

KAPITEL
Hirntumoren

Gliome

Entwicklungsstufe: S2k
Stand: September 2012
AWMF-Registernummer: 030/099

[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Michael Weller, Zürich
michael.weller@usz.ch

Was gibt es Neues?

- Mutationen der Isozitatdehydrogenase-(IDH-)Gene 1 und seltener 2 finden sich bei der Mehrzahl der WHO-Grad-II- und -III-Gliome und sind bei Gliomen der WHO-Grade II–IV prognostisch günstig (Yan et al. 2009).
- Mutationen der Isozitatdehydrogenase-(IDH-)Gene 1 und seltener 2 könnten helfen, die Trennungskriterien von anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen zu schärfen (Hartmann et al. 2010).
- Nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie sind die Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema und die Strahlentherapie bei anaplastischen Gliomen gleichermaßen wirksam, unabhängig von der Histologie (Wick et al. 2009b).
- Die Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema ist in der Rezidivtherapie chemo-naiver Patienten mit Rezidiven maligner Gliome gleich wirksam (Brada et al. 2010).
- Bevacizumab wurde in den USA und in der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, auf der Basis zweier unkontrollierter Phase-II-Studien für die Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen (Friedman et al. 2009, Kreisl et al. 2009).
- Der mTOR-Hemmstoff Everolimus hemmt das Wachstum subependymaler Riesenzellastrozytome bei Patienten mit tuberöser Sklerose (Krüger et al. 2010).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Allgemein

- Bei allen Therapieentscheidungen in der Neuroonkologie sind Risiken und Nutzen abzuwägen und Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) sowie neurologischer Zustand des Patienten in das Therapiekonzept miteinzubeziehen.
- Früherkennung und Prävention besitzen bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert.
- Bei hereditären Tumorsyndromen sollte eine humangenetische Beratung erfolgen und ggf. eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden.
- Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die MRT ohne und mit Kontrastmittel.
- Vor allem bei der ersten MRT- oder CT-Verlaufskontrolle nach der Strahlentherapie soll bei Vergrößerung der Raumforderung oder Zunahme der Kontrastmittelaufnahme eine Pseudoprogression differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.
- Nur in sehr seltenen Ausnahmen kann auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden.
- Histologische Diagnosen sollten sich an der aktuellen WHO-Klassifikation orientieren.
- Molekulare Marker sollten außerhalb klinischer Studien nicht zur Entscheidung über Strahlen- oder

Chemotherapie herangezogen werden. 1p/19q-Kodeletion, MGMT-Promoter-Methylierung und IDH-1-Mutationen sind jedoch wertvolle prognostische Biomarker.

- Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität.

WHO-Grad-II-Tumoren

- Biopsisch/operativ gesicherte diffuse, kleinere (Durchmesser < 4–5 cm), nicht komprimierend wachsende Astrozytome (WHO-Grad II), die klinisch bis auf zerebraloorganische Anfälle asymptomatisch und bildgebend stabil sind, können insbesondere bei jüngeren Patienten unter 40 Jahren beobachtet werden.
- Klinisch symptomatische, radiologisch zirkumskripte WHO-Grad-II-Astrozytome an operativ gut zugänglicher Stelle sollten mikrochirurgisch reseziert werden.
- Klinisch symptomatische oder progrediente WHO-Grad-II-Astrozytome werden fraktioniert bestrahlt, wenn chirurgische Optionen mit einem hohen Risiko neurologischer Morbidität verbunden sind.
- Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms sollte die Reoperation erwogen und in der Regel (falls noch nicht erfolgt) die Strahlentherapie angeschlossen werden.
- Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms nach Strahlentherapie soll auf individueller Basis die Indikation zur Chemotherapie geprüft werden.
- Oligoastrozytome des WHO-Grads II werden analog zu den Strategien bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II behandelt.
- 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.

WHO-Grad-III-Tumoren

- Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms ist die Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.
- Die Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema ist nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie (Wick et al. 2009b) der Strahlentherapie bei anaplastischen Gliomen einschließlich der anaplastischen Astrozytome gleichwertig.
- Im Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie ist Temozolomid Standard.

Definition und Klassifikation

Die vorliegende Leitlinie zu primären Hirntumoren des Erwachsenenalters befasst sich in Anlehnung an die dritte Revision der histologischen Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Louis et al. 2007) mit

- Gliomen des WHO-Grads I (pilozytisches Astrozytom)
- Gliomen des WHO-Grads II (diffuse Astrozytome, fibrillär, gemistozytisch, protoplasmatisch, pilomyxoides Astrozytom, Oligodendrogliome, Oligoastrozytome) und
- Gliomen des WHO-Grads III (anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome, anaplastische Oligoastrozytome) sowie mit
- Glioblastomen (WHO-Grad IV),
- der Gliomatosis cerebri,
- Hirnstammgliomen und
- spinalen Gliomen.

Diagnostik

Früherkennung und Prävention

Die Inzidenz der Gliome beträgt insgesamt etwa 5–6/100.000 Einwohner pro Jahr. Einfach zu erhebende Parameter wie z. B. die Bestimmung eines gliomassoziierten Proteins im Serum stehen nicht zur Verfügung. Für den Nachweis eines Glioms sind bildgebende Verfahren, in erster Linie die Magnetresonanztomografie (MRT), erforderlich. Schließlich ist aus kasuistischen Beobachtungen bekannt, dass sich Glioblastome innerhalb weniger Wochen entwickeln können. Aus diesen Gründen spielt die Früherkennung bei Gliomen keine Rolle. Lediglich bei seltenen hereditären Syndromen mit Neigung zur Entwicklung von Gliomen (Neurofibromatose I/II, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) werden bildgebende Verfahren als Screening-Methode eingesetzt. Ob die Bildgebung auch im weiteren Verlauf ohne klinische Hinweise auf einen Hirntumor wiederholt werden sollte, ist ungewiss.

Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung sind die ersten, durch den Tumor bedingten Symptome und deren weitere Entwicklung relevant. Die Anamnese kann Risikofaktoren wie Immunschwäche oder chronische Alkoholkrankheit erfassen, die für

differenzialdiagnostisch infrage kommende, nicht tumoröse Raumforderungen Bedeutung haben. Je nach psychopathologischem Status des Patienten kommt der Fremdanamnese größeres Gewicht zu. Klinische Verdachtssymptome für eine intrakranielle Raumforderung sind neu auftretende fokale oder generalisierte zerebralorganische Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und Zeichen erhöhten Hirndrucks.

Klinische Untersuchung

Die klinisch-internistische Untersuchung erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnose primär extrazerebraler, metastasierender Tumoren und wird meist auch zur Beurteilung der Operationsfähigkeit durchgeführt. Die sorgfältige neurologische Untersuchung dient der Dokumentation der durch den Tumor bereits bei Diagnosestellung verursachten Defizite. Sie ist zur Beurteilung späterer Folgen von Tumorprogression und Therapie von großer Bedeutung. Gleiches gilt für neuropsychologische Untersuchungen bei Diagnose und im Verlauf. Als ein Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung ist der Karnofsky-Index festzulegen.

