapie	228
22.4	Therapie.....	210	23.14	Meningeosis carcinomatosa.....	230
22.4.1	Lokaltherapie	210	23.14.1	Allgemeines	230
22.4.2	Chemotherapie	210	23.14.2	Therapie	231
22.5	Radiotherapie	211	23.15	Spinale Tumoren	231
22.5.1	Indikation	211	23.16	Medulloblastome.....	231
22.5.2	Schemata	211	23.16.1	Allgemeines	231
22.6	Nachsorge	213	23.16.2	Therapie	232
23	ZNS-Tumoren		23.17	Kraniopharyngeome.....	233
	<i>Frank A. Giordano</i>	215	23.17.1	Allgemeines	233
23.1	Allgemeines	215	23.17.2	Therapie	233
23.2	Klassifikation.....	215	23.18	Ästhesioneuroblastom	233
23.3	Meningeome	215	23.19	Chordome/kraniale Chondrosarkome	233
23.3.1	Allgemeines	215	23.20	Nebenwirkungen der ZNS-Bestrahlung	234
23.3.2	Therapie	216	23.21	Besonderheiten	234
23.4	Gliome	217			
23.4.1	Allgemeines	217			
23.4.2	Therapie	218			
23.5	Gliomatosis cerebri	222	24	Akute Leukämien im Erwachsenenalter	
23.5.1	Allgemeines	222		<i>Katharina Fleckenstein</i>	237
23.5.2	Therapie	222	24.1	Allgemeines	237
23.6	Ependymome	222	24.1.1	Vorkommen	237
23.6.1	Allgemeines	222	24.1.2	Risikofaktoren	237
23.6.2	Therapie	222	24.1.3	Klinik	237
23.7	Plexustumoren	223	24.2	Histologie	237

XVI Inhalt

24.3	Staging	237	26.3.3	Lymphknotenregionen	246
24.4	Therapie	238	26.3.4	Lymphknotenareale	247
24.4.1	ALL	238	26.3.5	Risikofaktoren	247
24.4.2	AML	238	26.3.6	B-Symptome	247
24.5	Radiotherapie	238	26.3.7	Bulky Disease (gemäß DHSG)	247
24.5.1	Indikationen	238	26.3.8	Mediastinalbefall	247
24.5.2	Technik	239	26.4	Therapie	247
24.6	Ergebnisse	239	26.4.1	Frühe Stadien (nonbulky I/II)	247
24.6.1	ALL	239	26.4.2	Fortgeschrittene Stadien (CSI/II mit Bulk, CSIII/IV)	248
24.6.2	AML	239	26.5	Radiotherapie	248
24.6.3	Rezidiv	240	26.5.1	Indikation	248
24.7	Besonderheiten	240	26.5.2	RT-Volumina	248
26.5.3	Bestrahlungsplanung	249			
25	Chronische Leukämien	241	26.5.4	RT-Technik	249
	<i>Katharina Fleckenstein</i>		26.6	Ergebnisse	250
25.1	Allgemeines	241	26.7	Nebenwirkungen/Aufklärung	250
25.1.1	CLL	241	26.7.1	Zweitneoplasien	250
25.1.2	CML	241	26.7.2	Andere Nebenwirkungen	250
25.2	Histologie	242	26.8	Nachsorge	251
25.3	Staging	242	26.9	Besonderheiten	251
25.3.1	CLL	242	26.9.1	Therapie des kindlichen Morbus	
25.3.2	CML	242		Hodgkin	251
25.4	Therapie	242	26.10	Entwicklung der Therapie	
25.4.1	CLL	242		des Morbus Hodgkin unter	
25.4.2	CML	242		besonderer Berücksichtigung	
25.5	Radiotherapie	243		der DHSG	253
25.5.1	Indikation	243	26.10.1	1. Studiengeneration	253
25.5.2	Technik	243	26.10.2	2. und 3. Studiengeneration	254
25.6	Ergebnisse	243	26.10.3	4. und 5. Studiengeneration	255
25.6.1	CLL	243	26.10.4	6. Studiengeneration	257
25.6.2	CML	243	26.10.5	Aktive Studien der DHSG in der	
25.7	Besonderheiten	243		Primärtherapie	257
26	Morbus Hodgkin	245	26.11	Chemotherapie	258
	<i>Katharina Fleckenstein</i>		26.12	Rezidivtherapie	258
26.1	Allgemeines	245	27	Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	
26.1.1	Vorkommen	245		<i>Katharina Fleckenstein</i>	261
26.1.2	Risikofaktoren	245	27.1	Allgemeines	261
26.1.3	Klinik	245	27.1.1	Vorkommen	261
26.1.4	Diagnostik	245	27.1.2	Risikofaktoren	261
26.2	Histologie	246	27.1.3	Verlauf	261
26.3	Staging	246	27.2	Histologie	262
26.3.1	Ann-Arbor-Klassifikation	246	27.3	Staging	263
26.3.2	Cotswold-Modifikationen	246			

27.3.1	Ann-Arbor-Staging	263	29.2.2	Risikofaktoren	285
27.3.2	Untersuchungen	264	29.2.3	Prognose und Stadien	285
27.4	Therapie.....	264	29.2.4	Histologie	286
27.4.1	Generelle Therapieaspekte	264	29.2.5	Therapie	286
27.4.2	Immuntherapie	264	29.3	Basaliom und	
27.4.3	Primär nodale NHL – indolente			Plattenepithelkarzinom	289
	NHL	265	29.3.1	Basalzellkarzinom (= Basaliom)	289
27.4.4	Primär nodale NHL – aggressive		29.3.2	Kutanes Plattenepithelkarzinom	
	NHL	268		(= Spinaliom)	289
27.4.5	Extranodale NHL.....	271	29.3.3	In-situ-Karzinome der Haut	289
27.5	Radiotherapie	277	29.4	Merkelzellkarzinom	290
27.6	Übersicht über die historischen		29.4.1	Allgemeines	290
	Klassifikationen der NHL-Kiel-		29.5	Aderhautmelanom	291
	Klassifikation	279	29.5.1	Allgemeines	291
27.6.1	Working Formulation.....	279	29.5.2	Therapie	291
28	Plasmazellerkrankungen	30	Kindliche Tumoren		
	<i>Katharina Fleckenstein</i>	281	<i>Martine Ottstadt.....</i>		293
28.1	Allgemeines	281	30.1	Allgemeines	293
28.1.1	Plasmozytisches Lymphom/		30.2	ALL	293
	Plasmozytom/multiples Myelom....	281	30.3	AML	294
28.1.2	Lymphoplasmazytisches		30.4	NHL	294
	Lymphom (LPL)/Immunozytom/		30.5	Morbus Hodgkin	295
	Morbus Waldenström	281	30.6	ZNS-Tumoren	295
28.2	Staging.....	282	30.7	Neuroblastom	295
28.2.1	Multiples Myelom	282	30.7.1	Allgemeines	295
28.2.2	Morbus Waldenström	282	30.7.2	Staging	295
28.3	Therapie.....	282	30.7.3	Therapieoptionen	296
28.3.1	Plasmozytom.....	282	30.8	Nephroblastom	296
28.3.2	Morbus Waldenström	282	30.8.1	Allgemeines	296
28.4	Radiotherapie	282	30.8.2	Staging	297
28.4.1	Plasmozytom.....	282	30.8.3	Therapie	297
28.4.2	Morbus Waldenström	283	30.9	Weichteilsarkome	299
28.5	Ergebnisse	283	30.9.1	Allgemeines	299
28.5.1	Plasmozytom.....	283	30.9.2	Staging	299
28.5.2	Morbus Waldenström	283	30.10	Knochentumoren	302
28.6	Neue Trends.....	283	30.10.1	Osteosarkom	302
			30.10.2	Ewing-Sarkom	302
			30.10.3	Retinoblastom	304
			30.10.4	Therapie	304
29	Hauttumoren		30.10.5	Radiotherapie	305
	<i>Christoffer Gebhardt,</i>		30.11	Maligne Keimzelltumoren	305
	<i>Frank A. Giordano</i>	285	30.11.1	Allgemeines	305
29.1	Allgemeines	285	30.11.2	Radiotherapie	306
29.2	Melanom	285			
29.2.1	Vorkommen	285			

XVIII Inhalt

30.12	Maligne rhabdoide Tumoren	306	32.10	Akustikusneurinome/arteriovenöse Malformationen (AVM)/Meningome/ Hypophysenadenome.	320
30.12.1	Allgemeines	306		Desmoide.	320
30.12.2	Therapie	306	32.11		
30.13	Kindliches Nasopharynxkarzinom	307	33	Normalgewebstoleranz	
30.13.1	Allgemeines	307	33	<i>Carsten Herskind</i>	323
30.13.2	Therapie	308	33.1	Allgemein.	323
30.14	Toleranzdosen	308	33.2	Toleranzdosen und Reaktionen der einzelnen Gewebe	325
30.14.1	Nachsorge	309	33.3	Kinder	329
31	Palliative Therapie		33.4	Re-Bestrahlung	330
	<i>Martine Ottstadt</i>	311	33.5	Zusammenfassung und Ausblick	330
31.1	Knochenmetastasen.	311	34	Praktische Strahlenphysik	
31.1.1	Fraktionierung.	311	34.1	<i>Sven Clausen</i>	331
31.1.2	Radionuklide.	312	34.2	Strahlenarten	331
31.2	Myelonkompression (MSCC)	312	34.2.1	Bestrahlungseinrichtungen.	331
31.3	Nebenwirkungen	313	34.2.2	Kobalt 60	331
31.4	Obere Einflusstauung/ Hohlorgankompression	313	34.2.2	Betatron	332
31.4			34.2.3	Linearbeschleuniger (LINAC)	332
32	Gutartige Erkrankungen		34.3	Bestrahlungsplanung	333
	<i>Markus Bohrer</i>	315	34.4	Charakteristika von Photonenstrahlen unterschiedlicher Energien.	335
32.1	Prinzipien.	315	35	Biologische Grundlagen der Radioonkologie	
32.2	Endokrine Orbitopathie (EO)	315	35.1	<i>Nils Nicolay</i>	337
32.2.1	Allgemeines	315	35.1.1	Zellen, Gewebe, Tumorphysiologie.	337
32.2.2	Therapie	315	35.1.2	Tumorphysiologie	337
32.2.3	Radiotherapie	316	35.2	Apoptose	338
32.2.4	Ergebnisse	316	35.2.1	Strahlenarten (biologisch relevante Aspekte).	339
32.2.5	Nebenwirkungen/Aufklärung.	316	35.2.2	Relative biologische Wirksamkeit (RBW) und linearer Energietransfer (LET)	339
32.3	Pseudotumor orbitae	316	35.2.3	Physikalische und chemische Grundlagen der biologischen Strahleneffekte	340
32.3.1	Allgemeines	316	35.3	Biologische Grundlagen der Strahleneffekte	341
32.3.2	Therapie	316	35.3.1	Zelluläre Radiosensibilität	342
32.3.3	Radiotherapie	317		Reoxygenierung (Sauerstoffeffekt)	342
32.4	Langerhans-Zell-Histiozytose	317			
32.5	Gorham-Stout-Erkrankung.	317			
32.6	Wirbelkörperhämangiome	317			
32.6.1	Allgemeines	317			
32.6.2	Therapie	317			
32.7	Weichteilhämangiome/ Hauthämangiome	317			
32.8	Degenerative/entzündliche Gelenk- und Weichgeweberkrankungen.	318			
32.9	Andere Indikationen	319			

35.3.2	Redistribution	343	36.4.1	Qualitätssicherung	357
35.3.3	Repopulierung.....	343	36.4.2	Ärztliche Stelle	358
35.3.4	Reparatur	343	36.4.3	Personelle und technische Ausstattung	358
35.4	Klinische Strahlenbiologie	343	36.4.4	Ausfallkonzepte	359
35.4.1	Klinische Tumorradiobiologie.....	343	36.4.5	Risikomanagement	359
35.4.2	Klinische Normalgewebsradiobiologie	345	36.4.6	Strahlenschutz des Patienten.....	360
35.4.3	Molekulare Radiobiologie (Terminologie und Konzepte).....	346	36.4.7	Strahlenschutz des Personals.....	361
35.4.4	Teratogenität	346	36.4.8	Besonderheiten beim klinischen Betrieb von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung und bei der Anwendung offener und umschlossener radioaktiver Stoffe.....	363
36	Strahlenschutz			Medizinische Forschung.....	370
	<i>Volker Steil</i>	349			
36.1	Strahlenschutzgrundsätze	349	36.5		
36.2	Betriebliche Organisation des Strahlenschutzes	349	37	Studententabellen	
36.2.1	Strahlenschutzverantwortlicher (SSV).	349	37.1	<i>Nils Nicolay</i>	375
36.2.2	Strahlenschutzbeauftragter (SSB)....	350	37.2	Mammakarzinom.....	375
36.3	Genehmigung für die Errichtung und den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung	351	37.3	HNO-Tumoren	379
36.3.1	Genehmigung für die Errichtung ...	351	37.4	Bronchialkarzinom.....	384
36.3.2	Betrieb von Röntgeneinrichtungen und Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung, Umgang mit radioaktiven Stoffen ..	351	37.5	Ösophaguskarzinom	388
36.3.3	Ablauf des Genehmigungsverfahrens für Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung	353	37.6	Magenkarzinom.....	389
36.3.4	Klinischer Betrieb von Anlagen zur Behandlung mit ionisierender Strahlung	356	37.7	Pankreaskarzinom	390
			37.8	Rektumkarzinom	391
			37.9	Analkarzinom.....	393
			37.10	Blasenkarzinom	394
			37.11	Prostatakarzinom	395
			37.12	Endometriumkarzinom	399
			37.13	Zervixkarzinom	400
			37.14	Hirntumoren.....	401
			37.15	Hodentumoren.....	404
				Hirnmetastasen	405
				Register.....	407

KAPITEL

2

Anna Simeonova-Chergou, Frank Giordano

Thorakale Tumoren

2.1 Allgemeines

2.1.1 Vorkommen

Altersgipfel: 55 Jahre, gegenwärtig 25 % jenseits des 70. Lebensjahres (Tendenz steigend). **Inzidenz:** 88/10⁵ für Männer (sinkend), 23/10⁵ für Frauen (steigend, vor allem Adenokarzinome, auch bei nicht rauchenden Frauen), geschlechtsbezogen jeweils zweithäufigster nach Prostata- bzw. Mammakarzinom, jedoch führende Krebstodesursache (Mortalität Männer 60–70/10⁵, Frauen ca. 15–20/10⁵). Inzidenz für Nichtraucher oder Raucher, die vor > 15 Jahren aufgehört haben, beträgt 3/10⁵ (d.h. ca. 5 %). Männer : Frauen 4 : 1. Gegenwärtig rauchen in der EU 40 % der Männer und ca. 20 % der Frauen.

2.1.2 Risikofaktoren

Rauchen (relatives Risiko für leichte Raucher 3–4, für schwere 10–12). Dieses Risiko ist seit den 1940er-Jahren bekannt, große Studien in den 1950er-Jahren. Exponentieller Risikoanstieg mit Rauchdauer, auch höheres Risiko bei frühem Rauchbeginn. Neuere Studien zeigen entgegen früheren Daten prinzipiell ähnliches Bronchialkarzinomrisiko für Zigarren- und Pfeifenrauchen wie für Zigarettenrauchen.

Passivrauchen: relatives Risiko ca. 1,3, wobei 95 %-Konfidenzintervall in den meisten Untersuchungen um 1 liegt und die europäische Multicenterstudie keine signifikanten Ergebnisse brachte (Boffeta, JNCI, 1998).

Relatives Risiko ca. 1,5–2,5 gegenüber alleinigem Rauchen: Nickel, Chromat, niedrige Radon- und Asbestbelastung.

Relatives Risiko 10 gegenüber alleinigem Rauchen: hohe Asbest- und Radonbelastung, z.B. im Uranbergbau.

Bis zu 40 % der Inzidenz kann je nach Gegend relevant berufsbedingt sein (Simonato, Carcinogenesis, 1988). Risiko durch Luftverschmutzung statistisch kaum erfassbar.

Natürliche Radonbelastung: Relatives Risiko 1,5–2,5, meist jedoch nicht signifikant, allerdings wohl synergistisch mit Rauchen.

Die initiale Hoffnung, bei Risikopatienten eine Prophylaxe mit Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) betreiben zu können, erfüllte sich nicht; eine solche Intervention ist sogar kontraproduktiv (Lippman, JNCI, 2001).

2.1.3 Prognostische Faktoren

- Tumorstadium
- Histologie
- Allgemeinzustand
- Prätherapeutischer Gewichtsverlust (> 5 %),
- Molekular-pathologischer Status (EGFR, ROS1, ALK, PD-L1)

2.1.4 Diagnose

CT-Genauigkeit des LK-Stagings nur 50 %.

Positronenemissionstomografie (PET):

- Sensitivität und Spezifität betragen verglichen mit Mediastinoskopie als Goldstandard ≈ 90 % (Pietermann, NEJM, 2000), was sich im letzten systematischen Review auch bestätigte (80 % Sensitivität, 88 % Spezifität; Liam 2015).
 - PET-CT besser als PET (De Wever, NEJM, 2007). Hohe SUV-Werte vor Therapie sind verbunden mit einer schlechteren Prognose (Paesmans, J Thorac Oncol, 2010), sinkende SUV-Werte nach einer durchgeföhrten Therapie, korrelieren dagegen mit einer besseren Prognose (Hoekstra, JCO, 2005).
- Screening:** Mit der Verfügbarkeit leistungsfähiger, schneller Low-dose-Spiral-CT-Scanner wurden zahlreiche Screening-Studien aufgelegt, die aktuell

publiziert werden. Eine der wesentlichen Studien, das International Early Lung Cancer Action Program (Henschke, NEJM, 2006), das seit 1993 fast 32.000 asymptomatische Hochrisikopatienten untersuchte, fand Lungenkarzinome bei 484 Teilnehmern. Von diesen waren 412 (85%) im Stadium I, die geschätzte 10-JÜ dieser Patienten nach Behandlung betrug 88%, während alle 8 Patienten, die sich nicht behandeln ließen, nach 5 Jahren verstarben. Auf der Basis dieser Daten scheint die Niedrigdosis-CT geeignet, bei einer Hochrisikopopulation das tumorspezifische Überleben zu verbessern. Inwieweit diese Schlussfolgerung auf breiter Basis getragen wird und welche Problematik (Überdiagnose anderer inzidenteller Krankheiten etc.) damit einhergeht, müssen die Ergebnisse der ausstehenden Studien zeigen.

Die Langzeitergebnisse der DANTE-Studie zeigten eine Inzidenz von 8,2% neu diagnostizierter Lungenkarzinomen, bei 1.264 untersuchten Personen, wobei 45% im Stadium I waren (Infante, Am J Respir Crit Care Med, 2015).

Alleinige Bestimmung der Tumormarker nicht unbedingt sinnvoll, da wenig Spezifität.

Bei Adenokarzinomen soll zwingend eine erweiterte Molekulardiagnostik durchgeführt werden (EGFR, EML4-ALK, ROS 1 sowie PDL-1).

Aktuell wird der Stellenwert der „Liquid Biopsy“ untersucht (Detektion und Quantifizierung zirkulierender Tumor-DNA im Blut).

2.1.5 Ausbreitung

- Rechte Lunge häufiger betroffen als linke Lunge.
- Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und Adenokarzinome weisen mehr Fernmetastasen auf als die anderen, die Inzidenz der SCLC ist aber abnehmend.
- Bei Erstdiagnose haben 50% der Patienten pos. mediastinale LK und 50% der Patienten M1 (Stadium IV; sogar ca. 80% bei SCLC).
- Weitere 30% beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sind bei Erstdiagnose lokal fortgeschritten (Stadium IIIA oder B). Damit werden nur etwa 20% der Tumoren in Frühstadien (I + II) diagnostiziert. Selbst für diese Gruppe beträgt das 5-JÜ nur insgesamt 40%, für alle Lungenkarzinome ernüchternde 10 – 15 %.

- 5-JÜ bei singulärem N2-Befall 57%, bei multiplem N2-Befall jedoch nur 5% (Suzuki, Thorac Cardiovasc Surg, 1999).

Lymphknotenbefall

Prinzipiell gilt: auch in Frühstadien bis zu 20% LK-Befall (Cortese, Thorac Cardiovasc Surg, 1983). Übersicht über LK-Stationen und Befallsmuster bei (Kiricuta, Strahlenther Onkol, 2001).

LK-Stationen: intrapulmonal (entlang der Sekundärbronchien), bronchopulmonal (entlang des Hauptbronchus [hilär] oder in der Hauptbronchienbifurkation [interlobär]), mediastinal (subkarinal, paraösophageal, para-/prä-/retrotracheal).

Die Unterlappen drainieren ins untere Mediastinum und nach retroperitoneal über das Lig. pulmonale, der linke Oberlappen drainiert in rechte und linke mediastinale LK, alle anderen Bezirke drainieren ungekreuzt. Sind jedoch hiläre oder mediastinale LK involviert, ändert sich das Muster und das gesamte Mediastinum drainiert für alle Lokalisationen.

Erste LK-Station sind praktisch immer die hilären LK. Insgesamt allerdings 30% mit irregulärem N2-Befall (Ichinose 2001).

Befall der Supragruben

- Oberlappentumor:
 - Rechte Lunge: 30% ipsilaterale, 9% kontralaterale supraklavikuläre LK
 - Linke Lunge: 17% ipsilaterale, 2% kontralaterale supraklavikuläre LK
- Mittel- und Unterlappentumoren: < 10% Befallswahrscheinlichkeit supraklavikulär (nach Emami, Front Radiat Ther Oncol, 1994)

Weitere LK-Regionen

Wahrscheinlichkeit des Befalls von LK des Lig. pulmonale (also nach kaudal): 5 – 10%.

Beim kleinzellig undifferenzierten Karzinom bis zu 50% abdominelle LK-Metastasen.

INFO

Elektive nodale RT

Historisches Konzept – heutzutage überwiegend keine elektiv-nodale RT, sondern nur noch Involved-Node-RT nach PET-CT.

Organbefall/paraneoplastische Syndrome

- Nebennierenmetastasen in 30 – 40 % der Fälle
- 10 % paraneoplastische Syndrome (hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie mit Trommelschlägelfingern, Uhrglasnägel, Lambert-Eaton-Syndrom [generalisierte Muskelschwäche, die mit zunehmender Kontraktion/Aktivität jedoch abnimmt], Thrombozytose, Cushing-Syndrom, Schwartz-Bartter-Syndrom [SIADH = Syndrom der inadäquat [hohen] Sekretion des antidiuretischen Hormons [ADH], hypotone Hyperhydratation, Verdünnungs-Hyponatriämie, hypertoner Urin], Hyperkalzämie, Gynäkomastie])

2.2 Histologie

- Plattenepithelkarzinom (40 %)
- Adenokarzinom (30 %)
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC; 20 %),
- Großzellig-anaplastisches Karzinom (10 %)
- Karzinoid (Metastasen nur in 2 – 5 %)
- Gemischte Histologie (20 – 30 %)

Prognose: Plattenepithelkarzinom > Adenokarzinom > großzelliges Karzinom > kleinzelliges Karzinom.

2.3 Karzinomtypen

2.3.1 Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Staging

Gemäß AJCC 8., 2018.

Primärtumor

- **Tis:** Tumor in situ
- **T1:** Tumor ≤ 3 cm, Hauptbronchus frei
 - T1mi minimalinvasives Adenokarzinom
 - T1a Tumor ≤ 1 cm
 - T1b Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm
 - T1c Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm
- **T2:** Tumor > 3 cm, aber < 5 cm, oder Tumor mit mind. einem der folgenden Merkmale: involviert max. Hauptbronchus, nicht näher als

2 cm zur Carina **oder** involviert viszerale Pleura **oder** Atelektase bzw. obstruktive Entzündung bis zum Hilum, die entweder Teile oder die ganze Lunge betrifft.

- T2a: Tumor > 3 cm, aber < 4 cm
- T2b: Tumor > 4 cm, aber < 5 cm
- **T3:** Tumor > 5 cm, aber < 7 cm oder Tumor infiltriert Brustwand (inklusive Sulc. superior = Pancoast-Tumor), parietales Perikard, Pleura parietalis, Nervus phrenicus oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
- **T4:** Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, großen Gefäßen, Herz, Trachea, Ösophagus, N. laryngealis recurrens, Wirbelkörper, Carina; separate Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Lymphknoten

- **N0:** kein Befall in 10 oder mehr entnommenen LK
- **N1:** LK ipsilateral peribronchial und/oder ipsilateral hilär oder intrapulmonale Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
- **N2:** LK ipsilateral mediastinal und/oder subkarinal
- **N3:** LK kontralateral hilär, kontralateral mediastinal, ipsi- und kontralateral supraklavikulär und Scalenus-LK

Metastasen

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

- **M1a:** separate Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
- **M1b:** eine extrathorakale Metastase in einem Organ
- **M1c:** multiple extrathorakale Metastasen in einem Organ oder multiplen Organen

Klinische Stadien

Einen Überblick gibt > Tab. 2.1.

Tab. 2.1 Klinische Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Stadium	TNM	Charakteristik	5-JÜ
IA	T1 N0 N0 M0	Kleiner Primärtumor, keine LK	75–80 %
IA1	T1mi N0 M0 T1a N0 M0		75–80 %
IA2	T1b N0 M0		75–80 %
IA3	T1c N0 M0		75–80 %
IB	T2a N0 M0		55–60 %
IIA	T2b N0 M0	Kleiner Primärtumor mit hilären LK und T3 N0	45–55 %
IIB	T1a-c, T2a, b N1 M0 T3 N0 M0		35–45 %
IIIA	T1a-c, T2a, b N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0	Operables Stadium III, N2- Stadien und T3/T4 N0/1	15–40 %
IIIB	T1a-c, T2a,b N3 M0 T3, T4 N2 M0	Inoperables Stadium III, alle T4, alle N3	5–10 %
IIIC	T3, T4 N3 M0		5–10 %
IV	Jedes T, jedes N M1	Fernmetastasen	< 5 %
IVA	Jedes T, jedes N M1a, M1b		< 5 %
IVB	Jedes T, jedes N M1c		< 5 %

Therapie

Stadien I + II

Wenn internistisch operabel, dann OP, aber nur 20–25 % der Patienten in diesen Stadien sind operabel!

OP-Techniken

Primär anatomisch orientierte Verfahren:

- Lobektomie (Standard)
- Videoassistierte thorakoskopische Lobektomie (nur im Stadium I)
- Bilobektomie (zentrale Tumoren)
- Manschettenresektion (Hauptbronchusbefall)
- Pneumonektomie (Hauptbronchusbefall, wenn mehr als ein Lobus oder das Hilum involviert sind)
- Keilexzision
- Segmentresektion (bei peripheren Tumoren, gilt als onkologisch insuffizient, wird daher nur bei marginal operablen Patienten durchgeführt)

Immer **systematische mediastinale Lymphadenektomie**, um N2/3-Situation auszuschließen. Bei

präop. fraglicher LK-Situation oder zytologisch negativem Pleuraerguss (50 % falsch neg.): Video-assisted Thoracoscopy (VATS). Diese ist insbesondere im kaudalen Mediastinum sensitiver als die herkömmliche Mediastinoskopie und kann verdächtige Pleurabefunde (mit ~ 95 % Sicherheit) abklären.

Solitäre Metastasierung ist keine OP-Kontraindikation, da bei günstigem lokalem Befund immer noch 13–50 % 5-JÜ (Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014).

Bei frühem endobronchialem, röntgenologisch okkultem Karzinom gute Ergebnisse mit Kombination von externer Bestrahlung (EBRT) und endoluminaler Brachytherapie (krankheitsfreies 5-JÜ 87 %), daher in diesem Fall Brachytherapie erwägen (Saito, IJROBP, 2000). Keine pos. randomisierten Studien zur Brachytherapie, eine negative (Huber, IJROBP, 1997).

Definitive Radiotherapie

Bei N0 gleichwertige Therapieoption (evtl. sogar überlegen hinsichtlich OS) zur OP, siehe gepoolte Analyse der STARS- und ROSEL-Studien (Chang,

Lancet Oncol, 2015); **cave:** niedrige Patientenzahlen, „alte“ OP-Technik. Lokale Kontrolle 86 % mit SBRT vs. 80 % nach OP.

SBRT-Konzepte:

- Bei peripheren Tumoren: 3×18 Gy (STARS) oder 5×12 Gy (ROSEL); allerdings sind 4-D-CT und Atemgating zwingende Voraussetzungen, da PTV = GTV + 3 – 5 mm Margin
- Bei zentralen Tumoren („No fly zone“ < 2 cm zum Hilum/Bronchialbaum): 12×5 Gy oder $4 \times 12,5$ Gy (STARS) aufgrund erhöhter Gefahr von Grad 3–5 Toxizitäten (Timmerman, JCO, 2006)

INFO

Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (SBRT)

Die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung (SBRT) mit Dosen von 5×12 Gy oder 3×18 Gy ist eine kurative Therapiemöglichkeit für frühe Lungentumore ohne Nodalbefall mit lokalen Kontrollraten von ca. 90 %.

Adjuvante Radiotherapie

Die adjuvante RT im Stadium I und II kann die Lokalrezidivrate senken (Trodella, Radiother Oncol, 2002), hat aber keinen Einfluss auf das Überleben (Burdett, Cochrane Database Syst Rev, 2015). Empfohlen wird daher allgemein nur eine **postop. RT bei R1-/R2-Situation** mit 60 – 66 Gy.

Ein genereller Vorteil der RT bei N1 wurde in der ANITA-Studie nur in der Gruppe ohne ChT gezeigt (bei N2 in beiden Gruppen – mit und ohne ChT). Mit den in der ANITA-Studie eingesetzten modernen RT-Techniken scheint also die Toxizität geringer zu sein als in der klassischen PORT-Analyse (PORT, Lancet, 1998), sodass in Zukunft evtl. auch randomisiert an eine RT bei N1 gedacht werden kann.

Vor diesem Hintergrund kann, zumindest wenn keine ChT gegeben werden kann, bei N1 eine mediastinale RT erwogen werden.

Adjuvante Chemotherapie

Generell keine adjuvante ChT im Stadium IA (Pignon, JCO, 2008). Bei Risikofaktoren kann bei Patienten im Stadium IB jedoch eine adjuvante ChT empfohlen werden (NCCN Guideline 2017).

Die aktuellsten Metaanalysen zeigen aber generell einen Vorteil der adjuvanten ChT für Patienten mit operablem/lokalem begrenztem NSCLC (Burdett, Cochrane Database Syst Rev, 2015; Arriagada, Lancet, 2010).

Die wichtigsten Studien hierzu sind:

- **IALT** war die größte der adjuvanten Studien: Bei 1.867 Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien IA–IIIA Randomisierung zwischen platinbasierter ChT vs. Beobachtung. Die Auswahl des zweiten Agens (z. B. Etoposid, Vinorelbine, Vinblastin oder Vindesin) und der Einsatz der RT waren erlaubt. Nach median 56 Monaten wurde ein Überlebensbenefit von 4 % nach 5 Jahren detektiert. Ein positiver Einfluss einer RT konnte nicht festgestellt werden, was angesichts des Studiendesigns nicht erstaunt (IALT Group, NEJM, 2004).
- Die **NCIC-Studie JBR 10** (482 Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC Stadien IB und II [außer T3 N0]) randomisierte zwischen 4 Zyklen Vinorelbine/Cisplatin und Beobachtung, RT war nicht erlaubt. Absoluter Überlebensvorteil von 15 % nach 5 Jahren für ChT (Winton, NEJM, 2005).
- **CALGB Trial 9633** (344 Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium IB, Randomisierung zwischen 4 Zyklen ChT und Beobachtung). Nach 34 Monaten medianer Nachbeobachtung wurde ein absoluter Überlebensvorteil von 12 % nach 4 Jahren zugunsten der ChT beobachtet. In einem Update nach 5 Jahren medianer Nachbeobachtung war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (Strauss, JCO, 2008). Dies wird darauf zurückgeführt, dass nur IB-Tumoren zugelassen waren und die Studie als einzige nur Carboplatin verwendete.
- Die **ANITA-Studie** (randomisiert zwischen Navelbine/Cisplatin und Beobachtung bei 840 Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC in den Stadien IB, II oder IIIA). RT war erlaubt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten wurde ein absoluter Überlebensvorteil von 8,6 % nach 5 Jahren detektiert (Douillard, Lancet Oncol, 2006). Die Analyse der RT-Daten weist auch auf einen Vorteil der RT im Stadium N2 hin (s. o.).
- Eine japanische Studie mit **UFT** (Kato, NEJM, 2004) zeigte ebenfalls einen Vorteil für

Stadium IB vs. Beobachtung. Die Daten sind jedoch aufgrund der Histologien nicht vollständig übertragbar.

Die adjuvante ChT soll mit einer cisplatinbasierten Kombinations-ChT erfolgen (Pemetrexed für Adeno-Ca und Vinorelbine/Gemcitabine/Docetaxel für PEC).

Carboplatin hat keinen Überlebensvorteil gezeigt, kann aber bei Patienten mit Risikofaktoren (Hörminderung, Neuropathie) anstatt Cisplatin gegeben werden.

INFO

Auf Basis der kürzlich veröffentlichten modernen Studien mit cisplatinhaltigen Zweierkombinationen kann die adjuvante postop. ChT zumindest für die Stadien IB–IIIA als indiziert gelten. Die Indikation zur zusätzlichen RT besteht im Stadium N2 und implizit auch für N3.