Neuroradiologische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor wird eine MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittelgabe als Methode der Wahl durchgeführt. Falls die MRT Fragen offen lässt, deren Beantwortung für die Planung des weiteren Prozedere relevant ist, müssen weitere bildgebende Verfahren (CT, selten nach Maßgabe des Operateurs Angiografie) durchgeführt werden. Die CT ist deutlich besser zum Nachweis von Verkalkungen geeignet, die besonders bei der Differenzialdiagnose von Oligodendrogliomen wichtig sind. Die Pseudoprogession, eine scheinbare Größenzunahme des Tumors bei Vergrößerung des kontrastmittelaufnehmenden Areals, kann ein differenzialdiagnostisches Problem vor allem bei der ersten Kontrolluntersuchung maligner Gliome nach der Strahlentherapie sein (Brandsma et al. 2008). Die fälschliche Annahme einer solchen Progression birgt die Gefahr, dass potenziell wirksame Therapien zu früh beendet werden. Die potenzielle Bedeutung anderer moderner bildgebender Methoden (Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT], Positronenemissionstomografie [PET], Magnetresonanztomografie [MRS], funktionelle MRT) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Spezielle MR-Untersuchungen und Aminosäure-PET werden bei entsprechender Tumorlokalisation zunehmend zur Operations- und Biopsieplanung eingesetzt. Die Bildgebung, insbesondere die MRT, ist zudem für die Verlaufsbeurteilung während der Gliomtherapie von entscheidender Bedeutung (Macdonald et al. 1990, Wen et al. 2010).

Liquordiagnostik

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer entzündlichen Erkrankung einschließlich Hirnabszess, eines primären zerebralen Lymphoms, eines zerebral metastasierenden Tumors oder eines Keimzelltumors oder zum Nachweis einer Liquoraussaat kann die Liquordiagnostik wesentliche Hinweise geben. Bei Zeichen intrakranieller Drucksteigerung und vor allem bei infratentoriellen Raumforderungen kann eine Lumbalpunktion, je nach Größe und Lage der Raumforderung, kontraindiziert sein.

EEG

Das EEG dient als Indikator der Krampfbereitschaft und ist bei symptomatischen Anfällen für die weitere Therapieplanung hilfreich.

Biopsie/Operation

Die Erstellung eines spezifischen neuroonkologischen Therapiekonzepts setzt eine mikroskopische morphologische Diagnostik voraus. Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Abwartendes oder palliatives Vorgehen ohne histologische Sicherung der Diagnose ist lediglich indiziert, wenn das Interventionsrisiko gegenüber dem Gewinn durch eine histologische oder zytologische Diagnose als gravierender eingeschätzt wird als das Informationsdefizit durch fehlende Sicherung der Diagnose. Mittels einer in Lokalanästhesie durchgeführten stereotaktischen Biopsie ist auch bei Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand eine definitive morphologische Diagnose möglich, um die Grundlage für therapeutische Entscheidungen sowie die Beratung des Patienten oder der Angehörigen herzustellen – auch im Falle einer infausten Prognose ohne weitere Interventionsmöglichkeiten. Dabei ist die Treffsicherheit der stereotaktischen Biopsie mit Entnahme konsekutiver Biopsiezylinder oder kleiner serieller Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zieltrajektes sehr hoch, ebenso wie die diagnostische Zuverlässigkeit im Vergleich zu größeren Resektatstücken. Stereotaktische Biopsien führen bei mehr als 90 % aller Patienten zu einer sicheren Diagnose. Sie sind mit Morbiditätsraten von 3–4 % und Mortalitätsraten unter 1 % assoziiert.

Wichtig für die Entscheidungsfindung zum geplanten Eingriff sind Art und Ausmaß neurologischer Defizite und die Wahrscheinlichkeit ihrer Besserung durch den Eingriff. Einschränkungen bestehen hier vor allem für offene Operationen. Empfehlungen bezüglich Indikation und Kontraindikation sind schwierig, da die Erhaltung von Funktion und gesunder Struktur neben der Lage des Tumors weitgehend von der angewandten operativen Technik und der Erfahrung des Operateurs bzw. des Zentrums abhängig ist. Generell gilt, dass zusätzliche neurologische Defizite zu

vermeiden sind und dass Werkzeugleistungen erhalten bleiben sollen. Der Allgemeinzustand des Patienten, vor allem Alter und Begleiterkrankungen, kann die Therapiemöglichkeiten ebenfalls begrenzen. Eine allgemeine Altersbegrenzung kann nicht angegeben werden. Diese Gesichtspunkte sollten in die Beurteilung der Operationsindikation eingehen. Schlechter Allgemeinzustand – beurteilt als Karnofsky-Index – und höheres Alter sind negative prognostische Faktoren.

Präoperative Behandlung

In der Neuroonkologie ist die präoperative Behandlung vor dem eigentlichen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff von besonderer Bedeutung. Zur Behandlung der peritumoralen raumfordernden Hirnschwellung sowie zur Prophylaxe oder zur Reduktion des durch die operative Manipulation hervorgerufenen postoperativen Hirnödems ist oft eine medikamentöse antiödematöse Behandlung erforderlich. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann bei ausgeprägtem Hirnödem ausnahmsweise durch die zusätzliche Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen (Mannitol, Glycerol) unterstützt werden. Bei drohender Einklemmung und Versagen der antiödematösen Therapie kann auch eine akute neurochirurgische Entlastung erforderlich werden. Das Mittel der Wahl in der Akuttherapie ist Dexamethason, bei ausgeprägtem Hirndruck initial mit einer intravenösen Bolusdosis von bis zu 40 mg, danach mit 16 mg oral täglich, ggf. mit weiterer Reduktion bis zur Operation. Dass eine höhere Dosis eine bessere Wirksamkeit hat, ist nicht belegt. Eine einzige randomisierte Studie bei Patienten mit Hirnmetastasen zeigte keine Steigerung der Wirkung bei Zunahme von Nebenwirkungen bei 16 mg gegenüber 4 mg Dexamethason pro Tag (Vecht et al. 1994). Wegen der langen Halbwertszeit ist die einmalige Gabe am Morgen ausreichend. Die maximale Wirkung ist nach 2–3 Tagen zu erwarten. Wenn aufgrund der bildgebenden Befunde differenzialdiagnostisch ein primäres zerebrales Lymphom wahrscheinlich ist, muss auf die Gabe von Kortikosteroiden verzichtet werden, weil die lympholytische Aktivität der Kortikosteroide die histopathologische Diagnostik erschwert oder sogar unmöglich machen kann. Hier sollten nur osmotisch aktive Substanzen eingesetzt und rasch eine Sicherung der Diagnose angestrebt werden.

Patienten mit Tumoren, die mit Krampfanfällen symptomatisch wurden, sollten prä- und perioperativ antikonvulsiv behandelt werden. Viele Zentren der Neurochirurgie führen diese Antikonvulsiva-Prophylaxe prä- und perioperativ jedoch auch bei Patienten durch, die zuvor keinen Krampfanfall erlitten haben. Diese Vorgehensweise ist nicht durch Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien abgesichert (Glantz et al. 2000, Wick et al. 2005). In der Indikation der prä- und perioperativen Anfallsprophylaxe werden bevorzugt die intravenös applizierbaren Substanzen Levetiracetam, Valproinsäure und Phenytoin sowie Benzodiazepine eingesetzt. Valproinsäure wird von einigen Zentren wegen vermuteter, klinisch bisher jedoch nicht gesicherter erhöhter Blutungsneigung bei operativen Eingriffen nicht eingesetzt (Anderson et al. 1997). Solche Blutungen werden aufgrund der Neigung von Valproinsäure zur Auslösung von Thrombozytopenien bzw. Thrombozytopathien gefürchtet, die auch für eine adjuvante Chemotherapie problematisch werden können. Phenytoin ist wegen seiner Nebenwirkungen und Interaktionen in dieser Indikation nicht mehr empfehlenswert. Mit zunehmend schnellerer postoperativer Extubation entfällt jedoch der Vorteil der intravenösen Applikationsmöglichkeit, sodass auch andere Substanzen primär zum Einsatz kommen können (s.u.).

Zytologische Diagnostik und Gradierung

Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Auf die therapeutischen Ziele der Operation wird weiter unten eingegangen. Bei entsprechender Konstellation ist zunächst die alleinige Diagnosesicherung mittels stereotaktischer Serienbiopsie angezeigt. Die Diagnostik wird im Falle der stereotaktischen Gewebsentnahme als zytologisches Verfahren mittels Quetschtechnik und Supravitalfärbung während der Operation durchgeführt. Optimale Ergebnisse sind nur bei einer gemeinsamen Beurteilung der Bildgebung, der definierten Entnahmestellen und der entsprechenden Präparationen durch den Operateur und den neuropathologischen Diagnostiker zu erwarten. Ist eine intraoperative zytologische Diagnostik nicht möglich, sollte durch Schnellschnittuntersuchung sichergestellt werden, dass diagnostisch verwertbares Gewebe entnommen wurde, bevor der Eingriff beendet wird. Die bei einer stereotaktischen Serienbiopsie entnommenen Proben werden nach Fixierung in Formalin und Einbettung in Paraffin einer klassischen HE-Färbung und weiterführenden immunhistologischen Untersuchungen zugeführt, auch sind bei entsprechender Expertise molekularbiologische Untersuchungen an Kryo- oder Paraffinmaterial aus stereotaktisch gewonnenen Proben möglich. In jedem Fall sollte eine für die jeweilige Raumforderung repräsentative Tumorgewebeentnahme erfolgen. Das nativ oder fixiert asservierte Gewebe wird makroskopisch und histologisch beurteilt. Aufgrund der zunehmenden prognostischen Relevanz molekulargenetischer Untersuchungen (s.u., Tabatabai et al. 2010) auch außerhalb klinischer Studien sollte versucht werden, zusätzlich Kryopräparate zu asservieren.

Der makroskopischen Beurteilung kommt die Aufgabe zu, repräsentative Teile (Zentrum, Randzone, Reaktion) zu bezeichnen und der histologischen Untersuchung zugänglich zu machen. Die histologische Standarduntersuchung erfolgt in einem ersten Durchgang mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung am Paraffinschnitt. Danach wird die Diagnose entsprechend den Richtlinien der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems gestellt. Wesentlich ist neben der Artdiagnose die Zuordnung der biologischen Wertigkeit des Tumorgewebes, die Gradierung, zu den Tumorgraden WHO-Grad I–IV (Louis et al. 2007). Dabei werden Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen in Abhängigkeit von der Artdiagnose als Zeichen der Anaplasie gewertet.

Oft sind neurohistologische Spezialfärbungen und insbesondere immunhistochemische Reaktionen zur Diagnosestellung notwendig. Folgende Spezialfärbungen sind gebräuchlich: Bindegewebsfärbungen (Elastica-van-Gieson-Färbung, Trichrom-Färbung nach Masson) zur Differenzialdiagnose mesodermaler versus glialer Tumoren und zum Nachweis der Bindegewebsbeteiligung bei höhergradigen Gliomen sowie Silberfaserimprägnation zur gleichen Fragestellung und zur Differenzierung zerebraler Lymphome.

Zusätzlich zur konventionellen Lichtmikroskopie hat der immunhistochemische Nachweis zell- bzw. gewebsspezifischer Differenzierungsmarker insbesondere auch bei der Beurteilung kleiner stereotaktischer Biopsieproben eine wichtige Bedeutung für die Differenzialdiagnostik erlangt. Häufig eingesetzte immunhistochemische Marker für supratentorielle Gliome sind das saure Gliafaserprotein (GFAP) und das Protein S 100. Supratentorielle Gliome sind im Regelfall GFAP- und/oder S 100-positiv und negativ für epitheliale (Zytokeratine) und lymphozytäre (CD20, CD45) Marker. Dies erlaubt die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinommetastasen und Lymphomen. Auch maligne Melanome, Meningeome, sarkomatöse Tumoren und Keimzelltumoren können immunhistochemisch anhand spezifischer Markerexpressionsprofile von Gliomen unterschieden werden. Innerhalb der Gruppe der supratentoriellen Gliome erlaubt die Immunhistochemie jedoch keine zuverlässige Unterscheidung zwischen astrozytären, oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumoren. Die Expression von GFAP ist in astrozytären Gliomen meist stärker ausgeprägt als in den Oligodendrogliomen. Dem Nachweis des mutanten IDH-1-Proteins (R132H) kommt eine große Bedeutung bei der Identifikation von diffusen Gliomen und deren differenzialdiagnostischer Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten und einer reaktiven Gliose zu. Zur Beurteilung der Proliferationsaktivität der Gliome wird häufig die Markierungsrate für das proliferationsassoziierte nukleäre Antigen Ki-67 mithilfe des MIB1-Antikörpers bestimmt. Diese Untersuchung kann z. B. bei der Differenzierung zwischen WHO-Grad-II- und WHO-Grad-III-Gliomen helfen. Die Gradierung der Gliome hat eine große prognostische Bedeutung (► Tab. 76.1).

Tab. 76.1 Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors (www.cbtrus.org).

Tumor	Häufigkeit (% der him-eigenen Hirn-tumoren)	Inzidenz pro 100.000/Jahr	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
pilozytisches Astrozytom	1,7	0,33		97	92
diffuses Astrozytom	0,5	0,1	47	61	47
Oligodendrogliom	1,4	0,27	41	90	79
anaplastisches Astrozytom	2,1	0,4	50	42	27
anaplastisches Oligodendrogliom	0,7	0,12	46	65	47
Glioblastom	17,1	3,7	62	12	5

In der molekularen Pathologie der Gliome steht mit der Bestimmung von Kodeletionen der Chromosomenarme 1p und 19q mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Mikrosatelliten-PCR-basiertem Nachweis von Allelverlusten (Loss of Heterozygosity, LOH) ein Marker zur Verfügung, der prognostische Information über den klinischen Verlauf bei Patienten mit oligodendroglialen und oligoastrozytären Gliomen gibt. In retrospektiven Untersuchungen und in den klinischen Studien RTOG-Studie 94-02, EORTC-Studie 26951 und NOA-04 war der kombinierte Verlust genetischen Materials auf 1p und 19q bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen und anaplastischen Oligoastrozytomen mit längerer progressionsfreier und gesamter Überlebenszeit assoziiert (Cairncross et al. 1998, Cairncross et al. 2006, van den Bent et al. 2006, Wick et al. 2009b). Dies hat keine Konsequenzen für die Auswahl der spezifischen Therapie, weil dieser Einfluss des 1p/19q-Status bei nur bestrahlten Patienten genauso ausgeprägt war wie bei den kombiniert mit Strahlentherapie und PCV-Chemotherapie behandelten Patienten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der 1p/19q-Verlust als prognostischer und nicht als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine bestimmte Form der adjuvanten Therapie anzusehen. Allerdings scheint dieser molekulare Marker seine prognostische Bedeutung zu verlieren, wenn keine tumorspezifische Behandlung mit Strahlentherapie oder Chemotherapie erfolgt (Weller et al. 2007). Insofern kann der 1p/19q-Verlust als prädiktiv für das Ansprechen auf genotoxische Therapie angesehen werden.