Neoadjuvante Chemotherapie

Valides Therapiekonzept im Stadium IB–IIIA. Die EORTC 08012 zeigte einen 5-prozentigen Überlebensvorteil nach einer platinbasierten neoadjuvanten ChT (Gilligan, Lancet, 2007).

Auch die letzte Metaanalyse der NSCLC Collaborative Group zeigte einen Vorteil im Überleben bei Patienten im Stadium IB (NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Lancet, 2014).

Stadien IIIA + B

Ergebnisse in diesen Stadien sind generell limitiert durch die Tatsache, dass diese Patienten bis zu 80 % Mikrofernmetastasen haben.

Stadium IIIA (operabel)

Der weitaus bedeutendste prognostische Faktor ist der LK-Status!

Therapiekonzepte:

- **Allgemein OP bis N2** sinnvoll (30 % 5-JÜ gegenüber 5 % bei bulky N2, auch mit postop. RT). Oft OP und postop. RT, da insgesamt doch selten R0-resezierbar. Wenn eine N0- oder N1-Situation vorliegt, ist durchaus auch eine Resektion von T3- oder T4-Tumoren durchführbar (insbesondere Thoraxwand-Infiltrationen sind mit gutem Erfolg resektable).
- Die letzte Metaanalyse zeigte, dass Patienten in einem operablen Stadium III von einer

neoadjuvanten Chemotherapie profitieren können (s. o.).

• Die neoadjuvante Radiochemotherapie

(50,4 Gy + 10,8 Gy Boost, parallel Carbo/Paclitaxel) kann die R0-Raten erhöhen (Suntharalingam, IJROPB, 2012).

• Die postoperative RT ist empfohlen (Subgruppenanalyse der ANITA-Studie; Douillard, IJROPB, 2008) bei:

- **pN1 ohne Möglichkeit der adjuvanten Chemotherapie** (cave: bei pN1 mit ChT hat die postop. RT vermutlich einen negativen Einfluss auf das OS!)

- **pN2–3**, insbesondere bei bulky N2

– Inkompletter Resektion

• Die adjuvante ChT sollte bei positivem Lymphknotenstatus und im T3 Stadium angeboten werden (IALT, ANITA).

Stadium IIIB (bis auf Ausnahmen inoperabel)

Häufigeres Stadium III. Konventionelle RT unbefriedigend, daher hier wesentliche Forschungsanstrengungen. Spezifische Ansätze s. u.

Im **Stadium IIIB** konkurrieren prinzipiell **6 Strategien**, da die Ergebnisse mit RT allein unbefriedigend sind und die alleinige ChT zu keinen lang anhaltenden Remissionen führt:

• Induktions-ChT + OP vs. Induktions-

RChT + OP: Die Induktions-RChT scheint der Induktions-ChT nur hinsichtlich R0-Rate überlegen zu sein, nicht jedoch OS (Thomas, Lancet Oncol, 2008; Pless, Lancet Oncol, 2016).

• Induktions-ChT + OP vs. RChT:

vergleichbare Ergebnisse in der Phase-III-ESPATUE zwischen Induktions-ChT (Cisplatin/Paclitaxel) und OP oder alleiniger RChT (45 Gy, 2 × 1,5 Gy/d und Cisplatin/Vinorelbine; Eberhardt, JCO, 2015).

• Simultane vs. sequenzielle RChT:

deutlicher Vorteil hinsichtlich Lokalrezidivrate (–6 %) und OS (+6 %) nach simultaner Therapie (RTOG 94-10 [Curran, JCN, 2011; Auperin, JCO, 2010]).

• RChT vs. RT:

RChT verbessert die lokale Kontrolle und das Überleben: In der EORTC-Studie 08844 (Schaake-Koning, NEJM, 1992) wurden 55 Gy allein (10 × 3 Gy – 3 Wo. Split – 10 × 2,5 Gy) vs. simultan Cisplatin untersucht (6 mg/m²/d oder 30 mg/m²/Wo. bis zu Gesamtdosis von 120 mg/m²). 3-JÜ 2 % (RT) vs. 13 % (weekly)

Cisplatin) vs. 16 % (daily Cisplatin). Ähnliche Ergebnisse bei einer kleineren Studie mit besserer RT (hyperfraktioniert bis 69,9 Gy), die ebenfalls einen Vorteil der zusätzlichen ChT zeigte (Jericic, JCO, 1996).

- **Induktions-CT + RChT vs RChT:** kein Benefit von Induktions-CT (Vokes, JCO, 2007).
- **RChT + konsolidierende ChT:** Die initial positiven Ergebnisse konnten in neueren Studien nicht bestätigt werden (Hanna, JCO, 2008; Ahn, JCO, 2015).
- **Dosisescalation:** Die 60 Gy, die auf der Basis von RTOG 7301 lange Zeit den Standard in der RT des Lungenkarzinoms bildeten, wurde in der RTOG 0617 infrage gestellt (60 vs. 74 Gy). Hierbei zeigte sich jedoch ein signifikanter Nachteil hinsichtlich OS (20 vs. 29 Mon. OS; Bradley, Lancet Oncol, 2015) und Lebensqualität (Movsas, JAMA Oncol, 2016) bei höherer Dosis. **Aber:** In der multivariaten Analyse wurde das schlechtere Überleben in der Gruppe mit Dosisescalation mit einer erhöhten Kardiotoxizität erklärt, eine IMRT führte zu einer Reduktion der Toxizität (Chun, JCO, 2017).
- **Hyperfraktionierte Dosisescalation:** 2 Metaanalysen zeigen moderat bessere Ergebnisse der hyperfraktionierten RT, jedoch mit erhöhten Toxizitätsraten (v.a. Ösophagus; Mauguen, JCO, 2012)
- **Akzelerierte/hyperfraktionierte Bestrahlung:**
 - **CHART** (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy): 54 Gy in 12 d, 3 × 1,5 Gy/d mit 6 h Abstand, 42 Gy am Mediastinum, 30 % 2-JÜ, besser als 60 Gy konventionell (20 % 2-JÜ; Saunders, Lancet, 1997; Saunders, Radiother Oncol, 1999).

CAVE

In CHART hoher Prozentsatz an Plattenepithelkarzinomen (geringe Metastasenfrequenz; der Unterschied manifestierte sich auch hauptsächlich für Plattenepithelkarzinome) und niedrigen Stadien (hauptsächlich I-IIIA), daher nicht direkt mit RChT bzw. neoadjuvanter ChT + RT zu vergleichen. Zwei weitere randomisierte Studien waren zu klein und eine nur auf Palliation ausgerichtet, daher sind deren neg. Ergebnisse irrelevant (Ball Radioth Oncol, 1999; Nestle, IJROBP, 2000).

- **CHARTWEL** (ARO 97-01): Phase III, Randomisierung zwischen 60 Gy hyperfraktioniert (3 × 1,5 Gy/d über 2,5 Wo.) vs. 66 Gy

konventionell über 6,5 Wo. (beide Arme ohne ChT). Ergebnis: höhere Toxizität im akzelerierten Arm bei identischen Überlebensdaten (31 % vs. 29 %), sodass dieser Ansatz offenbar keinen Vorteil bringt (Baumann, Radiother Oncol, 2011).

- **Protonentherapie:** keine prospektiven, randomisierte Studien. Frühe Ergebnisse einer einarmigen Studie (60 Gy Protonen + Carboplatin/Paclitaxel) zeigen ein medianes Überleben von 26,5 Mon. und ein 5-JÜ von 29 % bei akzeptabler Toxizität (Chang, JAMA, 2017).
- **Erhaltungstherapie nach RChT:** deutlicher Vorteil einer Erhaltungstherapie nach RChT mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab (Imfinzi®) in einer prospektiven Phase-III-Studie (PACIFIC)-PFS 23,2 vs 14,6 Mon. mit Placebo ($p < 0,001$; Antonia, NEJM, 2017). (Vermutlich Zulassung in Deutschland Mitte/Ende 2018.)

F A Z I T

Die simultane RChT scheint einen Überlebensvorteil gegenüber der sequenziellen RChT zu bringen. Die höhere Toxizität kann mit der Anwendung einer IMRT-Technik reduziert werden.

Ansonsten: Induktions-ChT (mit Cisplatin) und darauffolgend RT mit 60–65 Gy auf Primärtumor + pos. LK. Die alleinige ChT ohne RT ist unzureichend.

Stadium IV

Generelle Orientierungshilfe: ASCO Clinical Practice Guidelines, 2017.

Generell ist bei Patienten im Stadium IV die Kombinationssystemtherapie indiziert:

- **Platinhaltige Kombinations-ChT:** verlängert das Überleben im ersten Jahr von 20 % auf 29 %; erhöht die Lebensqualität gegenüber Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit einem nicht-PEC (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008 [JCO, 2008]). Kombinations-ChT ist auch einer Platinmonotherapie überlegen (z.B. Wozniak [SWOG], JCO, 1998). Daher betrachtet man gegenwärtig Cisplatin/Etoposid als Standard bei gutem AZ.
- **Therapie früh beginnen**, nicht mehr als 8 Zyklen durchführen, da kein zusätzlicher Benefit (ASCO Guidelines), ggf. zusätzlich palliative RT.

KAPITEL

23

Frank A. Giordano

ZNS-Tumoren

23.1 Allgemeines

Altersgipfel: 1. sowie 6.–7. Dekade. **Inzidenz:** $10/10^5$, bei Erwachsenen 1 % aller Tumoren, bei Kindern 20 % aller Tumoren (zweithäufigste nach Leukämien, meist infratentoriell). Glioblastome und Meningeome sind die häufigsten primären Hirntumoren, Metastasen sind die häufigsten sekundären Hirntumoren.

Ätiologie allgemein:

- Keine Korrelation von Inzidenz jeglicher primärer Hirntumoren und Handynutzung (Little, BMJ, 2012).
- Es besteht eine inverse Korrelation zwischen Allergien und Gliomen (Linos, JNCI, 2007).
- Deutlicher Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung im Kindesalter.
- Überzufällig häufig wird CMV in Glioblastomen nachgewiesen (kein onkogenes Virus, vermutlich eher Konsequenz der Immunsuppression).

Prognose: Je nach Tumorentität wird die Prognose von multiplen Faktoren beeinflusst. Es empfiehlt sich die Verwendung von **Scoring-Tools** wie z.B. <http://brainmetgpa.com> für Gehirnmetastasen oder [www.eortc.be/tools/gbmcalculator](http://eortc.be/tools/gbmcalculator) für Glioblastome.

23.2 Klassifikation

Klassifikation nach WHO (Louis, Acta Neuropathol, 2016) mit Grading in vier Stufen (I–IV):

- Meningeome
- Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren (z. B. diffuses und anaplastisches Astrozytom, Glioblastom mit und ohne IDH-Mutation, Oligodendrogliom)
- Andere Gliome (z. B. Chordoides Gliom des 3. Ventrikels)
- Andere astrozytäre Tumoren (z. B. pilozytisches Astrozytom, PXA)

- Ependymale Tumoren
- Plexustumoren (z. B. Plexuspapillom, -karzinom)
- Lymphome
- Epiphysentumoren (Pineozytom, -blastom)
- Keimzelltumoren (z. B. Germinom, Dottersackkarzinom, Chorionkarzinom)
- Embryonale Tumoren (z. B. Medulloblastom, Neuroblastom)
- Tumoren der kranialen und paraspinalen Nerven (z. B. Schwannom, Neurofibrom, Nervenscheidenkarzinom)
- Tumoren der Sellaregion (z. B. Kraniopharyngeom)
- Neuronale und neuronal-gliale Tumoren (z. B. Gangliozytom, Gangliogliom)
- Mesenchymale Tumoren (z. b. Hämangioperizytom, Hämangioblastom, Sarkome, Chordome)
- Melanozytische Tumoren (z. B. meningeales Melanom, meningeale Melanozytose)
- Histiozytische Tumoren (z. B. Langerhans-Zell-Histiozytose)
- Metastasen

23.3 Meningeome

23.3.1 Allgemeines

Inzidenz: $6/10^5$, machen 20 % der primären intrakraniellen Tumoren aus. 8 % sind maligne. Männer: Frauen ca. 1 : 2, maligne (höhergradige) Meningeome sind jedoch häufiger bei Männern als bei Frauen. Multiple Meningeome werden bei 2 % der Patienten beobachtet (zu 90 % Frauen).

Ätiologie: meist idiopathisch, selten mit Neurofibromatose Typ 2 vergesellschaftet. Fast alle Meningeome haben Östrogenrezeptoren, 50 % auch Progesteronrezeptoren. Vielleicht daher oft rasches, symptomatisches Wachstum während der Schwangerschaft (wird kontrovers diskutiert). Weder für Chemotherapie noch für Antiprogesterontherapie ist allerdings ein Benefit nachgewiesen.

Symptome: bei ca. 40 % der Patienten initial Anfälle (v. a. bei Konvexitätsmeningeomen). Bei Schädelbasismeningeomen Symptome je nach Lokalisation (Optikusschädigung, Augenmuskellähmungen etc.).

23.3.2 Therapie

Benigne Meningeome (WHO Grad I)

Mehr als 50 % der Tumoren sind an der Schädelbasis lokalisiert. Bei kompletter Resektion inklusive Dura und hyperostotischem Knochen werden 90 % Tumorkontrolle erreicht, daher keine Indikation zur RT (McCutcheon, J Neurooncol, 1996; Mirimanoff, J Neurosurg, 1985), auch wenn in manchen Serien Rezidivraten bis zu 20 % nach 15 Jahren berichtet werden. Komplette Entfernung mit mikrochirurgischen Mitteln auch in der mittleren Schädelgrube möglich, ohne Folgen nicht möglich im Sinus cavernosus und in den hinteren $\frac{2}{3}$ des Sinus sagittalis (dort keine Ligation möglich). Komplikationen bei mikrochirurgischem Vorgehen (Grumme, 1995): Letalität meist < 2–5 %, bei suprasellären und Clivustumoren jedoch höher (Letalität dann 6,1 %, hier Nachblutungen bei 8,2 % der Patienten, neurologische Verschlechterung bei 10,2 %). Neuere Daten weisen auch auf eine hohe Inzidenz (40 %) postoperativer Kognitionsstörungen hin (Van der Vossen, J Rehabil Med, 2014).

Postoperative Radiotherapie

Aktuelle Leitlinie (EANO/Goldbrunner 2016):

- Asymptomatische WHO-Grad-I-Meningeome können verlaufskontrolliert werden.
- Die Operation ist die Therapie der Wahl bei symptomatischen WHO-Grad-I-Meningeomen.
- Bei lokaler oder funktioneller Inoperabilität sowie bei inkompletter Resektion sollte eine fraktionierte Bestrahlung oder eine Radiochirurgie erwogen werden.
- Empfohlenes Nachsorgeintervall: jährlich, nach 5 J. alle 2 J.

Der Benefit gegenüber alleiniger OP bei subtotaler Resektion wurde in zahlreichen retrospektiven Studien nachgewiesen (Barbaro, Neurosurg, 1987; Condra, IJROBP, 1997; Soyuer, Radiother Oncol, 2004). Lange Nachbeobachtungszeiten sind nötig, da die

Volumenverdopplungszeit im Mittel 8 Jahre beträgt (Jung, Neurosurgery, 2000).

R + -Situation ohne postop. RT: 30–60 % (teils sogar 80 %) Rezidive innerhalb von 5 Jahren (vs. 7 % nach 5 J., 32 % nach 15 J. bei primärer R0-Resektion). Medianes krankheitsfreies Überleben beträgt ca. 4 Jahre (Soyuer, Radiother Oncol, 2004).

OP + SRS Dosis üblicherweise 14–16 Gy auf die tumorumschließende (50 %-)Isodose. Rezidivraten nach OP + SRS ca. 10 % (dos Santos, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011). Mögliche Risikoreduktion der OP durch Kombination von geplanter R + -Operation und anschließender SRS (Jung, Neurosurgery, 2000).

OP + FSRT (50–54 Gy): Reduktion des Rezidivrisikos bei R + auf < 10 %, Toxizitätsraten < 3 %, 5-JÜ ca. 90 % (Soldà, Radiother Oncol, 2013). Aber: Wie oben bereits angedeutet existieren nur retrospektive Daten, keine randomisierten Studien. Dabei scheint bei R + -Resektion die sofortige RT äquivalent zur RT erst bei Progress zu sein.

Zielvolumen: Bei Gammaknife-basierter SRS gilt GTV = PTV. Bei FSRT mit präziser Fixierung des Patienten reichen 2 mm Sicherheitsabstand zum Hirnparenchym aus, bei Fixierung mit geringerer Präzision sollten 3–5 mm gewählt werden.