Mit der Bestimmung der Methylierung der Promoterregion des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT-)Gens steht ein zweiter molekularer Parameter zur Verfügung, der klinische Bedeutung erlangt hat. Unter den zahlreichen Methoden zur Bestimmung des MGMT-Status hat sich nur die methylierungsspezifische PCR (MSP) durchgesetzt (Weller et al. 2010). Die Bestimmung des MGMT-Status ist technisch anspruchsvoll und einzelnen Zentren vorbehalten. Die Interpretation der Testergebnisse ist wegen der Notwendigkeit zu Normalisierung und der unklaren Bedeutung quantitativer Bestimmungen ebenfalls komplex. Aktuell sollte der MGMT-Status in der Regel nicht für Therapieentscheidungen außerhalb klinischer Studien herangezogen werden. Nur beim neu diagnostizierten Glioblastom ist bei Methylierung ein prädiktiver Effekt für das Ansprechen auf Temozolomid nachgewiesen (Hegi et al.

2005). Auch nur bestrahlte Patienten mit Glioblastom zeigen jedoch bei Methylierung ein längeres progressionsfreies Überleben (Hegi et al. 2005), und bei Patienten mit anaplastischen Gliomen ist der Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen methylierten und nicht methylierten Tumoren bei Strahlentherapie und Therapie mit Alkylanzien sogar gleichermaßen ausgeprägt (Wick et al. 2009b).

Mutationen der IDH-1- oder -2-Gene finden sich bei etwa 80 % der Patienten mit Gliomen der WHO-Grade II und III sowie bei sekundären Glioblastomen, aber nur bei etwa 5–10 % der Patienten mit primären Glioblastomen, jedoch so gut wie nie bei pilozytischen Astrozytomen oder Ependymomen. Dadurch hat die Bestimmung der IDH-Mutationen in erster Linie diagnostische Bedeutung. Innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppen sind IDH-Mutationen zudem prognostisch günstig. Die Bestimmung des IDH-Status ist einfach: Sie erfolgt entweder mittels PCR oder mittels Immunhistochemie durch Einsatz mutationsspezifischer Antikörper. Für individuelle Therapieentscheidungen kann jedoch auch der IDH-Status nicht herangezogen werden (Tabatabai et al. 2010). Er verbessert zukünftig vermutlich jedoch die diagnostische Trennschärfe zwischen anaplastischen Gliomen und Glioblastomen.

Schließlich kann eine onkogene Aberration von BRAF bei 60–80 % der pilozytischen Astrozytome nachgewiesen werden (Bar et al. 2008, Pfister et al. 2008). Da diese selten bei diffusen astrozytären Tumoren zu finden sind, kann ihre An- oder Abwesenheit die Differenzialdiagnose zwischen pilozytischen und niedriggradigen, diffusen Astrozytomen erleichtern. Eine aktivierende Punktmutation im BRAF-Codon 600 findet sich zudem in ca. 60–70 % der pleomorphen Xanthoastrozytome und ca. 20 % der Gangliogliome, aber nur sehr selten in diffusen astrozytären Gliomen (Schindler et al. 2011). Der Nachweis dieser BRAF-Punktmutationen kann somit im Einzelfall differenzialdiagnostisch hilfreich sein.

Allgemeine Empfehlungen zur Gliomtherapie

Operative Therapie

Während stereotaktische Eingriffe im Wesentlichen diagnostischen Zwecken dienen, werden offene Operationen – in Abhängigkeit vom Alter des Patienten sowie der Artdiagnose und Lokalisation des Tumors – sehr oft auch mit therapeutischer Intention durchgeführt (s.u.). Der stereotaktischen Biopsie wird bei ungünstig lokalisierten Läsionen, bei multiplen Läsionen, die Metastasen entsprechen könnten, bei Läsionen, die neuroradiologisch an ein primäres zerebrales Lymphom denken lassen, und bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber der offenen Operation gegeben.

Bei Verdacht auf ein supratentoriales Gliom und Indikation zur offenen Operation sollte möglichst eine Tumorresektion zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion erfolgen (► Tab. 76.2). Bei der offenen Operation und Resektion ist die Berücksichtigung eines für die Funktionserhaltung günstigen Zugangswegs besonders wichtig. Im Interesse der Funktionserhaltung sind mikrochirurgische Operationstechniken erforderlich. In funktionell wichtigen Arealen ist ein Monitoring der jeweiligen Hirnfunktion zu empfehlen, z. B. durch motorisch evozierte Potenziale, somatosensorisch evozierte Potenziale, Elektromyografie oder Mapping und Monitoring in Lokalanästhesie.

Für die intraoperative Tumorkontrastierung können Neuronavigation, Ultraschalldiagnostik, MRT und fluoreszenzgestützte Verfahren nützlich sein. Der Nutzen der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-Aminolävulininsäure (ALA) wurde in einer prospektiven randomisierten Studie validiert und die Zulassung für 5-ALA in dieser Indikation erwirkt (Stummer et al. 2006). Die Prävention neuer neurologischer Defizite hat bei den Gliomen, die nicht kurativ resezierbar sind, höhere Priorität als die Radikalität der Operation. Eine wesentliche Einschränkung der operativen Therapie ist das biologische Kennzeichen der Gliome, dass die Tumorzellinfiltration im Allgemeinen deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreicht und dass die Radikalität der Operation unter funktionellem Aspekt limitiert ist. Zur Bestimmung und Dokumentation des Ergebnisses der operativen Resektion sowie zum Nachweis möglicher postoperativer Frühkomplikationen ist innerhalb der ersten 72 Stunden ein postoperatives MRT ohne und mit Kontrastmittel anzustreben. Wenn die MRT nicht verfügbar ist oder Kontraindikationen vorliegen, sollte zumindest eine CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen.

Tab. 76.2 Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome (siehe auch Erläuterungen im Text).

Tumor	Primärtherapie	Rezidivtherapie
diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Verlaufsbeobachtung oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie	Resektion und Strahlentherapie (oder Chemotherapie oder Verlaufsbeobachtung)
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Verlaufsbeobachtung oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie (oder Strahlentherapie)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Verlaufsbeobachtung
anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie oder Chemotherapie (oder kombinierte Behandlung)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
anaplastisches Oligodendrogliom und anaplastisches Oligoastrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie (oder kombinierte Behandlung)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Glioblastom WHO-Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie und Chemotherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie

Strahlentherapie

Die meisten Gliome wachsen primär unifokal. Die lokale Kontrolle des Tumorwachstums hat deshalb besondere Relevanz. Die Strahlentherapie verlängert, insbesondere bei geringer Resttumormasse, die Überlebenszeit der Patienten bei guter Lebensqualität. Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richten sich nach der histologischen Gradierung (WHO-Klassifikation) und nach Prognoseparametern wie Alter, Karnofsky-Index und Radikalität der Operation (McGirt et al. 2009, Stummer et al. 2011). Neuere Methoden der fokussierten Strahlentherapie, z. B. stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder bildgeführte Strahlentherapie (Image-guided Radiotherapy) erlauben eine Dosisescalation bzw. bessere Normalgewebeschonung gegenüber konventioneller dreidimensionaler Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil bei Einsatz dieser Methoden wurde bisher nicht belegt.

Die Ganzhirnbestrahlung führt bei umschriebenen Gliomen nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse gegenüber einer lokalen konformalen Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und ist daher obsolet. Die Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens erhöht die Toleranz höherer Strahlendosen, appliziert auf die Tumorregion. Die Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik, nativ und mit Kontrastmittel. Bei der Bestrahlungsplanung wird in der Regel zur Tumorregion ein zusätzlicher Sicherheitsaum von 0,5–2 cm, abhängig von der Histologie und unter der Berücksichtigung der anatomischen Tumorgrenzen, in die Planung miteinbezogen. Nach einer primären mikrochirurgischen Entfernung eines malignen Glioms kann im gesunden Gewebe eine Schrankenstörung auftreten, die durch die Operation verursacht wird und die sich in der CT- oder MRT-Bildgebung genauso wie ein Rest/Rezidivtumor darstellen kann. Die Demarkierung des makroskopischen Tumorgewebes für die Strahlentherapieplanung kann in diesen Situationen schwierig sein. Neue Ansätze versuchen, durch den Einsatz von PET-Methoden das Zielvolumen besser zu definieren. Eine Untersuchungsmethode, die bei Hirntumoren malignes vom gesunden Gewebe mit einer höheren Genauigkeit differenzieren kann, ist die PET mit den Aminosäure-Tracern ¹¹C-Methionin (MET) oder ¹⁸F-Fluorethyltyrosin (FET). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Spezifität der MET- und FET-PET für die Markierung der Tumorkonturen und die Differenzierung vom Rezidivtumor versus Strahlennekrose im Vergleich zur MRT höher sein kann. Die Wertigkeit dieser Methoden in der Therapieplanung und im Monitoring muss in weiteren Studien evaluiert werden (Grosu et al. 2005b).

Besondere Sorgfalt gilt der exakten und reproduzierbaren Lagerung des Patienten über alle Schritte der Planung und Durchführung der Behandlung (z. B. Gesichtsmasken, Bite-Block). Die Bestrahlungsplanung erfordert die Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CT in Behandlungsposition, die CT-gestützte Anpassung der Isodosenverteilung an das Zielvolumen und die Übertragung mittels Therapiesimulator. Eine dreidimensionale Dosisanpassung ist anzustreben. Die Dosispezifikation erfolgt entsprechend der International Commission on Radiological Units (ICRU) 50/62 unter Angabe der zielvolumenumschließenden Isodose und des Dosismaximums. Zur minimalen Dokumentation gehören eine Dosisverteilung in den 3 Raumebenen, digital konstruierte Radiografien oder Simulationsaufnahmen sowie bildgebende Verfahren zur Reproduzierung der Therapiefelder unter Bestrahlung.

Die Strahlentoleranz des normalen Gehirngewebes hängt unter anderem von der Fraktionierung ab. Bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8–2 Gy) wird die TD 5/5 (Toleranzdosis 5/5, Nebenwirkungsrisiko 5 % innerhalb von 5 Jahren) mit 60 Gy in 6 Wochen veranschlagt. Die Toleranzdosis weiterer strahlenempfindlicher Strukturen, wie z. B. der Sehnerven und Augen sowie des Hirnstamms, sind dabei zu berücksichtigen. Eine Erhöhung der Einzeldosis, wie sie bei schlechter Prognose zur Verkürzung der Gesamtbestrahlungszeit bei gleicher biologischer Wirksamkeit sinnvoll sein kann, erfordert eine Reduktion der Gesamtdosis, z. B. auf 42 Gy in 3 Gy-Einzelfraktionen.

Pharmakotherapie

Die klassische zytotoxische Chemotherapie besitzt in der Gliomtherapie einen sicheren Stellenwert. Sie setzt ein normales Blutbild, eine normale Leber- und Nierenfunktion sowie das Fehlen schwerwiegender pulmonaler und kardialer Erkrankungen voraus. Unter der Chemotherapie sind regelmäßige, in der Regel wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich. Temozolomid wird in der Regel gut vertragen. Da es aber selten zu schweren Leberschädigungen kommen kann, werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Bei Verdacht auf die seltene Temozolomid-induzierte Alveolitis soll die Medikamentengabe unterbrochen, bei Sicherung der Diagnose definitiv abgesetzt werden. Vor allem nach Anwendung von Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu prothrombotischen Leuko- und Thrombopenien kommen, die je nach Behandlungsprotokoll eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Therapieschemas nötig machen. Insbesondere die Behandlung mit BCNU birgt das Risiko der Entwicklung von Lungenfibrosen. In zahlreichen Indikationen wurden die Nitrosoharnstoffe durch Temozolomid verdrängt (► Tab. 76.3). In klinischer Erprobung befinden sich derzeit verschiedene antiangiogene Substanzen. Lediglich Bevacizumab, ein Antikörper gegen VEGF, besitzt eine Zulassung für verschiedene Tumoren, einschließlich des rezidierten Glioblastoms in den USA, Kanada und unter anderem der Schweiz. Zur Überwachung der Chemotherapie sollte eine Dokumentation per Chemotherapiepass erfolgen, in dem die Ergebnisse der wöchentlichen Blutbildkontrollen und besondere Vorkommnisse eingetragen werden.

Tab. 76.3 Chemotherapieprotokolle in der Gliombehandlung.

Protokoll	Dosierung
Temozolomid	Temozolomid 150–200 mg/m ² D 1–D 5 p.o. × 4 Wochen
ACNU, BCNU, CCNU	verschiedene Schemata, z. B. CCNU oral 110 mg/m ² × 6 Wochen
PCV	Procarbazin 60 mg/m ² p.o. D 8–D 21 CCNU 110 mg/m ² p.o. D 1 Vincristin 1.4 mg/m ² i.v. (maximal 2 mg) D 8 +D 29 × (6–)8 Wochen

Andere Therapieformen

Neuere Ansätze der Gliomtherapie, einschließlich Migrations- und Invasionshemmung, Suizidgenetherapie und Immuntherapie sollten möglichst nur im Rahmen einer experimentell-klinischen Prüfung zum Einsatz kommen.

Spezielle Hinweise zur Gliomtherapie

Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I

Diese Tumoren treten häufiger im Kindesalter als im Erwachsenenalter auf und zeigen eine niedrige Rate der malignen Progression von unter 1 %. Sie werden mit kurativer Intention operiert. Auch ein Rezidiv sollte operiert werden. Die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (stereotaktische Strahlentherapie, bildgeführte Strahlentherapie, 54 Gy, 5 × 1,8–2 Gy-Fraktionen/Woche) sollte nur bei fehlenden chirurgischen Optionen erwogen werden (Brown et al. 2004). Weitere Details zum Einsatz der Chemotherapie bei Kindern mit pilozytischen Astrozytomen können den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entnommen werden.

Das pilomyxoide Astrozytom stellt eine erst kürzlich abgegrenzte Variante des pilozytischen Astrozytoms dar. Diese Tumoren sind im Vergleich zum klassischen pilozytischen Astrozytom mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der lokalen Rezidivbildung sowie liquorogenen Dissemination assoziiert und werden daher dem WHO-Grad II zugeordnet

(Louis et al. 2007). Vorzugslokalisation ist die Region des Hypothalamus und Chiasma opticum. Bei Tuberöse-Sklerose-Patienten mit subependymalen Riesenzellastrozytomen wurde der mTOR-Hemmstoff Everolimus (mTOR = mammalian Target of Rapamycin) aufgrund wachstumshemmender Wirkungen in den USA zugelassen (Krüger et al. 2010).