Häufig wird eine Ausbreitung entlang der Dura beobachtet (sog. Dural Tail). Die Relevanz dieses Phänomens wird kontrovers diskutiert, da es sich vermutlich um hypervaskularisierte Meningen handelt, in denen sich nur selten Meningeomzellen finden und ein Vorteil des Einschlusses dieser Region in das Zielvolumen bisher nicht eindeutig nachgewiesen wurde (DiBiase, IJROBP, 2004; Bulthuis, Surg Neurol Int, 2014). In aktuell laufenden Studien (z. B. RTOG 0539) wird der Dural Tail ausdrücklich nicht zum GTV gezählt, wenn aber keine wesentliche Morbiditätserhöhung zu erwarten ist, kann der Dural Tail eingeschlossen werden.

Insbesondere bei Schädelbasismeningeomen sollte der Sicherheitsabstand nach kaudal (v. a. im Bereich der Neuroforamina) ebenfalls mit mindestens 10 mm großzügig gewählt werden, da oft eine Infiltration und ein Durchbrechen der Schädelbasis entlang nervaler Strukturen beobachtet wird. Die fettunterdrückte MRT bringt hier Vorteile für die Definition des Zielvolumens.

Die EORTC 26021-Studie wurde 2012 aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet. Somit

existieren bis heute keine prospektiven Daten welche Technik hinsichtlich des Outcomes überlegen ist (SRS vs. FSRT).

Primäre Radiotherapie bei inoperablen WHO-Grad-I-Meningeomen

SRS: bis 3 cm Größe tolerable Nebenwirkungen, 90% mehrjährige Kontrolle; bei Tumogröße > 3 cm können die Nebenwirkungen ggf. zu hoch sein (Pollock, IJROBP, 2003; Flickinger, IJROBP, 2003).

Multisession-SRS: meist 5×5 Gy, Option bei größeren inoperablen Tumoren oder perioptischer Lokalisation (Nguyen, World Neurosurg. 2014; Adler, Neurosurgery, 2008).

FSRT meist mit Dosen um 57,6 Gy in ED von 1,8 Gy, Dosis sollte in jedem Fall > 52 Gy sein (Goldsmit, J Neurosurg, 1994):

- 80% lokale Kontrolle nach 10 Jahren (Condra, IJROBP, 1997)
- Lokale Kontrolle nach median 3 J. und 6,5 J. 100%, progressionsfreies Überleben nach 5 und 10 J. > 95%. Volumenreduktion um > 50% bei 14% (Debus, JCO, 2001). Bei 1,6% klinisch signifikante Nebenwirkungen (Literatur: 3,6% bis max. 12%, Goldsmith, 1994; Miralbell, 1992]).

Maligne Meningeome (WHO Grad II und III)

Rezidivraten ca. 40–50% bei Grad II und bis zu 80% bei Grad III auch nach Komplettresektion (Jäskelänen, Surg Neurol, 1986). Trotzdem wird die postoperative RT bei Komplettresektion kontrovers diskutiert, da prospektive Daten fehlen. Aktuell rekrutiert die ROAM/EORTC 1308-Studie (postoperative RT bis 60 Gy mit 2 Gy ED vs. Beobachtung; Jenkinson, Trials, 2015).

Bei der Wahl der RT-Technik sollte FSRT einer SRS bevorzugt werden (gleiche Ergebnisse vermutlich nur bei kleinen Tumorresten). Wie bei malignen Gliomen sollte mit 2–3 cm Sicherheitssaum bestrahlt werden. Die Dosis sollte analog zum Vorgehen in der aktuell laufenden RTOG 0539-Studie bei mindestens 54 Gy (komplett resezierte WHO Grad II) bzw. 60 Gy (WHO Grad III, inkomplett resezierte oder rezidierte WHO Grad II) liegen.

Aktuelle Leitlinie (EANO/Goldbrunner, Lancet Oncol, 2016):

- Die Operation ist die Therapie der Wahl bei WHO-Grad-II- und -Grad-III-Meningeomen.
- Bei inkompletter Resektion von WHO-Grad-II-Meningeomen soll eine fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden.
- Nach Resektion (komplett oder inkomplett) von WHO-Grad-III-Meningeomen soll eine adjuvante fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden.
- Empfohlene Nachsorgeintervalle: Grad II: halbjährlich, nach 5 J. jährlich. Grad III: 3–6 Mon. (unbegrenzt)

Hormontherapie/ChT

Keine Indikation in der Erstlinie. Schwache Datenlage für WHO-Grad-II-Meningeome, einzig kleinere Fallserien mit Bevacizumab und Trabectidin (Preusser, Cancer, 2012; Lou, J Neurooncol, 2012). Keine Daten zu Grad-III-Meningeomen.

Die Wirksamkeit einer systemischen Therapie mit Trabectidin bei Grad-II- und -III-Rezidiven wird aktuell in einer randomisierten Phase-II-Studie (EORTC 1320, NCT02234050) untersucht.

23.4 Gliome

23.4.1 Allgemeines

Einteilung nach neuer WHO-Klassifikation: Molekulare Marker (z. B. IDH1, 1p/19q, TERT) sind nun stärker gewichtet als klassische histologische Charakteristika (Louis, Acta Neuropathol, 2016).

C A V E

Die neue WHO-Klassifikation vermeidet die Einteilung in Low- und High-grade-Gliome. Vielmehr ist die Kombination aus histologischer Einordnung, WHO Gradierung und molekularen Markern („integrierte Diagnose“) entscheidend. So ist beispielsweise das Vorliegen einer 1p/19q-Kodelletion ein Hinweis auf eine oligodendrogliale Komponente.

Stärkster prognostischer Faktor ist vermutl. die IDH1-Mutation (medianes Überleben mutiert vs. Wildtyp bei Grad II: 12 vs. 5 J., bei Grad III: 6,5 vs. 1,5 J., bei Grad IV 2 vs. 1 J.; Sanson, JCO, 2009).

Symptome: 50 % Kopfschmerzen, 50 % Anfälle (partiell/generalisiert), 20 % neurologische Ausfälle. Selten kognitive Veränderungen, hier aber v. a. Gefahr der Fehldiagnose bei älteren Patienten (Überschneidung der Symptome bei Demenz).

23.4.2 Therapie

Grad-I-Gliome

Beispiele: pilozytische Astrozytome, subependymale Riesenzellastrozytom (sehr selten).

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation liegt vermutlich unter 1 % (Dirks, Neurosurgery, 1994).

Gegenwärtig gilt:

- OP in kurativer Intention (auch beim Rezidiv); bei kompletter Entfernung keine adj. Therapie
- Primäre RT nur bei inoperablen Tumoren oder bei progredienter, symptomatischer Erkrankung (v. a. bei ausgedehntem Resttumor zu erwarten)

RT: Dosis 54 Gy bei 1,8 Gy ED. Da in fast 90 % eine langfristige Stabilität erzielt werden kann (selbst bei R+ beträgt die 10-JÜ 70–80 %), muss besonders auf Langzeit-Toxizitäten geachtet werden (je nach Lokalisation, z. B. Endokrinopathien bei Bezug zum Hypothalamus/Hypophyse, Neurokognition bei Bezug zum Hippocampus etc.).

Aktuelle Leitlinie (S2k, DGN 2015): Die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54 Gy) soll nur bei fehlenden chirurgischen Optionen erwogen werden.

Grad-II-Gliome

Beispiele: diffuse Astrozytome (IDH1-mutiert und 1p/19q intakt), Oligodendroglione Grad II (IDH1-mutiert und 1p/19q kodeletiert), pleomorphe Xanthoastrozytome (BRAF V600E mutiert).

Insgesamt malignisieren 70–80 % der Grad-II-Astrozytome und 40 % der Oligodendroglione. Der Einfluss der ChT und der RT auf die Konversion ist unklar.

Gegenwärtig gilt:

- OP wichtigste Komponente des kurativen Konzepts
- Wichtigste Risikofaktoren:
 - Alter ≥ 40 J.

- Fehlende 1p/19q-Kodeletion/astrozytäre Histologie
- Inkomplette Resektion
- (Hoch) Symptomatischer oder großer präoperativer Tumor (≥ 5 cm)
- MIB-1 > 3 %

- Weglassen/Verzögern der adju. Therapie (bei engmaschiger Kontrolle) bei niedrigerem Risiko gerechtfertigt (z. B. bei Patienten < 40 J. ohne RF)
- Ansonsten adj. Therapie indiziert (v. a. bei hohem Rezidivrisiko, z. B. bei Patienten < 40 J. und inkompletter Resektion oder Patienten ≥ 40 J. und einem weiterem RF).

Therapieschema: Nach OP sequenzielle Kombination (RT → CT oder CT → RT). V. a. bei oligodendroglialer Komponente (1p/19q-Kodeletion) kann die Vorschaltung der CT sinnvoll sein. Bei inoperablen oder grenzwertig operablen Tumoren ist die primäre Chemotherapie zur Tumorverkleinerung möglich.

RT: Dosis klassischerweise 50–54 Gy (1,8 Gy ED). RT-Feld analog RTOG 9802: CTV = präoperative Hyperintensität in T2-gewichteter MRT + 2 cm (niedergradige Gliome nehmen meist kein KM auf). RT verbessert nur PFS (von 3,7 auf 5,4 J.), nicht OS (ca. 7 J.; van den Bent MJ, Lancet, 2005). Eine Dosisescalation auf 59,4 bzw. 64,8 Gy war in randomisierten Studien nicht von Nutzen (Karim, IJROBP, 1996; Shaw, JCO, 2002).

Chemotherapie: deutliche Verbesserung des OS von 8 auf 13 J.(!) durch adj. Chemotherapie mit 6 Zyklen Procarbazine, CCNU (=Lomustin) und Vincristin (PCV; Buckner, N Engl J Med, 2016). Bei Vorliegen einer oligodendroglialen Komponente (bzw. 1p/19q-Kodeletion) scheint der Benefit noch größer zu sein. Alternativ zu PCV ist die dosisdichte Therapie mit 12 Zyklen Temozolomid (75 mg/m²/d für 21 d, dann 7 d Pause) möglich (Baumert, Lancet Oncol, 2016).

Aktuelle Leitlinie

- (S2k, DGN 2015):
- Biotisch/operativ gesicherte diffuse, kleinere, nicht komprimierend wachsende WHO-Grad-II-Gliome, die klinisch bis auf epileptische Anfälle asymptomatisch und bildgebend stabil sind, können insbesondere bei jüngeren Patienten (< 40 J.) beobachtet werden.
 - Sollte bei oligodendroglialen Tumoren des WHO-Grads II eine über operative Maßnahmen hinausgehende Therapie indiziert sein, so sind

alkylierende Chemotherapie, am ehesten Temozolomid, und Strahlentherapie als ähnlich wirksam einzuschätzen

Grad-III- und -IV-Gliome

Beispiele: Grad III: anaplastische Astrozytome (IDH1-mutiert oder IDH1-Wildtyp, 1p/19q intakt), anaplastische Oligodendroglome (IDH1-mutiert und 1p/19q kodeltiert). Grad VI: Glioblastom (primäres GB: IDH1-Wildtyp, sekundäres GB: IDH1-mutiert, ca. 5 %), Gliosarkom (sehr selten, histologische Variante des Glioblastoms).

CAVE

Grad III ist nicht mehr automatisch „high grade“ (s.o., dieser Begriff wird von der WHO vermieden). IDH1-mutierte Grad-III-Oligodendroglome haben vermutlich eine bessere Prognose als Grad-II-Astrozytome mit IDH1-Wildtyp.

Gegenwärtig gilt:

- Immer OP mit maximalem Resektionsausmaß hinsichtlich des Erhalts neurologischer Funktionen anstreben (Maximum Safe Resection); hierdurch auch Erhalt suffizienter Mengen an Gewebe zur verlässlichen Ermittlung der molekularen Prognosefaktoren
- Wichtigste allgemeine prognostische Faktoren
 - Alter
 - Allgemeinzustand (KPS)
 - Resektionsausmaß (OP vs. Biopsie)
- Molekulare prognostische und prädiktive Faktoren:
 - IDH1/IDH2-Mutation
 - 1p/19q-Kodeltion (oligodendrogliale Differenzierung)
 - Methylierung des MGMT-Promoters (hypermethyliert oder nicht methyliert) als prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf die Chemotherapie
- Die adjuvante Therapie ist immer indiziert:
 - Adjuvante Radiochemotherapie gefolgt von
 - Erhaltungskchemotherapy
 - Elektrische Wechselfelder (aktuell noch kontrovers diskutiert)

Therapieschema: nach OP 3–5 Wo. Pause, danach adjuvante kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von Erhaltungskchemotherapy.

RT:

- Es gibt bis heute keine optimierten Fraktionierungsschemata für Grad-III-Gliome. Gängiges Schema: Gesamtdosis 59,4 Gy in 33 Fraktionen (1,8 Gy/Fraktion; CATNON, van den Bent, ASCO, 2017).
- Bei Grad-IV-Gliomen (Glioblastom/Gliosarkom) ist die in vielen Phase-III-Studien gefestigte Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen (2 Gy/Fraktion) anzuwenden (Stupp, NEJM, 2005). Zielvolumenkonzept nach RTOG: zunächst 46 Gy auf Ödemzone (T2-FLAIR) plus 2 cm (muss immer die Tumorrhöhle einschließen; wenn kein T2-Signal sichtbar ist: Tumorrhöhle + 2,5 cm). Danach 14 Gy Boost auf T1-KM-aufnehmenden Läsionen + 2 cm (wenn keine T1-Läsion sichtbar ist: Tumorrhöhle + 2 cm). Nach EORTC: GTV = Resektionshöhle + T1-KM-anreichernde Läsionen, CTV = GTV + 1,5–2 cm, PTV = CTV + 0,5–0,7 mm.

Eine Serienbiopsie-Studie ergab eine Tumorzellausbreitung bis ins Ödem (T2-hyperintense Zone im MRT; Kelly, Mayo Clin Proc, 1987), daher wird das Ödem immer eingeschlossen. Allerdings finden sich nach OP und RT > 80 % der Rezidive innerhalb von 2 cm um das Tumorbett (KM-Aufnahme im CT; Petrecca, J Neurooncol, 2013). Für die RT existiert eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung (Walker, IJROBP, 1979), allerdings beobachtete man auch bei höheren Dosen (selbst bei 90 Gy) hauptsächlich lokale Rezidive (Chan, JCO, 2002), wobei hier mit noch unbekannter Inzidenz vermehrt posttherapeutische Schrankenstörungen auftreten („Pseudoprogress“), die fälschlicherweise als Rezidiv gewertet wurden. Es wurden bereits diverse Boostkonzepte geprüft, ein Nutzen konnte allerdings bisher nicht gezeigt werden (Souhami, IJROBP, 2004; Selker, Neurosurgery, 2002).

Ein Vorteil hyperfraktionierter Konzepte ist bisher ebenfalls nicht nachgewiesen (Khan, Cochrane Syst Rev, 2016).

Chemotherapie:

- Während der RT: täglich (auch am Wochenende) Temozolomid 75 mg/m²KOF/d (Stupp, NEJM, 2005). Neue Daten zu anaplastischen Grad-III-Gliomen mit intaktem 1p/19q-Status (CATNON-Studie) zeigen ebenfalls einen deutlichen Vorteil

(PFS steigt von 19 auf 43 Mon.) der kombinierten Radiochemotherapie (van den Bent, ASCO, 2017).

- Nach der RT: 4 Wo. Pause, danach Beginn der Erhaltungsc-ChT mit Temozolomid: 150 mg/m²/d (ein Zyklus: 5 d ChT, 23 d Pause). Bei guter Verträglichkeit: Steigerung auf 200 mg/m²/d ab dem 2. Zyklus möglich. Die Gesamtzahl der Zyklen sollte 6 nicht überschreiten.

Tumortherapiefelder: Schnell wechselnde (200 kHz) elektrische Felder, die über auf die (rasierte) Kopfhaut aufgeklebte Arrays appliziert werden, sollen die Zellteilung unterbrechen. Neue Daten aus einer multizentrischen Phase-III-Studie zeigen dadurch eine signifikante Verbesserung des OS von 16 auf 21 Monate (Stupp, 2017). Sie wird allerdings aktuell kontrovers diskutiert, denn es wurde gegen eine Gruppe ohne Sham-Device (also gleiches Gerät ohne Funktion) geprüft.

Supportivtherapie: Jede symptomatische Epilepsie muss behandelt werden. Antiödematóse Therapie mit Dexamethason 4–20 mg/d, aber keine generell prophylaktische Gabe von Dexamethason oder Antiepileptika. Bei symptomatischen Radionekrosen kann die Gabe von Bevacizumab (zwei Zyklen 7,5 mg/kg alle 3 Wo.) erwogen werden (Levin, IJROBP, 2014). Bei symptomatischer Epilepsie gilt weiterhin die Indikation zur dauerhaften antikonvulsiven Therapie (**cave:** Fahrverbot).

Sonderfälle:

- Kinder: prinzipiell immer Studieneinschluss, ansonsten Therapie analog „deutscher“ HIT-GBM-C-Studie mit RCT und Erhaltungskemotherapy (Cisplatin, Etoposid und Vincristin bzw. Ifosfamid); hierdurch dramatische Verbesserung des 5-JÜ auf 63 % (historische Kontrolle 17 %, Wolff, Cancer, 2010)
- Der geriatrische Patient:
 - ≥ 65 J. und guter AZ (KI ≥ 70 %): hypofraktionierte RChT nach NCIC (Perry, ASCO, 2017): EBRT bis 40,05 Gy in 15 Fraktionen und parallel Temozolomid 75 mg/m²KOF/d; danach Erhaltungs-ChT wie oben beschrieben.
 - ≥ 65 J. und schlechter AZ (KI < 70 %): hypofraktionierte Behandlung nach IAEA-Protokoll (Roa, JCO, 2015): Gesamtdosis 25 Gy in 5 Gy Einzeldosis. Alternative falls der MGMT-Promoter methyliert ist: alleinige ChT mit

Temozolomid dosisdicht nach NOA-08 („Methvsalem-Studie“): 100 mg/m²/d für 1 Wo., dann 1 Wo. Pause (Wick, Lancet Oncol, 2012).

- Das Glioblastom-Rezidiv:
 - Es existiert kein genereller Standard beim Glioblastom-Rezidiv. Generell sollte daher angestrebt werden, den Patienten die Teilnahme in klinischen Studien anzubieten.
- Rezidiv-OP:** Sofern technisch machbar ist die OP die vermutlich beste Option, jedoch läuft aktuell eine randomisierte Phase-II-Studie („RESURGE“), die eine Rezidiv-OP gegen andere Alternativen testet (NCT02394626). Intraoperativ können Wafer eingebracht werden (BCNU-imprägnierte biodegradierbare Implantate), die das Überleben gegenüber Placebo verlängern (Brem, Lancet, 1995). Wafer haben jedoch keinen Vorteil gegenüber systemischer Chemotherapie bei gleichzeitig hoher Nebenwirkungsrate (Westphal, Neuro Oncol, 2003).
- Rezidivbestrahlung:** Bei kleinem Rezidiv verlängert ein Einzeit-Boost (SRS) das mediane Überleben um weitere 9–10 Mon. (Combs, Cancer, 2005), ebenso wie eine hypofraktionierte RT (Sheperd, IJROBP, 1997; Combs, JCO, 2005), wobei die maximale Verträglichkeit je nach Größe des Rezidivs bei 13–20 Gy (Einzeit) und 40 Gy (hypofraktioniert 5 Gy ED) liegen dürfte. Bei 13 Gy Einzeit muss mit bis zu 22 % Nekrosen (je nach Behandlungsvolumen) gerechnet werden, die unter Bevacizumab jedoch meist unproblematisch verlaufen.
- Die Zielvolumina in der Rezidisituation sind noch nicht einheitlich vorgegeben. Aktuell untersucht die deutsche GLIAA-Studie die Re-Bestrahlung mit GTV-Definition nach FET-PET gegenüber der Re-Bestrahlung mit GTV-Definition nach MRT mit KM (Oehlke, Cancer, 2016).
- Chemotherapie:** Als Therapeutikum beim Rezidiv kann CCNU (Lomustin) mono versucht werden. Eine Kombination von CCNU mit Bevacizumab ergab keine Vorteile (Wick, ASCO, 2016). Alternativ existieren schwache Phase-II-Daten zu Irinotecan + Bevacizumab, das mediane OS lag hier bei ca. 10 Mon. (Vredenburgh, JCO, 2007).

Aktuelle Leitlinie (S2k, DGN 2015):

- **Grad III:**

- Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumormregion (**cave:** Neue Daten zeigen den Vorteil der kombinierten Therapie.).
- Anaplastische Oligoastrozytome werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendroglomien des WHO-Grads III behandelt.

- **Grad IV:**

- Standardtherapie des Glioblastoms sind weitestmögliche Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumormregion und der begleitenden sowie erhaltenen (adj.) Chemotherapie mit Temozolomid mit 6 Zyklen.
- Bei älteren Patienten mit Tumoren mit MGMT-Promoter-Methylierung sollten mit Temozolomid allein oder ggf. mit Temozolomid plus Strahlentherapie behandelt werden. (**cave:** Neuere Daten zeigen den Vorteil der kombinierten Therapie auch bei geriatrischen Patienten.)
- Im Rezidiv ist keine Standardtherapie definiert.

Optikusgliome

Besonders bei Morbus von Recklinghausen. Sind histologisch gewöhnlich pilozytische Gliome (Grad I). Die Therapie sollte altersabhängig erfolgen, wobei allerdings bei raschem zunehmendem Visusverlust zunächst die schonende/wenig radikale OP sinnvoll sein kann (bei radikaler OP droht kompletter Visusverlust).

RT:

- **Kinder < 5 J.:** prinzipiell zunächst ChT zur Verzögerung der RT, z. B. Carboplatin/Vincristin, hier gutes Ansprechen v. a. bei Kindern < 5 J. (3-Jahres-PFS 75 %; Packer, J Neurosurg, 1997)
- **Kinder > 5 J.:**
 - Primäre RT möglich. Dosis 54 Gy, ED 1,6–1,8 Gy, hier Tumorkontrolle bis zu 100 % erreichbar bei 80 % Visuserhalt (Tao, IJROBP, 1997).
 - **Cave 1:** Radiografisches Tumoransprechen wird gewöhnlich sehr spät beobachtet (im Median 5–6 J. post RT).

- **Cave 2:** höchste Rate an Spättoxizitäten der RT (kognitive und endokrine NW) in dieser Patientengruppe zu erwarten.

Hirnstammgliome

Inzidenzpeak bei Kindern (5–9 J.). Meistens WHO-Grad I/II, selten WHO-Grad III/IV (z. B. diffuses intrinsisches pontines Gliom [DIPG] oder H3.3/K27M-mutantes diffuses Mittelliniengliom). Als Initialtherapie sofort Kortison und falls nötig Shuntanlage.

Therapieschema: Nur selten ist die OP möglich (zwingend unter Einsatz des intraoperativen Neuro-monitors). Die primäre bzw. adjuvante kombinierte Radiochemotherapy wird analog zu den supratentoriellen Tumoren gleichen WHO-Grades durchgeführt.

RT:

- Bei diffuser Ausbreitung im MRT ist das Zielvolumen der ganze Hirnstamm von Diencephalon bis C2 (ggf. auch mit Kleinhirnteilen).
- Bei fokalen Tumoren ist eine kleinervolumige RT (2 cm Margin) oder sogar eine SRS (15–18 Gy) möglich (Yen, J Neurosurg, 2007). Dosis: 45–59,4 Gy bei 1,8 Gy EDs (abhängig vom WHO-Grad).
- Bei DIPG empfiehlt sich aufgrund der kurzen Überlebenszeit ein hypofraktioniertes Schema in 3-Gy-ED bis 39 Gy (Zaghoul, Radiother Oncol, 2014).
- Bisher **kein Vorteil** durch **hyperfraktionierte RT** oder **ChT** (z. B. Fallai, Radiother Oncol, 1997; Jennings, JCO, 2002).

Chemotherapie: Für Grad II/III/IV wird die ChT prinzipiell analog zu den supratentoriellen Tumoren durchgeführt. In DIPG-Studien wurde bisher kein Benefit für die ChT nachgewiesen. Medianes krankheitsfreies Überleben 9 Mon., 40 % 2-JÜ.

Beim Rezidiv kann bei Vorliegen einer BRAF V600E-Mutation (20–60 %, v. a. low-grade) ein Therapieversuch mit BRAF-Inhibitoren (z. B. Vemurafenib oder Dabrafenib) sinnvoll sein.

Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen (T-Lymphozyten mit chimeren Antigenrezeptoren) scheinen bei der H3.3/K27-Mutation Erfolg versprechend zu sein (Mount, Nature Medicine, 2018).

23.5 Gliomatosis cerebri

23.5.1 Allgemeines

Diffuses Wachstum astro- oder oligodendroglialer Zellen, histologisch meist von niedriger Malignität, jedoch dennoch Areale mit Nekrosen und anderen Kriterien hochmaligner Gliome. Betroffen sind meist ältere Erwachsene, selten Kinder. Die Prognose variiert: Das mittlere Überleben nach Diagnose liegt bei 10–34 Monaten.

23.5.2 Therapie

Ganzhirn-RT + Boost mit resultierender Gesamtdosis von 46–60 Gy, ED 1,8 Gy (z.B. Ganzhirn-RT 45 Gy + 15 Gy Boost). Selten Remissionen. Anekdotisch Ansprechen auf Chemotherapie beschrieben. Stellenwert der Kombination mit Temozolomid bisher unklar.

23.6 Ependymome

23.6.1 Allgemeines

30 % der kindlichen ZNS-Tumoren, 70 % infratentoriell. Entstehung entlang der Ventrikelränder, meist am Boden des IV. Ventrikels. Formal besteht die Einteilung in Grad I–IV, für die Praxis spielt aber nur die Unterscheidung zwischen Grad II (Ependymom) und Grad III (anaplastisches Ependymom) eine Rolle. Die meisten Ependymome der Erwachsenen (< 5 % der Hirntumoren) treten mit einem *Altersgipfel* von 30–40 Jahren auf, sind niederradig und $\frac{2}{3}$ befinden sich in der hinteren Schädelgrube.

Prognose: ohne RT insgesamt 20–30 % 5-JÜ, mit RT 70 % 5-JÜ bei Grad II, 30 % bei Grad III.

23.6.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- WHO-Grad, Resektionsausmaß, Karnofsky-Index und Tumorlokalisation sind die wichtigsten prognostischen Faktoren. Besonders ungünstig ist der Befall des zervikalen Rückenmarks (Shu, Cancer, 2007).
- Es sollte immer die Komplettresektion angestrebt werden, eventuell sogar als Second-Look-OP

wenn postoperativ noch Tumoranteile erkennbar sind.

- Prinzipiell ist eine adj. Therapie immer indiziert, jedoch sollte immer beachtet werden: Viele Kinder überleben diese Erkrankung und werden mit (teilweise schweren) Nebenwirkungen der RT leben müssen (je nach Lage Gehörverlust, endokrine Störungen, neurokognitive Beeinträchtigungen, Wachstumsverzögerung, Zweitkarzinome).
- Für Grad-I/II-Tumoren: Nach Komplettresektion ist die alleinige Verlaufskontrolle möglich, da die meisten Tumoren lokal rezidivieren.
- Bei Grad-III-Tumoren besteht ein Invasions- und Disseminierungsrisiko (spinale Abklärung mit Liquorpunktion und MRT der gesamten Wirbelsäule vor RT). Daher immer OP und adj. RT (auch bei Komplettresektion).
- Die Rolle der adj. ChT ist kontrovers. Neue Studien prüfen zuerst Chemotherapie (ggf. mit Stammzell-Rescue, Sung, J Neurooncol, 2012) und dann (verzögert) die Salvage-RT (50 % der Patienten brauchen im Verlauf eine Salvage-RT; Grill, JCO, 2001).

RT: Es existiert vermutlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Taylor, Pediatr Blood Cancer, 2004). Daher ab Grad II in jedem Fall postop. RT mit mind. 54 Gy (1,8 Gy ED) und bei postop. Resttumor Boost bis 59,4 Gy.

Klinisches Zielvolumen (CTV) bei supratentoriellen Tumoren ist die Tumorregion/-höhle + 1–1,5 cm. Es ist noch unklar, ob bei Ventricleinbruch der gesamte Ventrikel bestrahlt werden sollte.

Feldgrenzen für den Boost bei infratentorieller Manifestation: Unterkante HWK 2, da sich 10–30 % der Tumoren ins obere Zervikalmark ausdehnen. Ansonsten Technik/Dosierung wie Medulloblastom.

Die kraniospinale Bestrahlung wird in erster Linie bei bildgebendem Nachweis einer spinalen Aussaat durchgeführt: Dosis 36 Gy, ggf. bis zu 39,6 Gy bei diffuser leptomeningealer Aussaat plus Aufsättigung der lokalen Tumorregion bis 50,4 Gy empfohlen, wenn auch keine eindeutigen Daten.

Bei fehlendem bildgebenden Nachweis und alleinigem positivem Liquorbefund (2–3 % aller supratentoriellen und 20 % aller infratentoriellen Grad-III-Ependymome) relativiert sich allerdings die Indikation.

Sonderfälle:

• Spinale Ependymome:

- Grad I/II: Bei vollständiger Resektion keine weitere Therapie (Wachstumsstörungen nach RT!). Bei R+ oder Inoperabilität RT der erweiterten Tumorregion.
- Bei anaplastischen Ependymomen (Grad III): Neigung zur Liquoraussaat. Daher wird von einigen Autoren eine kraniospinale RT (s. o.) mit Aufsättigung der Tumorregion empfohlen. Ein Vorteil dieses Vorgehens ist jedoch nicht nachgewiesen, auch die alleinige lokale RT ist daher eine Option.
- Rezidiv:
 - **Re-OP** immer erste Wahl.
 - Bei gut abgrenzbaren Rezidiven auch **SRS** (Stafford, Cancer, 2000).
 - Ansonsten sind die **Re-EBRT** (Bouffet 2012) oder **Temozolomid** im klassischen Glioblastom-Schema (5/28) Optionen (Rudà, Nastro Oncol, 2016).

23.7 Plexustumoren

23.7.1 Allgemeines

Seltene Tumoren, 70 % treten innerhalb der ersten 2 Lebensjahre auf. 50 % wachsen im Seitenventrikel, 40 % im 4. Ventrikel. Histologische Subtypen sind das Plexuspapillom (80 %, WHO-Grad I), das atypische Plexuspapillom (< 1 %, WHO-Grad II) und das Plexuskarzinom (20 %, WHO-Grad III).

Spinale Aussaat (Lumbalpunktion positiv) in 0 % beim Papillom, jedoch in > 40 % beim Karzinom.

23.7.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Resektionsausmaß wichtigster prognostischer Faktor (80 % vs. 40 % 5-J-ÜL), besonders ungünstig ist der Befall des zervikalen Rückenmarks (Shu, Cancer, 2007).
- Das Plexuspapillom ist in > 95 % der Fälle komplett resezierbar. Hier ist keine adj. Therapie notwendig (bei R+ unbedingt Nachresektion).
- **Adjuvante RT nur beim Plexuskarzinom** (nur in ca. 60 % der Fälle R0-Resektion möglich), hier auch hohe Rate an Langzeit-Tox zu erwarten

(Wachstumsstörungen, neurokognitive Störungen, Endokrinopathien).

RT: adj. RT der erweiterten Tumorregion bei lokalisiertem Tumor. Dosiskonzept 50 Gy (ggf. Dosisaufsättigung bis 59,4 Gy).

Die (prophylaktische) RT der kraniospinalen Achse (36–46 Gy) scheint das PFS deutlich zu verbessern (5y-PFS 44 vs 15 %; Mazloom, IJROBP, 2010).

23.8 Primäre ZNS-Lymphome

➤ Kap. 27.

23.9 Pinealis-Tumore

23.9.1 Allgemeines

Sehr seltene Tumoren (< 1 % der Hirntumoren) mit *Altersgipfel* bei 20–30 Jahren. Die histologische Sicherung (stereotaktische Biopsie: Letalität 1 % aufgrund der tiefen zerebralen Venen, daher meist offene Biopsie unter Sicht) muss bei nicht sezernierenden Tumoren durchgeführt werden, da die Differenzialdiagnosen vielfältig sind. Die histologische Sicherung ist nicht unbedingt nötig bei sezernierenden Tumoren (bei entsprechendem Liquorbefund).

Die klassische Symptomatik ist bedingt durch den Hydrozephalus und den Hirndruck, d.h. Kopfschmerz (70 %), Schwindel, Übelkeit und Sehstörungen (50 %) wie z. B. Parinaud-Syndrom mit vertikaler Blickparese und „dissoziierter“ Akkommodation (für Nähe, aber nicht für Licht).

Einteilung:• **Keimzelltumoren:**

- 85 % der Pinealis-Tumoren; meist mittelliniennah in der Pinealis-Region (50 %), seltener suprasellär (30 %) oder im 3. Ventrikel, oft assoziiert mit suprasellären Tumoren (Multiple Midline Tumors), spinale Aussaat in 57 % der Fälle
- Unterscheidung in nicht sezernierende und sezernierende Tumoren:
 - **Germinome:** nicht sezernierend, Biopsie obligat.
 - **Nichtgerminome** (NGGCT, Non-Germinomatous Germ Cell Tumors): sezernieren AFP und/oder β-HCG, eine Biopsie ist daher meist nicht nötig.