Diffuses Astrozytom WHO-Grad II

Diese Tumoren stellen sich in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT) als mehr oder weniger umschriebene fokale Signal- (MRT) oder Dichte- (CT) Änderung dar, meist ohne – in ca. 20 % der Fälle in der MRT auch mit – Kontrastmittelaufnahme, deren zunächst diskrete Raumforderung mit der Zeit zunimmt. Ein perifokales Ödem ist selten abgrenzbar. Günstige prognostische Faktoren sind niedriges Alter (< 40 Jahre), Tumordurchmesser < 6 cm, fehlendes Überschreiten der Mittellinie und Fehlen neurologischer Defizite (Pignatti et al. 2002). Wenngleich einige Serien dafür sprechen, dass die Prognose bei gemistozytischen Astrozytomen ungünstiger und das Risiko der malignen Progression höher ist, fehlt bisher ein Beleg dafür, dass es sinnvoll ist, Patienten mit diesen Tumoren deshalb früher oder aggressiver zu behandeln.

Kontroverse Fragen der Therapie der niedriggradigen diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) betreffen vor allem die Radikalität des neurochirurgischen Vorgehens und den Zeitpunkt der Strahlentherapie (Soffietti et al. 2010). Große Serien einschließlich der beiden EORTC-Studien 22844 (Karim et al. 1996) und 22845 (Karim et al. 2002, van den Bent et al. 2005) haben die Hypothese widerlegt, dass frühe oder höherdosierte Strahlentherapie eine maligne Progression zum anaplastischen Astrozytom oder Glioblastom begünstigt oder verhindert.

Neuroradiologisch nachgewiesene Läsionen, die mit einem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) vereinbar sind, sollten zumindest durch stereotaktische Serienbiopsie histologisch abgeklärt werden. Dabei kann die Aminosäure-PET dazu beitragen, einen anaplastischen Fokus zu identifizieren und selektiv zu biopsieren (Ewelt et al. 2011, Kunz et al. 2011).

Jeder neurochirurgische Eingriff sollte unter der Vorgabe erfolgen, dass die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite wichtiger ist als die Radikalität des operativen Eingriffs. Sofern dies beachtet wird, kann der Versuch der weitgehenden Resektion dieser Tumoren befürwortet werden. Als kurativ ist ein solches Vorgehen aber nicht zu betrachten. Je nach Lokalisation und Zeitintervall nach einem vorhergehenden Eingriff können auch wiederholte Resektionen eines diffusen Astrozytoms sinnvoll sein.

Die EORTC-Studie 22845 zeigte bezüglich der Überlebenszeit keinen Vorteil der sofortigen Strahlentherapie postoperativ oder nach Sicherung der Diagnose durch stereotaktische Biopsie gegenüber einem zuwartenden Verhalten (Karim et al. 2002) und bei Langzeitbeobachtung eine mit 7,1 Jahren nach Strahlentherapie versus 7,9 Jahren bei initial zuwartender Haltung nicht signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (van den Bent et al. 2005). Die Strahlentherapie verbesserte jedoch die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben (van den Bent et al. 2005). In Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen werden Dosen zwischen 45 Gy und 54 Gy empfohlen. Diese Empfehlung basiert darauf, dass sich in der EORTC-Studie 22844 kein Überlebensunterschied zwischen einer Dosis von 45 Gy und 59,4 Gy zeigte (Karim et al. 1996) sowie in einer ähnlichen amerikanischen Studie kein Unterschied zwischen 50,4 Gy und 64,8 Gy (Shaw et al. 2002). Aufgrund der längeren Überlebenszeiten bei den niedriggradigen Gliomen im Vergleich zu Glioblastomen muss die Toleranz des normalen Gehirngewebes bei der Dosisfraktionierung strikt beachtet werden. Es muss eine hochkonformale Technik verwendet werden: stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie oder bildgeführte Strahlentherapie, kombiniert eventuell mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT).

Da das prästrahlentherapeutische Resttumorvolumen ein prognostischer Faktor für die lokale Tumorkontrolle ist, ist der Versuch der operativen Zytoreduktion vor der Strahlentherapie sinnvoll. Bei relativ umschriebenen Tumoren ohne Zeichen der Raumforderung ist bei tiefem Sitz auch die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie) ein etabliertes Therapieverfahren (Kreth et al. 2010).

Chemotherapie ist in der Primärtherapie der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) in der Regel nicht indiziert. Ausnahmen bilden sehr ausgedehnte Tumoren im Sinne einer Gliomatosis cerebri (s.u.). Im Rezidiv nach Strahlentherapie ist der Versuch einer Chemotherapie gerechtfertigt und insbesondere dann sinnvoll, wenn radiologisch Hinweise auf eine Malignisierung vorliegen. Kontrollierte Studien fehlen. Zum Einsatz kamen hier früher vor allem das PCV-Schema und heute in erster Linie Temozolomid, das in der EORTC-Studie 22033-26033 im 21/28-Tage-Rhythmus mit der Strahlentherapie als Standard verglichen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus.

Häufig ist im Rezidiv eine Reoperation sinnvoll. Wenn sich dann histologisch ein anaplastisches Gliom oder Glioblastom zeigt, wird unter Berücksichtigung der bereits erfolgten Therapie gemäß den nachfolgenden Ausführungen für diese Tumorentitäten behandelt. Die Nachsorge sollte in den ersten Jahren eine klinisch-neurologische Untersuchung und zerebrale Bildgebung (MRT) in 6-monatlichen Abständen beinhalten, bei stabilem Befund über Jahre können diese Intervalle auf individueller Basis verlängert werden. Die ersten Verlaufskontrollen sollten bei ungünstigen Prognosefaktoren und fehlender Information über die bisherige Dynamik des Tumorwachstums enger gestaffelt werden.

Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II

Diese beiden Tumorentitäten werden hier gemeinsam behandelt, weil vermutlich nicht die astrozytäre Komponente, sondern das Vorliegen eines oligodendroglialen Tumors allein im Vergleich zu den astrozytären Tumoren des gleichen Malignitätsgrads die bessere Prognose bedingt. Wesentliches neuroradiologisches Unterscheidungsmerkmal der oligodendroglialen Tumoren in Abgrenzung von den Astrozytomen ist der Nachweis von Verkalkungen in der CT bei 70–90 % der Patienten. Grundsätzlich gelten für die Therapie ähnliche Überlegungen wie bei den diffusen WHO-Grad-II-Astrozytomen. Da oligodendrogliale Tumoren häufig auf Strahlentherapie und Chemotherapie gut ansprechen, ist radikales chirurgisches Vorgehen in der Primärtherapie möglicherweise von geringerer Bedeutung als bei den diffusen astrozytären WHO-Grad-II-Gliomen. Die Diagnose eines oligodendroglialen Tumors gelingt jedoch in der Schnellschnittdiagnostik nicht, sodass sich der Operateur bei der Erstopoperation für die Operationsstrategie im Wesentlichen auf Charakteristika der Bildgebung stützen muss und in der Regel, falls möglich, eine komplette Resektion anstrebt. Sollte eine adjuvante, über operative Maßnahmen hinausgehende Therapie nach den oben genannten Leitlinien indiziert sein, wird bei jüngeren Patienten der Chemotherapie, am ehesten mit Temozolomid (Kaloshi et al. 2007) oder nach dem PCV-Schema, meist der Vorzug gegeben. Alternativ und insbesondere bei älteren Patienten kann die Strahlentherapie in hochkonformaler Technik (s.o.) als erste adjuvante Maßnahme erfolgen. Dieser Alterstratifikation liegen die bisher nicht belegten Hypothesen zugrunde, dass bei jüngeren Patienten mit längerem Krankheitsverlauf eher Neurotoxizität durch die Strahlentherapie vermieden werden sollte und dass ältere Patienten die Chemotherapie schlechter tolerieren. Beide Therapien sind vermutlich als etwa gleichwertig wirksam einzuschätzen. Die Nachsorge sollte zumindest in den ersten Jahren eine klinisch-neurologische Untersuchung und zerebrale Bildgebung in 6-monatigen Abständen beinhalten.

Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III

Anaplastische Astrozytome erscheinen in der CT mit inhomogener Dichte bzw. in der MRT (T2) als hyperintense raumfordernde Prozesse mit häufig deutlicher Dichte- bzw. Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe. Im Gegensatz zu WHO-Grad-II-Tumoren ist meist ein perifokales Ödem vom soliden Tumor abgrenzbar. Im Angiogramm können pathologische Gefäße nachweisbar sein. Die wichtigsten günstigen prognostischen Faktoren bei Patienten mit anaplastischen Gliomen sind junges Alter und hoher Karnofsky-Index sowie der histologische Nachweis einer oligodendroglialen Komponente (s.u.).

Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Biopsie oder Resektion und traditionell nachfolgend die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy, 1,8–2 Gy-Fraktionen; Laperriere et al. 2002). In historischen randomisierten Studien kam es etwa zu einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Operation. Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie begleitend und nach der Strahlentherapie, als Bestandteil der Primärtherapie, wird durch Metaanalysen nahegelegt. Danach erhöht die Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen in der Primärtherapie die 1-Jahres-Überlebensrate von 58 % auf 63 % und die 2-Jahres-Überlebensrate von 31 % auf 37 % (Glioma Meta-analysis Trialists Group 2002). In der NOA-01-Studie wurde mit ACNU-basierter Kombinationschemotherapie ein medianes Überleben von fast 5 Jahren erreicht (NOA 2003). Demgegenüber ließ sich in der MRC-Studie zur (modifizierten) PCV-Chemotherapie in der Primärtherapie zusätzlich zur Strahlentherapie keine Wirksamkeit belegen (Medical Research Council Brain Tumor Working Party 2001). Demgegenüber legt die NOA-04-Studie nahe, dass auch die alleinige Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid eine wirksame, der alleinigen Strahlentherapie gleichwertige Primärtherapie anaplastischer Astrozytome ist (Wick et al. 2009b). Basierend auf den Ergebnissen der Studien RTOG 94-02 und EORTC 26951 (s.u.) (Cairncross et al. 2006, van den Bent et al. 2006) sowie EORTC 26981 NCIC CE.3 (Stupp et al. 2005) wurde die CATNON-Studie entworfen, die alle Patienten mit anaplastischen Gliomen, unabhängig vom Ausmaß der oligodendroglialen Komponente, einschließt, deren Tumor keine 1p/19q-Kodeletion zeigt. Die Patienten werden in einem 2 × 2-Design entweder mit alleiniger Strahlentherapie, Strahlentherapie und begleitend mit Temozolomid, Strahlentherapie und adjuvant mit Temozolomid oder Strahlentherapie und begleitend und adjuvant mit Temozolomid behandelt. Außerhalb klinischer Studie sind nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie am ehesten die alleinige Strahlentherapie oder wegen der geringeren Toxizität gegenüber PCV eine alleinige Temozolomid-Chemotherapie zu empfehlen.

Im Rezidivfall sollte zunächst die Indikation zu einer erneuten Operation geprüft werden. Für die erneute Strahlentherapie ist die Wirksamkeit belegt. Die Bestrahlung berücksichtigt die Vorbelastung. Es kommen am ehesten hypofraktionierte Konzepte infrage, z. B. 6–7 × 5 Gy, 10–13 × 3 Gy. Falls möglich, sollte die Re-Bestrahlung in Form einer fraktionierten stereotaktischen Präzisionsbestrahlung oder der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) erfolgen. Die erneute Strahlentherapie ist zudem eine Option bei zum Primärtumor distantem Rezidiv. Limitierend sind die Größe und das Ausbreitungsmuster des Rezidivs.

Für das Rezidiv nach Strahlentherapie ist die Wirksamkeit der Chemotherapie belegt. Etwa gleichwertige Regimes dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie und Temozolomid sein. Mit Temozolomid wurden ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 23 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 46 % erzielt (Yung et al. 1999). In dieser Studie hatten 14 der 111 Patienten ein anaplastisches Oligoastrozytom. In der einzigen vergleichenden Studie von Temozolomid und einer Variante des auf dem europäischen Festland üblichen PCV-Protokolls (► Tab. 76.3) ergab sich für Grad-III/IV-Gliome zusammengenommen kein Unterschied in der

Wirksamkeit (Brada et al. 2010).

Bei Wirksamkeit (komplette oder partielle Remission, Krankheitsstabilität) kann die Chemotherapie nach 8 Zyklen Temozolomid bzw. 4 Zyklen nitrosoharnstoffhaltiger Therapie ausgesetzt werden. Manche Zentren führen diese Behandlung jedoch bis zur Progression oder zur protrahierten Myelosuppression durch.

Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder, bei Kontraindikationen für die MRT, CT-Kontrollen in mindestens 4-monatigen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.

Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III

Diese beiden Tumoren werden hier, wie oben für die WHO-Grad II-Tumoren ausgeführt, gemeinsam behandelt, gestützt durch die Daten der NOA-04-Studie (Wick et al. 2009b). Innerhalb der anaplastischen Gliome zeigen anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome eine Korrelation mit dem Auftreten einer 1p/19q-Kodeletion. In der RTOG-Studie 94-02, die Strahlentherapie mit intensivierter PCV-Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie verglich, führte die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, hatte aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (Cairncross et al. 2006). Zudem war die Toxizität bei der kombinierten Behandlung erhöht. Die EORTC-Studie 26951, die Strahlentherapie allein mit Strahlentherapie gefolgt von adjuvanter PCV-Chemotherapie verglich, kam zu einem identischen Ergebnis (van den Bent et al. 2006). In beiden Studien war der 1p/19q-Verlust therapieunabhängig ein günstiger prognostischer Faktor. Aufgrund des fehlenden Effekts auf das Gesamtüberleben und der signifikanten Toxizität wurde die PCV-basierte Radiochemotherapie nach den Ergebnissen dieser großen Studien nicht zum Standard (Quon u. Abdulkarim 2008). Auch im Vergleich alleiniger Strahlentherapie und alleiniger Chemotherapie war der 1p/19q-Verlust gleichermaßen prädiktiv für längeres progressionsfreies Überleben, wie auch MGMT-Promoter-Methylierung und IDH-1-Mutation (Wick et al. 2009b).

Grundsätzlich gelten für die Therapie außerhalb klinischer Studien ähnliche Überlegungen wie bei den anaplastischen Astrozytomen des WHO-Grads III (vgl. ► Tab. 76.2). Bei oligodendroglialen Tumoren mit 1p/19q-Verlust, die in der Regel radio- und chemosensitiv sind, ist radikales chirurgisches Vorgehen vermutlich von geringerer Bedeutung als bei den astrozytären WHO-Grad-III-Gliomen. Dennoch war das Ausmaß der Resektion in der NOA-04-Studie ein unabhängiger prognostischer Faktor.