- **Pineozytome** (Grad I)
- **Pineale Parenchymtumoren** (Grad II oder III)
- **Papilläre Tumoren** (Grad II oder III)
- **Pineoblastome** (Grad IV)

23.9.2 Therapie

Germinome (nicht sezernierende Keimzelltumoren)

Beispiele: Dysgerminom, Seminom. AFP immer negativ, β -HCG meist negativ. Prognose sehr günstig. 5-Jahres-PFS bei lokalisierte oder metastasierter Erkrankung 95–97 % und 10-Jahres-OS ca. 90 %.

Gegenwärtig gilt:

- Germinome sind sehr radiosensitive Tumoren und prinzipiell mit einer alleinigen RT heilbar (Wolden, IJROBP, 1995).
- Es gibt zwei etablierte Konzepte für **unifokale Tumoren**:
 - „Deutsches Konzept“ (MAKEI 89, Bamberg, JCO, 1999): RT der kraniospinalen Achse + Boost auf den Primärtumor.
 - „Französisches Konzept“ (SIOP 9; Neuro Oncol, 2013): 4 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel), gefolgt von lokaler RT.
- Bei **multifokaler/metastasierter Erkrankung**: Therapie nach SIOP 96: 4 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel), gefolgt von RT der kraniospinalen Achse + Boost auf den Primärtumor.

RT: bei unifokaler Erkrankung und alleiniger oder postoperativer RT: kraniospinale Achse 30 Gy mit 1,5 Gy/Fraktion ED + 15 Gy Boost auf den Primärtumor (MAKEI 89). Alternativ (v.a. in USA): 24 Gy Whole-ventricular Irradiation (CTV = I.–IV. Ventrikel sowie supraselläre und pineale Zisterne, am besten im T2-MRT konturieren) mit Boost bis 45 Gy.

M E R K E

Soll die Whole-ventricular Irradiation erfolgen, empfiehlt es sich immer das Boost-CTV zusammen mit dem WV1-CTV zu konturieren, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

kraniospinal und 16 Gy Boost mit jeweils 1,6 Gy/Fraktion (SIOP 96/Calaminus 2013).

Nichtgerminome (sezernierende Keimzelltumoren)

Beispiele: reifes Teratom (beste Prognose, 10-J.-ÜL ca. 95 %), unreifes Teratom (intermediäre Prognose, 10-J.-ÜL ca. 70 %), embryonales Karzinom, Dotter-sackkarzinom, Chorionkarzinom (schlechteste Prognose, 10-J.-ÜL ca. 10 %).

In 90–95 % der Fälle unifokale Mittellinentumoren (45 % pineal, 40 % suprasellär, 10 % kombiniert), 5–10 % multifokal (Symptomatik aber meist nur von einem Herd). Marker: AFP und β -hCG.

Gegenwärtig gilt:

- OP vor oder nach Radio- und Chemotherapie, optimale Sequenz aktuell kontrovers diskutiert.
- Die RT + platinhaltige Chemotherapie erzielt unabhängig von der Histologie das beste Outcome, optimale RT-Dosis und Zielvolumen sind nicht definiert.
- Aktuell gebräuchlichstes Vorgehen analog zu ACNS-0122 (Goldman, JCO, 2015): 6 Zyklen ChT (Carbo/Eto und Ifo/Eto im Wechsel). Bei CR nach ChT: RT. Wird nach ChT nur SD oder PR erreicht: Second-Look-OP. Wenn danach Markernormalisierung: RT; wenn keine Markernormalisierung: ChT gefolgt von RT.

RT: Analog zu **ACNS-0122** (Sequenz s.o.): 36 Gy kraniospinale Achse (1,8 Gy/Fraktion), dann Boost bis 54 Gy auf den Primärtumor bzw. bis 45 Gy auf spinale Metastasen.

Eine Dosis- und Volumenreduktion untersucht die **ACNS-1123-Studie** (NCT01602666): 6 Zyklen Chemotherapie (Analog ACNS-0122), dann RT-Dosis und -Volumen je nach Ansprechen auf ChT: 30,6 Gy Whole-ventricular Irradiation (>> Kap. 23.9.2) mit Boost bis 54 Gy bei Patienten mit unifokaler Erkrankung und partial oder CR nach Chemotherapie.

Pineozytome

Bildmorphologisch unterscheidbar von Pineoblastomen durch gute Abgrenzbarkeit in der T2-Wichtung (hyperintens), homogene KM-Aufnahme in der T1-Wichtung und Kalzifikationen (50 % der Fälle).

Wie niederrgradige Astrozytome des WHO-Grades I werden Pineozytome primär operiert, eine adj. RT ist i. d. R. nicht notwendig. Bei ausgeprägtem, nicht in einer zweiten OP resektablem Resttumor oder (multiplem) Rezidiv kann eine RT angeboten werden, hier sollte die Dosis jedoch > 50 Gy sein (Schild, Cancer, 1996). Das CTV ist der residuale Tumor plus 1–2 cm.

Pineoblastome

50 % der Fälle Kinder < 1 Jahr. Pinealer Parenchymtumor vom WHO-Grad IV, Variante von primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET), oft assoziiert mit Retinoblastom („trilaterales“ RB = PB + beidseitiges RB).

Im Verlauf bis zu 50 % leptomeningeale Aussaat, dann Klassifikation wie Medulloblastome nach Chang in M1 (mikroskopische Aussaat), M2 (supratentoriell), M3 (Spinalkanal), M4 (extraneurale Metastasen).

Gegenwärtig gilt:

- Trimodales Konzept: OP (meist inkomplett), RT, ChT.
- Die RT ist essenzieller Bestandteil der Therapie. Alle Versuche, die RT zu verzögern oder wegzulassen, resultierten in deutlich schlechterem Outcome (Jakacki RI, J Clin Oncol. 1995; Duffner PK, Med Pediatr Oncol, 1995). Sogar im Vergleich von Prä-RChT zu Post-RChT (HIT 91-Studie) zeigte sich ein Vorteil der frühen RT (Timmermann, JCO, 2002).
- Bei Kindern < 3 Jahren sollte die RT allerdings bis zum Erreichen des 3. Lebensjahres verzögert werden.
- Sequenzvarianten:
 - **HIT-Protokoll:** zunächst RT, danach 8 Zyklen ChT mit Cisplatin, Lomustin, Vincristin (Timmermann, JCO, 2002)
 - **Packer-Protokoll:** RT + Vincristin weekly, danach 8 Zyklen ChT wie in HIT (Packer, JCO, 2006)

RT: zunächst 36 Gy kraniospinal mit 1,8 Gy/Fraktion (HIT: 35,2 in 1,6 Gy ED), dann Boost bis 54 Gy (HIT: 55,2 Gy) auf den Primärtumor.

Rezidive sollten analog HIT-REZ 2005 (NCT00749723, u. a. mit oralem Temozolomid oder intraventrikulärem Etoposid) und nicht mit einer Re-RT behandelt werden.

23.10 Vestibularisschwannom

23.10.1 Allgemeines

Seltener Tumor (*Inzidenz:* ca. 1 : 100.000), medianes Alter ca. 50 Jahre. Klassisch ist der sehr langsam fortschreitende Gehörverlust, der langsam progrediente Tinnitus und (später) eine Gangunsicherheit (Vestibularisausfall). Bei 95 % der Patienten besteht ein messbarer Gehörverlust.

Ätiologie: Bei bilateralem Auftreten sehr wahrscheinlich assoziiert mit Neurofibromatose Typ II. Zusammenhang zwischen Strahlenexposition im Kindesalter und VS (Schneider, Neuro Oncol, 2008).

INFO

Der Term „Akustikusneurinom“ sollte nicht mehr verwendet werden.

23.10.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Die Wachstumsgeschwindigkeit liegt bei ca. 4 mm/J., aber der Gehörverlust schreitet auch ohne sichtbares Tumorwachstum voran (Hajioff, Clin Otolaryngol, 2008), Patienten mit erhaltenem, alltagstauglichem Gehör (Useful Hearing) sollten daher behandelt werden.
- Bei vollständigem Gehörverlust, ausgeprägter Komorbidität oder hohem Alter ist die Verlaufskontrolle möglich. Die lokale Kontrolle ohne Therapie liegt nach 4 J. nur bei ca. 25 %. Bei 40 % der Patienten müssen Salvage-RT/-OP durchgeführt werden.
- Therapieoptionen:
 - **FSRT:** 95 % lokale Kontrolle; Größenreduktion bei 45 %; Gehör: 85–95 % Erhalt des Status quo; 95–98 % Erhalt der Trigeminus- und Fazialisfunktionen (Murphy, IJROBP, 2011)
 - **SRS:** 90 % lokale Tumorkontrolle (Kondziolka, NEJM, 1998), Volumenabnahme ca. 30 %, Trigeminus-/Fazialisschädigung bei 15–20 % der Patienten, Hörerhalt (Useful Hearing) bei 70 % (Flickinger 1996)
 - **OP:** 90 % lokale Kontrolle, 30–50 % mit Erhalt von nützlichem Gehör, 20 % befriedigendes Gehör; bei großen Tumoren nahe 100 % Hörverlust; 45 % Fazialisfunktionsstörungen, 4 %

kompletter Fazialisausfall, 1,7 % dauerhafter Fazialisausfall (Samii, Neurosurgery, 1997; Pollock, Neurosurg, 1995)

RT: Es gibt keine randomisierten Vergleiche zwischen den Modalitäten. Die Entscheidung wird meist individuell nach Patientenpräferenz (und nach lokaler Verfügbarkeit einer Technik) getroffen.

- **FSRT:** CTV ist die T1-KM-aufnehmende Läsion + 1–2 mm Margin; Gesamtdosis meist 57,6 Gy (1,8 Gy/Fraktion).
- **SRS:** 12–14 Gy auf 50 % Isodose (PTV = GTV am Gammaknife). In der Literatur geringfügig niedrigere lokale Kontrolle und Nebenwirkungsraten bei SRS am LINAC bei gleicher Nominaldosis, da historisch nicht auf die 50 %, sondern auf die 60–80 % (meist 80 %) Isodose dosiert wurde. Wird de facto aber die gleiche Dosis verabreicht, sind die Kontroll- und Nebenwirkungsraten gleich (Suh, Int J Cancer, 2000).
- **Salvage-RT:** bei Progress nach stattgehabter Resektion FSRT mit 50–55 Gy bei 1,8 Gy ED.

23.11 Hypophysenadenome

23.11.1 Allgemeines

Inzidenz (klinisch) 2/100.000, 10 % der intrakraniellen Tumoren, aus dem Hypophysenvorderlappen. 80 % davon sind hormonaktiv, ca. 20 % sind hormoninaktiv. Hormonaktive Tumoren sezernieren zu 50 % Prolaktin (Hypogonadismus), 20 % GH (Akromegalie) und 5 % ACTH (Cushing).

Mikroadenome sind Tumoren < 1 cm, **Makroadenome** sind > 1 cm. Makroadenome verursachen gelegentlich eine **Begleithyperprolaktinämie** (v. a. bei großen, nicht sezernierenden Tumoren).

Cave: Nicht jeder Vergrößerung der Hypophyse liegt ein Adenom zugrunde. Vor allem die immer weiter verbreitete Therapie mit Anti-CTLA-4-Antikörpern (Ipilimumab, Tremelimumab) kann eine Hypophysitis verursachen.

23.11.2 Therapie

Gegenwärtig gilt:

- Etwa 90 % der Hypophysenadenome können ohne Schädelöffnung transsphenoidal operiert werden (Letalität < 1 %). Nur bei großen,

unregelmäßigen Tumoren transkranielle OP (Letalität > 5 %). Bei Einbruch des Tumors in den Sinus cavernosus ist dieser sicher nicht komplett operabel. Die OP ist dringlich indiziert bei sich akut verschlechternder Visusminderung und Apoplexiescheinungen.

- Eine RT kann zwar 90–100 % der Tumoren hinsichtlich des Wachstums kontrollieren, die Hormonspiegel sinken allerdings nur sehr langsam (ca. 50 % der Patienten haben 10 Jahre nach der RT normalisierte Spiegel).
 - **ACTH** wird zu 50–80 % und im Vergleich zu GH nach kurzer Zeit kontrolliert (in 3–12 Mon.).
 - **GH** wird zu 80 % innerhalb von Monaten bis Jahren kontrolliert (max. kumulativer Effekt nach 5 J., GH von < 10 ng/ml gilt als erfolgreiche Therapie). Das Erreichen des Normalwerts für GH hängt ausschließlich von der Größe des Ausgangsbefunds ab. Berichte über schnelleres Absinken nach Einzeit-RT (Landolt, J Neurosurg, 1998) beruhen daher auf der Selektion kleiner Größen.
 - Prolaktin wird zu 30 % kontrolliert (Ziel: Normalbereich).
- Hauptnebenwirkung der RT (egal ob FSRT oder SRS) ist die schleichend progrediente **Hypophyseninsuffizienz** (80 % der Patienten innerhalb von 10 J., GH sinkt als erstes ab). Das Risiko der Beeinträchtigung der Sehfähigkeit liegt bei 45 Gy < 1 % (Jiang, Radiother Oncol, 1994).
- Bei der Wahl der RT-Technik (FSRT oder SRS) spielen Tumorgröße und Abstand zum Optikus/Chiasma eine Rolle:
 - **SRS** bei Tumoren ≤ 3 cm und/oder > 3–5 mm Abstand zum Chiasma/Opticus
 - **FSRT** bei Tumoren > 3 cm und/oder < 3–5 mm Abstand zum Chiasma/Opticus
- Nicht sezernierende Tumoren sind **strahlenempfindlicher** als sezernierende Tumoren.
- Bei Prolaktinomen steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund:
 - **Mikroadenome:** Bromocriptin (Pravidel®) oder Lisurid (Dopergin®) oder Cabergolin (Dostinex®), reduzieren nicht nur die Hormonproduktion, sondern auch das Tumorvolumen. Wenn der Tumor nicht mehr nachweisbar ist, kann ein Absetzversuch unternommen werden

KAPITEL

32

Markus Bohrer

Gutartige Erkrankungen

32.1 Prinzipien

Anwendung der RT bei schmerzhaften, entzündlichen, degenerativen Gelenk- und Weichteilerkrankungen. Verwendete Strahlendosen gehen auf klinische Beobachtungen zurück. In der Regel werden $5-8 \times 0,5-1$ Gy, jedoch auch mittlere und zum Teil hohe Dosen in 2- bis 3-mal wöchentlichen Fraktionen appliziert. Bei Nichtansprechen kann – bei initial niedriger Gesamtdosis – evtl. eine zweite Behandlungsserie im Intervall von 6–8 Wochen angeschlossen werden. Als Wirkmechanismus wird das Zusammenspiel von radiogener Beeinflussung bestimmter Adhäsionsmoleküle, die Induktion der Apoptose von Monozyten und Granulozyten sowie die Expression von Zytokinen in Makrophagen, Leukozyten und Endothelzellen angenommen.

32.2 Endokrine Orbitopathie (EO)

32.2.1 Allgemeines

Vorkommen

Tritt klinisch erkennbar bei 10 % aller Schilddrüsenerkrankten, in bis zu 90 % der Patienten mit Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow, seltener bei Hashimoto-Thyreoiditis, Myxödem ohne vorherige Thyreotoxisose und auch ohne Schilddrüsenerkrankung auf.

Altersgipfel: 60 Jahre, Männer : Frauen 1 : 5, aber Männer schwerer betroffen. *Gesamtinzidenz:* 20/10⁵.

Pathogenese

Unklar, wohl Autoimmunprozess, Antigen unbekannt. „Endstrecke“ jedoch umstritten: akut entzündliche Lymphozyteninfiltration, Fibroblastenproliferation mit Produktion von Mukopolysacchariden; in der chronischen Phase dann fibrotischer

Gewebumbau mit Elastizitätsverlust der Augenmuskeln.

Klinische Ausprägung

3–5 % schwer, 30 % moderat, 60 % subklinisch. Oft spontane Rückbildung bei moderaten Formen. Daher nur Therapie der schweren Form. Bis zu 10 % können unilateral sein.

Symptomatik

Standardisierte Symptomerhebung: NOSPECS-Klassifikation der American Thyroid Association (ATA).

Orbitale Symptomatik: Lidretraktion, Proptosis, Augentränen, Photophobie, Weichteilschwellung, Bindehautchemosis, Augenmuskelmotilitätsstörungen, Hornhautschädigung, Sehnervschädigung bis hin zum Visusverlust.

Diagnostik

Schilddrüsendiagnostik, insbesondere Antikörper (TRAK, TAK, MAK). Augenmuskelverdickung im MRT.

CAVE

Bei einseitigen Läsionen immer Lymphom oder anderes Malignom ausschließen!

32.2.2 Therapie

Abstellen der **Risikofaktoren** (Rauchen).

Zuerst unbedingt **Euthyreose** anstreben, ggf. bis hin zur Radiojodtherapie, darunter oder auch spontan meist Rückgang der EO (durch Radiojodtherapie jedoch auch Verschlechterung der EO möglich, daher parallel Kortison).

Frequenz der Spontanremissionen: 10 % bzgl. Exophthalmus, 60 % bzgl. Lidretraktion, 46 % bzgl. Augenmotilitätsstörungen.

Darüber hinaus zunächst konservative Therapie mit **Tränenersatzmittel**.

Bei akuter Symptomatik Steroide (Prednisonäquivalent 0,5–1 mg/kg KG/d für 6–8 Wochen ausschleichend unter Magenschutz, alle 4 Tage um 10 mg reduzieren). Alternativ (z.B. bei Diabetes mellitus) oder simultan RT mit **16 Gy** (verschiedene Dosisempfehlungen, 16 Gy war bisher die meistgebene Standarddosis. Auf der Basis der deutschen randomisierten Studie kann jedoch zunächst auch ein Therapieversuch mit **2,4 Gy** durchgeführt werden; Gerling, 2003). Im randomisierten Vergleich ist Kortison der RT gleichwertig, die Kombination aus beiden ist den Einzeltherapien jedoch überlegen (Prummel, 1993). In randomisiertem und geblendetem Vergleich zeigten 20 Gy ein signifikant besseres Therapieansprechen insbesondere der Augenmotilität als bei Scheinbestrahlung, allerdings ohne die Lebensqualität zu steigern (Prummel, 2004).

Bei akuter Sehverschlechterung **Dekompressions-OP** (**cave:** 10–15 % Komplikationen wie z.B. Augenmotilitätsstörungen).

Bei „ausgebrannter“ EO mit Augenmuskelfibrosen/-verkürzungen und konsekutivem Schielen: Bei Befundstabilität > 6 Monate operative Korrektur. Ebenfalls operativ korrigierbar ist die Lidretraktion.

32.2.3 Radiotherapie

Zielvolumen: Augenmuskeln vom Ursprung zum Ansatz, d.h. vom Zinn-Ring an der Orbitaspitze bis direkt hinter die Linse.

Klassisch: Feld von 5×5 cm mit Gantry-Winkel oder asymmetrischen Blenden zur Divergenzvermeidung (Linse). Aber: Distanz Orbitaspitze–Lidwinkel zwischen 31 und 47 mm, daher u.U. zu knapp. 3-D-Planung empfohlen.

Einstellung am Patienten: Hinterer Linsenpol liegt 8 mm hinter der Hornhautoberfläche und 6 mm hinter dem Limbus cornea. Dies entspricht etwa dem äußeren Lidwinkel.

32.2.4 Ergebnisse

In den meisten Studien Ansprechraten zwischen **60 und 90 %**, wobei die größte Serie aus Stanford stammt (Petersen, 1990). Rezidive treten nur

verhältnismäßig selten auf. Applizierte Dosen liegen zwischen 2 und 30 Gy. In allen Studien ähnliche Ergebnisse, wenn auch schwierig vergleichbar. In akuter Phase wirksamer als in degenerativer Spätphase. Randomisierte Studie mit 10×2 Gy vs. Scheinbestrahlung: 63 % Remissionen nach RT vs. 31 % bei Scheinbestrahlung (Mourits, 2000), allerdings insbesondere bei stärkeren Symptomen (Bewegungseinschränkung). Bei Schwächeren (nur Exophthalmus) zeigte sich wohl kein Unterschied. Im Gegensatz dazu stehen Daten, die bei Bestrahlung nur eines Auges keinen Unterschied zwischen den Augen nach 3 und 6 Monaten ergaben (Germann, 2002). Spätere Daten konnten aufgrund des Studiendesigns nicht erhoben werden. Beide Studien sind allerdings nur als Abstract veröffentlicht. In einer deutschen Studie, die 8×2 Gy mit $8 \times 0,2$ Gy verglich, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen nach 3 Monaten (Gerling, 2003). In beiden Gruppen wurden nach 3 und 6 Monaten jeweils deutliche subjektive Besserungen durch die Patienten angegeben.

32.2.5 Nebenwirkungen/Aufklärung

Bei hoch dosierter Bestrahlung (20 Gy) selten vorübergehende Erblindung beschrieben.

Theoretisches Zweittumorrisiko: 1 % (Snijders-Keilholz, 1996), jedoch noch kein Fall beschrieben.

32.3 Pseudotumor orbitae

32.3.1 Allgemeines

4–7 % aller Orbitatumoren. Unilaterale lymphozytäre Infiltration unklarer Genese (wohl autoimmun), selten auch bilateral, oft fulminant beginnend und schmerhaft, Einschränkung der Augenmotilität.

32.3.2 Therapie

Zunächst Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung sowie eines malignen Tumors (insbesondere Lymphom) durch Biopsie. Dann Kortisontherapie (50–100 mg Prednisonäquivalent für 2–4 Wochen, 80 % initiales Ansprechen, 30–40 % dauerhafte Remission). Bei fehlendem Ansprechen: RT.

32.3.3 Radiotherapie

Klassische Dosierung: 20–36 Gy (wohl primär aus Angst vor unerkanntem Lymphom, das mit derart hohen Dosen dann auch suffizient therapiert wäre). Aber: Beim Pseudotumor sind wohl auch sehr niedrige Dosen wirksam.

Alternative Strategie daher: Zunächst $2 \times 0,5$ Gy/Wo. bis zu einer Gesamtdosis von 2–3 Gy. Bei Nichtansprechen 2. Serie nach 4 Wochen mit 3×1 Gy/Wo. bis zu einer Gesamtdosis von 5–10 Gy. Falls sich darunter ein Progress zeigt und sich doch noch ein Lymphom herausstellt, ist eine definitive Lymphomdosis immer noch möglich.

Fibrotische Spätveränderungen sind kaum zu beeinflussen. Möglichst Schonung des kontralateralen Auges durch Wahl einer geeigneten Bestrahlungstechnik (z. B. ap Feld mit Linsenblock und laterales Feld mit Gantry-Kippung, sodass der Strahl hinter dem kontralateralen Auge durchläuft). Aus den genannten Gründen können hier auch komplexe Bestrahlungstechniken (z. B. IMRT) zum Einsatz kommen.

32.4 Langerhans-Zell-Histiozytose

Therapieoptionen: Wait and See, wenn asymptomatisch. OP, wenn möglich. ChT, wenn systemisch.

Inoperable symptomatische oder solitäre Läsionen: RT mit 16 Gy/2 Gy ED, mit dieser Dosis bereits 85–100 % lokale Kontrolle. Möglicherweise reichen sogar 8 Gy.

32.5 Gorham-Stout-Erkrankung

Die Gorham-Stout-Erkrankung ist eine klinische, radiologische und histologische Entität durch eine progressive Osteolyse als Ergebnis einer – histologisch gutartigen – lymphovaskulären Proliferation. Bei Manifestation im Thorax können sich Pleuraergüsse bzw. ein Chylothorax einstellen. Die Erkrankung beginnt meist monozentrisch, kann sich aber über zusammenhängende Knochen ausbreiten. Der Verlauf ist schwer vorherzusagen. Die Erkrankung kommt häufig spontan zum Sistieren, häufig aber erst nach schwerwiegenden knöchernen Veränderungen. Die Prognose quoad vitam ist überwiegend

gut. Wenn jedoch Wirbelkörper bzw. thorakale Strukturen involviert sind, können schwerwiegende neurologische oder Lungenkomplikationen drohen, die auch tödlich verlaufen können.

Zu den Therapieoptionen gehören bei limitierten Befunden die Resektion und, bei Chylothorax, die Ligatur des Ductus thoracicus. Die definitive Strahlentherapie mit moderaten Dosen scheint wirksam zu sein (36–45 Gy in Fraktionen zu 1,8–2 Gy). Hiermit werden Ansprechraten um die 80 % erreicht.

32.6 Wirbelkörperhämagangiome

32.6.1 Allgemeines

Vorkommen

Inzidenz: 10 % in Autopsieserien, klinisch apparent in 1 %, meist im Bereich der LWS.

Diagnostik

„Hypertrophische Atrophie“ in bildgebenden Verfahren, grobsträhniges Bild. Im MRT hyperintens in T2w.

32.6.2 Therapie

Bei akuter neurologischer Symptomatik OP anstreben. Bei Schmerzen – falls diese mit großer Wahrscheinlichkeit vom Hämangiom ausgehen – und geringer neurologischer Symptomatik oder Inoperabilität: RT. In der Literatur empfohlene Dosisspannweite: 20–40 Gy. Es scheint zwischen 20 und 40 Gy eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen (Rades 2003). Daher in Übereinstimmung mit den meisten Serien vorwiegend **36–40 Gy** in Fraktionen zu 2 Gy empfohlen, Strahlendosen < 20 Gy erwiesen sich als unwirksam. Ansprechraten 60–80 % (z. B. Sakata, 1997; Winkler, 1996).

32.7 Weichteihämangiome/Hauthämangiome

Selten Notfallindikation im Rahmen eines Kasabach-Merritt-Syndroms (Verbrauchskoagulopathie bei permanenter Gerinnung im Hämangiom).

Primär OP anstreben. Falls dies nicht möglich ist (da Läsion nicht auf einen Leberlappen beschränkt),

RT erwägen. Dosis: 10 Gy für Kleinkinder, 30 Gy/2 Gy ED bei Erwachsenen. Keine Bestrahlung von Hauthämangiomen aus kosmetischen Gründen, insbesondere bei Kindern, da hohe Spontanremissionsraten bekannt sind und das Tumorinduktionsrisiko mehrfach belegt ist.

32.8 Degenerative/entzündliche Gelenk- und Weichgeweberkrankungen

- **Epicondylopathia humeri:** lateral/radialis: „Tennisellenbogen“, medial/ulnaris: „Golferellenbogen“. Verschiedene Dosierungskonzepte von 0,3–1,5 Gy ED. Verbreitetes Schema: 3–6 Gy GD in Einzeldosen von 0,5–1 Gy, jeden 2. Tag appliziert. Ansprechraten zwischen 18 und 91 % (Ott 2012).
- **Periarthropathia humero-scapularis (PHS):** wenn wesentliche Verkalkungen im Röntgen, möglichst primär operativ entfernen lassen und dann nachbestrahlen. Bei langer Erkrankungs dauer höhere Gesamtdosis (6 Gy bei ED von 1 Gy), bei kürzerer Erkrankungs dauer genügen wohl 3 Gy (ED 0,5 Gy). **Aus retrospektiven Daten wird ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit bei 58–100 % der Patienten mit Schultersyndrom beschrieben** (Heyd, 1998).
- **Fersensporn/Fasciitis plantaris (Achillodynie/Insertionstendinitis):** In der deutschen Pattern-of-Care-Studie ca. 60 % Ansprechen (Micke, 2004), andere retrospektive Ergebnisse berichten von Ansprechraten bis 81 %. Die meisten Zentren applizieren 3–6 Gy bei ED von 0,5–1 Gy. Im Vergleich zwischen GD von 0,6 vs. 6 Gy zeigt die geringe Gesamtdosis ein signifikant schlechteres Ansprechen (Niewald, 2012). Zum Einsatz kommen neben plantaren Stehfeldern (Orthovolt oder Elektronen) auch Photonen der Energie von 4–6 MV über seitliche Gegenfelder.
- **Arthrosen:** Zur Anwendung kommen Einzeldosen von 0,5–1,0 Gy sowie Gesamtdosen von 3,0–6,0 Gy, appliziert in 2–3 Sitzungen pro Woche. **Aus retrospektiven Daten wird ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit**
- **bei 58–91 % der Patienten mit Gonarthrose beschrieben** (von Pannewitz, 1970).
- **Keloide:** Behandlung mit 50–140 kV Röntgen oder 6 MV Elektronen mit Bolus (5 mm) oder Strontium-90-Dermaplatten. Dosierung z. B. 2–3 Gy 3-mal/Wo., GD 12–15 Gy (andere Möglichkeit: 3 × 4 Gy in 1 Wo.; Borok 1988). Es werden auch höhere Dosen verabreicht (z. B. 5 × 4 Gy in 1–2 Wo.). Die meisten Arbeiten konnten jedoch oberhalb von 12–15 Gy keine bessere Wirkung feststellen (z. B. Klumpar, 1994). Allgemein wird ein möglichst früher RT-Beginn nach OP empfohlen (innerhalb 24 h), wobei dieses sehr enge Zeitfenster wohl durch keinerlei Daten gedeckt ist und bei Beginn der RT bis zu 72 h nach OP kein nachteiliger Effekt nachweisbar war (Perez, 2001). Etwa 50–70 % Rezidivfreiheit. Zielvolumen mittels Bleischablonen strikt auf das Narbengebiet begrenzen. Auch die Einzeit-RT mit 7,5–10 Gy ist möglich (z. B. Ragowski, 2001). Ausgereifte Keloide sind keine RT-Indikation.
- **Hidradenitis suppurativa**
 - Akut/schmerhaft: 0,2 Gy/d, GD 2 Gy
 - Chronisch: 1 Gy 1-mal/Wo., GD 3–12 Gy
- **Induratio penis plastica:** Therapie mit 150–200 kV Röntgen oder 6 MV Elektronen. Typische Dosierung sind 20 Gy in 2 Wo. (10 × 2 Gy), darunter 50–80 % Besserung. Bei knotigen Indurationen auch 3 × 1 Gy/Wo. bis 8 Gy und ggf. Wiederholung nach 6 Mon. bei ausbleibendem Erfolg möglich. Vor allem Schmerzsymptomatik wird reduziert, weniger Deviation (Pambor, 2003). Hodenkapsel!
- **Dupuytren-Kontraktur:** Die spontane und postop. Progressionsrate von 50 % in 5 J. scheint durch RT – retrospektiven Untersuchungen zu folge – mindestens halbiert zu werden. RT-Indikation insbesondere im Frühstadium „N“ (Knoten und Stränge ohne Kontraktur) und Stadium „I“ (leichte Kontraktur). In höheren Stadien eher OP erwägen. Nur RT der sicht- und tastbaren Indurationen, aber mit weitem (1–2 cm) Sicherheitsabstand (lateral 0,5–1 cm, longitudinal 1–2 cm). RT mit Orthovolt (120–150 kV, 20 mAs, 2 mm Aluminiumfilter, Fokus-Haut-Abstand [FHA] 40 cm, individuelle Bleigummiaabdeckung) oder Elektronen (3–6 MV, 5 mm Bolus).

Dosierung: 10×2 Gy oder $7-10 \times 3$ Gy (Seegenschmidt, 2001).

- **Morbus Ledderhose:** Seltener als Morbus Dupuytren, aber in Verbindung mit diesem bei 10–20 % der Betroffenen. Kontrakturen eher selten, Beeinträchtigung durch Größe der Knoten plantar. Wie beim Morbus Dupuytren wurden Dosen von 10×3 Gy in 2 Serien bis 30 Gy GD appliziert. Etwa 80 % erzielten eine deutliche Verbesserung der Symptome (Knotenrückbildung, Seegenschmidt, 2003).
- **Lymphozelen/Lymphfisteln:** Treten nach 2 % aller Gefäßoperationen auf. Bei klinischer Symptomatik vor erneuter operativer Revision ca. 20 Gy in 2 Gy-ED. Nach neueren Daten (Neu/Haase, 2000) genügen aber 12 Gy in 1 Gy-ED. Geringe Einzeldosen (0,3–0,5 Gy) führen gegenüber hohen Einzeldosen (3 Gy) zu besseren lokalen Erfolgen (Mayer R et al., 2005). Bei perkutaner Fistelung: tägliche Messung des sezernierten Volumens (z. T. auch deutlich < 12 Gy zum Sistieren ausreichend).
- **Juvenile Nasen-Rachen-Fibrome:** 30–35 Gy in 3 Wo. In etwa äquivalent zur OP, wenn diese nicht möglich.
- **Aneurysmatische Knochzenzysten:** wenn OP nicht möglich oder bei R1-Resektion: 30–40 Gy in 2 Gy-ED bewirken Rekalifizierung.

32.9 Andere Indikationen

- **Ekzematöse Erkrankungen:** 6–12 Gy, 1 Gy alle 3 d; guter antipruritischer Effekt bei Steroidkontinuation.
- **Psoriasis:** psoriatische Nägel: 1 Gy 1-mal/Wo., GD 3 Gy.
- **Heterotope Ossifikationsprophylaxe (HOP):** Nach Hüfttotalendoprothese werden insgesamt 30 % heterotope Ossifikationen beobachtet, Verkalkungen zeigen sich frühestens 4 Wo. nach OP im Röntgen. Von diesen Ossifikationen sind 10 % im Stadium Brooker III/IV (unbrauchbar) zu erwarten. Bei Hüften, die zum Zeitpunkt der OP keine vorbestehende heterotope Ossifikation aufwiesen, treten nach 1×7 Gy oder 3×4 Gy heterotope Ossifikationen in ca. 90 % gar nicht, in ca. 10 % Brooker I, in max. 2 % Brooker II und höhergradige praktisch gar nicht auf, d. h., das

Risiko für heterotope Ossifikationen wird von 30 % auf ca. 10 % gesenkt, und schwere Manifestationen treten praktisch gar nicht mehr auf. Minimal müssen bei einmaliger Bestrahlung 6 Gy appliziert werden. Zielzelle der RT ist wohl die pluripotente mesenchymale Stammzelle, die vor der Differenzierung zum Osteozyten ausgeschaltet werden muss. Großzügig bestrahlen, insbesondere lateral (Bereich des Weichteiltraumas durch OP) nichts ausblocken. Wirksames Zeitfenster von 24 h prä- bis 72 h postop. Am wirksamsten direkt (bis 4 h) vor OP (Kölbl, 2008). Die Alternativtherapie – Prophylaxe mit nichtsteroidalen Antiphlogistika – kann bei Therapieversagen auf eine Modalität im Rezidivfall auch kombiniert mit der RT verwendet werden.

- **Pterygium:** Durch neue OP-Techniken reduzierte Rezidivrate. Nach primärer OP daher keine Indikation zur RT. Nach Rezidiv-OP weiterhin RT-Indikation. Entweder Strontium-90-Augenapplikator oder 20 kV Röntgen (40 mm Fokus-Haut-Abstand, 1,5 cm Tubus, 0,1 mm Aluminiumfilter). RT von der Pterygiumbasis bis zum Limbus cornea, z. B. unmittelbar präop. 7 Gy und max. 24 h postop. 5 Gy sowie dann nochmals 3×5 Gy alle 2 d (Willner, 2001). Reduziert die Rezidivrate von ca. 30 % auf < 5 %.
- **Postop. Parotitis:** z. B. $5 \times 0,5-1$ Gy im täglichen Abstand.
- **Speichelrüsenfistel:** z. B. 6×1 Gy.
- **Intrakoronare In-Stent-Restenosierungsprophylaxe:** ca. 50 % der In-Stent-Restenosen restenosieren nach erneuter PTCA. Durch HDR-Brachytherapie (IR-192, Sr-90, Yt-90, P-32) lässt sich diese Rate nach 6 Mon. auf 10–20 % verringern. Dosis: in den meisten Studien bisher ca. 15 Gy in 2 mm Gewebetiefe (Leon [Gamma-1], 2001; Coussement [INHIBIT], 2000; Waksman [WRIST], 2000; Waksman [START], 2000). Möglicherweise bessere Restenosierungsprophylaxe bei 20 Gy in 2 mm Gewebstiefe (Strnad [EVEREST], 2001). Zielorgan: Endothel. Zu hohe Dosen an Media/Adventitia vermeiden. Wichtig: Antikoagulanzen über 9–12 Mon., sonst u. U. vermehrte Spätstenosen im Stent (Gamma-1). Daher noch keine Routinetherapie! Drug Eluting Stents haben die Brachytherapie praktisch vollständig verdrängt, auch wenn neuere Daten hinsichtlich vermehrt

- auftrtender Spätstenosen auch dieses Konzept hinterfragen lassen (Prescire Int., 2009).
- **Kastrationsbestrahlung der Frau** (heute quasi obsolet): 3×4 Gy in 3 d oder 1×6 Gy.
 - **Epilationsbestrahlung:** 6 Gy ED (historisch bei Tinea capitis eingesetzt).

32.10 Akustikusneurinome/arteriovenöse Malformationen (AVM)/Meningeome/Hypophysenadenome

> Kap. 23.

32.11 Desmoide

> Kap. 21.

LITERATUR

- Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:560–7.
- Borok, Thomas Louis et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids, *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 1988, Volume 15, Issue 4, 865–870.
- Gaip US, Meister S, Lödermann B, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009;42:340–2.
- Gerling J., Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy, *International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics*, 2003; 55: 182–189.
- Gorman CA. Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: Results at one Year. *Thyroid* 2002;12(3):251–5.
- Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998; 51: 403–412.
- Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002;78:315–25.
- Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998;74:367–78.
- Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999;75:995–1003.
- Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000;54:273–82.
- Klumpp Di, Murray JC, Ancher Mm. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994 Aug;31(2 PT 1):225–31.
- Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis – The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Seegenschmiedt MH (Eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357–372.
- Mayer R, Sminia P, McBride W, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:660–4.
- Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) – Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:828–43.
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Kop-peschaar HP, Tick L, TErwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000 Apr 29:355: 1505–1509.
- Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ, Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, *Strahlenther und Onkol* 2000; 176(1): 9–15.
- Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose – mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:455–62.
- Ott OJ, Hertel S, Gaip US, et al. Benign painful elbow syndrome. *Strahlenther Onkol* 2012;188:873–7.
- Pambor C, Gademann G. Induratio penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003;179:787–90.
- Pannowitz G von. Strahlentherapie der Arthrosis deformans, Technik und Ergebnisse. *Der Radiologe* 1970; 10: 51–54.
- Perez CA, Lockett MA, Young G. Radiation therapy for keloids and plantar warts. *Front Radiat Ther Oncol* 2001;35:135–46.
- Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:259–64.
- Prescire Int. 2009 Apr;18(100): 70–74.
- Prummel MF, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmology. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan;89(1):15–20.
- Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:178–81.
- Ragoowansi R, Cornes PG, Glees JP, Powell BW, Moss AL. Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. *Br J Plast Surg* 2001 Sep;54(6):504–8.

- Rödel F, Kley N, Beuscher HU, et al. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. *Int J Radiat Biol* 2002;78:711–9.
- Sakata K, et al. Radiotherapy of vertebral hemangiomas. *Acta Oncol* 1997;36(7):719–24.
- Seegenschmiedt MH, Attassi M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2003;179:847–53.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349–371.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409–427.
- Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001;177:74–81.
- Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM, et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996;38:69–71.
- Willner J, Flentje M, Lieb W. Soft X-ray therapy of recurrent pterygium – an alternative to 90Sr eye applicators. *Strahlenther Onkol* 2001 Aug;177(8):404–9.
- Winkler C, Dornfeld S, Baumann M et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhämagiomen. *Strahlenther Onkol* 172; 1996: 681–684.

KAPITEL

33

Carsten Herskind

Normalgewebstoleranz

33.1 Allgemein

Unerwünschte Reaktionen im mitbestrahlten Normalgewebe können früh, d. h. bis 3 Monate nach der Strahlentherapie bzw. später bis mehrere Jahre danach auftreten. Frühreaktionen wie z. B. Hautrötung oder Mukositis entstehen in schnell proliferierenden Geweben und sind meist vorübergehender Natur. Dagegen können Spätreaktionen in langsam proliferierenden Geweben die Dosis begrenzen, die im Tumor appliziert werden kann. Obwohl die Zellproliferation eine gewisse Rolle für Normalgewebsreaktionen spielt, sind strahleninduzierte Effekte auf die Mikrovaskulatur, Zytokine und Immunzellen ebenso wichtig für ihre Entstehung. Generell sind Früh- und Spätreaktionen deterministische Effekte, die von einer Schwellendosis und einem dosisabhängigen Anstieg der Häufigkeit und des Schweregrads charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu treten genetische Effekte wie strahleninduzierte Mutation und Karzinogenese stochastisch, d. h. zufallsbedingt, auf, bei der die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Dosis ohne eine Schwellendosis ansteigt.

Toleranzdosen (TD) des Normalgewebes beziehen sich auf die maximale Dosis, die ohne wesentliche Beeinträchtigung der Organfunktion bzw. der Gewebebestuktur bei Teilkörperbestrahlung appliziert werden kann. Die Organfunktion hängt in vielen Fällen vom bestrahlten Volumen ab. Man unterscheidet dabei zwischen parallel organisierten Geweben wie Lunge oder Leber, bei denen ein Teilausfall nur geringfügig die Funktion beeinflusst, und seriell organisierten Geweben wie dem Darmtrakt oder dem Rückenmark, bei denen ein Teilausfall gravierende Folgen hat. Es gibt aber auch Zwischenstufen, die beide Aspekte kombinieren, sodass eine scharfe Trennung der beiden Organisationsformen kaum möglich ist. Während eine Regeneration von Gewebe wie Nervenzellen wegen fehlender Stammzellen früher als nicht möglich angesehen wurde, weiß man

heute, dass selbst diese Gewebe Stamm- bzw. Vorläuferzellen beinhalten, die eine begrenzte Regeneration des geschädigten Gewebes ermöglichen.

Weil es in der Vergangenheit wenige gesicherte Studiendaten gab, basierten Toleranzdaten über zwei Jahrzehnte auf eine Übersicht aus 1991 von Emami und Kollegen (Emami et al., 1991), in der die spärliche Studienlage mit einer Konsensus-Umfrage ergänzt und in Tabellenform zusammengefasst wurde. Die Tabelle gab Toleranzdosen (TD) an, die innerhalb von 5 Jahren nach der Strahlentherapie zu einer Nebenwirkungsrate von 5 % bzw. 50 % führen würde ($TD_{5/5}$ bzw. $TD_{50/5}$). Um den Einfluss des bestrahlten Volumens zu berücksichtigen, wurden Toleranzdosen für Bestrahlung von $\frac{1}{3}$, $\frac{2}{3}$ und $\frac{3}{3}$ des Organs geschätzt.

Die Empfehlungen aus dem Emami-Übersichtsartikel kamen in einer Zeit zustande, in der die Strahlentherapie mit Standardfraktionierung (1,8–2,0 Gy/Fx) und homogener Dosisverteilung mittels opponierenden Strahlenfelder (anterior-posterior/posterior-anterior, ap / pa) gegeben wurde und relativ große Volumina des Normalgewebes mit der Verschreibungsdosis mitbestrahlt wurden (> Abb. 33.1a). Heute werden weitgehend konforme Bestrahlungstechniken wie 3D-Conformal Radiotherapy (3D-CRT), intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder bildgestützte Bestrahlung (Image-guided Radio Therapy, IGRT) eingesetzt, die eine Anpassung des Planungsvolumens mit engen Sicherheitsabständen zum Tumor technisch ermöglicht (z.B. > Abb. 33.1b). Darüber hinaus werden zunehmend auch extreme Hypofraktionsierungsschemata wie stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery, SRS) oder stereotaktische Körperbestrahlung (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT bzw. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy, SABR) meist mit 1–3 Fraktionen (max. 6 Fraktionen) bei kleinen Tumoren und Metastasen eingesetzt, was eine Reduktion der Gesamtdosis erfordert. Darüber hinaus sind Spätfolgen oft progredient und entwickeln

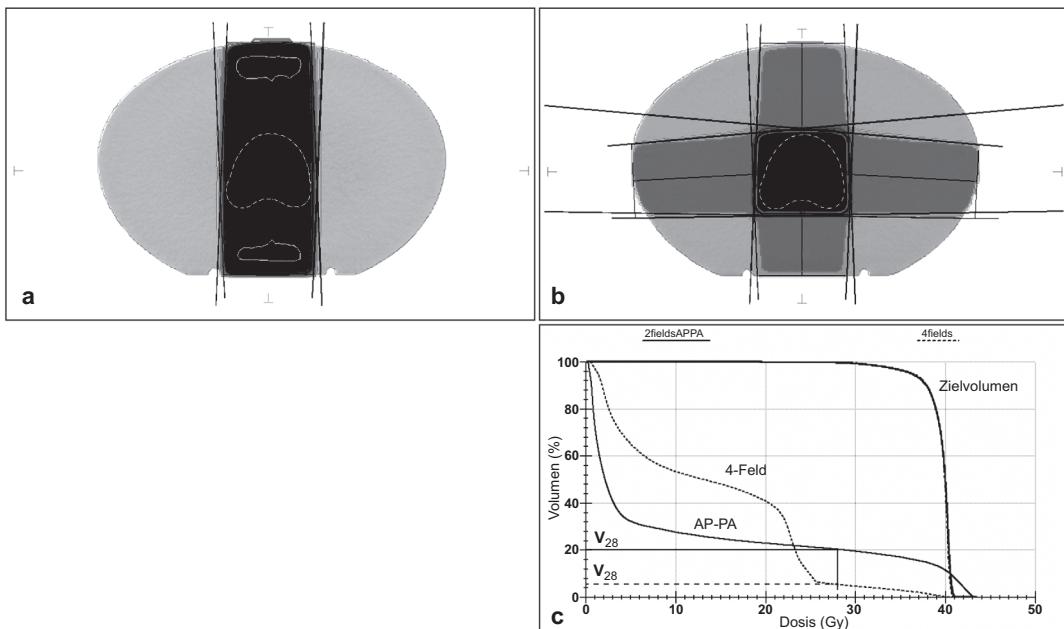


Abb. 33.1 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Dosisverteilungen bei Bestrahlung mit (a) zwei Feldern (anterior-posterior/posterior-anterior, ap/pa) und (b) mit vier Feldern. (c) Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) zeigt die kumulative Dosisverteilung als Prozent des Volumens, das mit der angegebenen Dosis oder höher bestrahlt wird. Für das Zielvolumen sind die DVH beider Bestrahlungstechniken identisch. Für das Normalgewebe reduziert die Bestrahlung mit vier Feldern den Volumenanteil von Dosen > 23 Gy gegenüber der Bestrahlung ap/pa, erhöht dafür den Volumenanteil von Dosen < 23 Gy. Der Volumenanteil, der mit > 28 Gy bestrahlt wird (V₂₈ bei 70 % der Verschreibungsdoxis), reduziert sich von ca. 20 % auf ca. 6 %. Die Bestrahlung ap/pa zeigt sog. Hotspots mit Dosen > 40 Gy. Eine moderne, konformale Bestrahlungstechnik (wie z.B. VMAT) verteilt die Dosis im Normalgewebe durch multiple Einstrahlrichtungen. Das entsprechende DVH für das Normalgewebe würde noch weniger Hochdosisvolumen, dafür mehr Niedrigdosisvolumen aufweisen.

sich über mehrere Jahre, was bei der wachsenden Anzahl langzeitüberlebender Krebspatienten immer wichtiger wird. Außerdem wird die Entwicklung von Spätfolgen durch Faktoren der einzelnen Patienten (z. B. Lebensstil, Genetik) mitbestimmt. Schließlich wird Bestrahlung meist in multimodalen Therapien zusammen mit Chemotherapie eingesetzt, die sich negativ auf die Toleranzdosis auswirken kann. Insgesamt setzt sich der Erkenntnis durch, dass es keine absolute Sicherheit geben kann, sondern die Toleranzdosis durch eine Abwägung von Vor- und Nachteilen für die Patienten bestimmt werden muss. So kann bei manchen Nebenwirkungen eine Nebenwirkungsrate z. B. von 20 % akzeptiert werden, während bei anderen maximal 1 % toleriert wird.

Seit 2010 stellt das QUANTEC-Projekt eine evidenzbasierte Grundlage vieler Toleranzdosen dar (Marks, Ten Haken und Martel et al., 2010). Weil die

publizierten Studien aber unterschiedliche Ansätze bezüglich Dosisverschreibung, Nebenwirkungen, Nachsorge u. s. w. benutzt haben, sind die Angaben von QUANTEC differenzierter als die früheren Angaben von Emami et al. Darüber hinaus wurde versucht die Wahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen (Normal Tissue Complication Probability, NTCP) in Abhängigkeit von der Dosis und des bestrahlten Volumens mittels mathematischer Modelle zu beschreiben (Marks et al. 2010). Komplizierend wirkt sich dabei aus, dass es mehrere, unterschiedliche Punktesysteme für die Graduierung von Normalgewebsreaktionen gibt, die teilweise verschiedene Endpunkte zusammenfassen. Die meistverwendeten Systeme sind: Late Effects Morbidity Scales von RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group bzw. European Organisation for Research and Treatment of Cancer), die für Spätfolgen in LENT-SOMA

Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder im Elsevier-Webshop



Das Buch bietet Ihnen eine knapp formulierte, interdisziplinäre Übersicht über die jeweilige Rationale für die Therapie der verschiedenen Tumorentitäten unter ausführlicher Berücksichtigung der Chirurgie sowie der Hormon- und Chemotherapie. Darüber hinaus werden Ihnen spezifisch strahlentherapeutische Aspekte mit praxisrelevanten Angaben vorgestellt.

Neu in der 3. Auflage:

- Alle Kapitel umfassend aktualisiert
- Darstellung der Bestrahlungsplanung auf aktuellstem Level: von der 2-D zur 3-D-Betrahlungsplanung, von der reellen zur virtuellen Simulation, von der 3-D-konformalen zur intensitätsmodulierten Bestrahlung
- Berücksichtigung der jeweiligen Leitlinie sowie bei neuerer Datenlage Hinweis auf Unterschiede zur gültigen Fassung

Mit dem Code im Buch hat der Leser kostenfreien, zeitlich begrenzten Online-Zugriff auf den Buchinhalt. (Angebot freibleibend)

Strahlentherapie kompakt

3. Aufl. 2019. 420 S., kt.

ISBN: 978-3-437-23292-3 | € [D] 59,- / € [A] 60,70



ELSEVIER

elsevier.de

Empowering Knowledge