In den Studien RTOG 94-02 und EORTC 26951 wurde die alleinige Strahlentherapie als Standard definiert. Als erste adjuvante Therapie kann aber nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie die Chemotherapie als gleichwertig angesehen und dementsprechend auch nach Patientenpräferenz eingesetzt werden. Beide Chemotherapien, Temozolomid und PCV, waren gleichermaßen wirksam, die Toxizität wie erwartet bei PCV ausgeprägter (Wick et al. 2009b).

Die Therapieoptionen im Rezidiv ergeben sich folgerichtig aus der Art der Primärtherapie. Auf individueller Basis kann bei Progression nach Strahlentherapie und alkylirender Chemotherapie unter Beachtung der Erstattungsfähigkeit auch Bevacizumab eingesetzt werden (Desjardins et al. 2009).

Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT- oder CT-Kontrollen in mindestens 4-monatigen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.

Glioblastom WHO-Grad IV

Glioblastome erscheinen in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT) in der Regel als kontrastmittelaufnehmende raumfordernde Prozesse von inhomogener Struktur als Folge regressiver Veränderungen, oft mit ausgedehntem perifokalem Ödem. Im Angiogramm findet sich eine pathologische Vaskularisierung, häufig mit früher venöser Drainage.

Der therapeutische Stellenwert der Operation ist unumstritten. In einer kleinen randomisierten Studie aus Finnland, die nur ältere Patienten mit Glioblastom (> 65 Jahre) und auch Patienten mit anaplastischen Astrozytomen einschloss, lag das mediane Überleben in der Resektionsgruppe bei 171 Tagen gegenüber 85 Tagen in der Biopsiegruppe ($p = 0,035$) (Vuorinen et al. 2003). Diese Studie wurde jedoch wegen der niedrigen Fallzahl ($n = 30$) und deutlicher Unterschiede in den Karnofsky-Indizes oft kritisiert. Durch den Nachweis, dass die fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome nicht nur die Rate an Komplettresektionen, definiert mittels postoperativer MRT, sondern auch das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten verbessert (Stummer et al. 2006), kann der Versuch der kompletten Resektion resektabler Tumoren nun mit höherem Evidenzniveau als Standard definiert werden. Bei dieser Studie wurde auch eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine makroskopische Komplettresektion der Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile nahegelegt (Stummer et al. 2008). Einschränkend für die Aussage diesbezüglich ist die Tatsache, dass bezüglich der Verwendung von 5-Aminolävulin säure randomisiert wurde und dass in der untersuchten Kohorte die Radiochemotherapie nicht Therapiestandard war.

Die lokale konformale Strahlentherapie in Dosierungen von 54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy (1,8–2 Gy-Fraktionen),

ist Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms (Laperriere et al. 2002). Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch diese Therapie beträgt etwa 6 Monate. Eine Dosisescalation über 60 Gy hinaus brachte keinen Überlebensvorteil. Zur Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit kann eine akzelerierte Strahlentherapie erfolgen, z. B. mit 30–45 Gy in 3 Gy-Fraktionen. Diese palliative Strategie kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren sinnvoll sein (Roa et al. 2004, Malmstrom et al. 2010). Auch bei Patienten über 70 Jahre verlängert die Strahlentherapie ohne relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität die mediane Überlebenszeit gegenüber alleiniger supportiver Therapie deutlich (Keime-Guibert et al. 2007). Eine alleinige Chemotherapie mit Temozolomid ist der Strahlentherapie bei diesen Patienten aber zumindest nach den vorläufigen Ergebnissen der NOA-08-Studie unterlegen (Wick et al. 2010a).

Mit den Ergebnissen der EORTC-Studie 26981-22981 NCIC CE.3, die die alleinige Strahlentherapie mit der Kombination aus Strahlentherapie und begleitender und erhaltender (adjuvanter) Chemotherapie mit Temozolomid bei Patienten bis zu 70 Jahren mit Karnofsky-Index von mindestens 60 verglich, wurde ein neuer Standard für die Primärtherapie des Glioblastoms definiert (Hart et al. 2008a). Temozolomid verlängerte die mediane Überlebenszeit von 12,1 Monate auf 14,6 Monate und erhöhte die 2-Jahres-Überlebensrate von 10 % auf 26 % (Stupp et al. 2005). Vor allem Patienten mit Glioblastomen, die eine Methylierung des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT)-Gens aufweisen, profitierten von der zusätzlichen Chemotherapie mit Temozolomid (Hegi et al. 2005). In dieser Gruppe betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 46 %. Auch bei Patienten mit nicht resektablen Tumoren führt die Radiochemotherapie mit Temozolomid bei Patienten mit Methylierung des MGMT-Promotors zu einer Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne MGMT-Promoter-Methylierung (104 versus 28 Wochen) (Thon et al. 2010).

Der Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie (Stupp et al. 2005) bei älteren Patienten ist nicht gesichert, wird aber in einer randomisierten Studie der EORTC und des NCIC geprüft. Eine Fortsetzung der Chemotherapie über 6 Monate hinaus oder in einer alternativen Dosierung ist nicht Standard, sondern kann allenfalls individualisiert betrachtet werden. Der Vorteil der Radiochemotherapie mit Temozolomid gegenüber der alleinigen Strahlentherapie wurde in einer kleineren griechischen Studie bestätigt (Athanassiou et al. 2005). In der RTOG-Studie 0525 wird unter Beteiligung der EORTC ein Regime aus 3-wöchiger Behandlung mit 1-wöchiger Pause über 6–12 Monate mit dem klassischen Schema der EORTC-Studie verglichen.

Die Nitrosoharnstoffe haben seit 2005 deutlich an Bedeutung verloren. In der Primärtherapie erhöht die Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen zusätzlich zur Strahlentherapie nach einer großen Metaanalyse die 1-Jahres-Überlebensrate von 31 % auf 37 % und die 2-Jahres-Überlebensrate von 9 % auf 13 % (Glioma Meta-analysis Trialists Group 2002). Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen nitrosoharnstoffbasierten Therapien in der Primärtherapie des Glioblastoms wurden nicht nachgewiesen. Eine Überlegenheit nitrosoharnstoffbasierter Kombinationstherapien gegenüber der Nitrosoharnstoff-Monotherapie ist nicht gesichert. Die NOA-01-Studie, die für die Subgruppe der Glioblastome ein hohes medianes Überleben von über 16 Monaten erzielte, belegt nicht den Wert der Chemotherapie in der Primärtherapie, weil die beiden Kombinationen ACNU/MM26 und ACNU/Ara-C verglichen und kein alleiniger Strahlentherapiearm mitgeführt wurde (NOA 2003). Auf die negative MRC-Studie für das modifizierte PCV-Regime in der Primärtherapie des Glioblastoms wurde bereits hingewiesen (Medical Research Council Brain Tumor Working Party 2001). Aktuelle Strategien der experimentellen Chemotherapie für die Primärtherapie konzentrieren sich auf neue Dosierungsschemata für Temozolomid (s.o.) (Weiler et al. 2010) oder darauf, Temozolomid mit anderen Substanzen, unter anderem Nitrosoharnstoffen (Herrlinger et al. 2006), zu kombinieren.

Die interstitielle Chemotherapie mit BCNU (Gliadel) zusätzlich zur Strahlentherapie zeigte für die Intention-to-treat-Population der malignen Gliome zwar einen signifikanten Effekt für den primären Endpunkt, entsprechend einem Zugewinn an medianer Überlebenszeit von 11,6 auf 13,9 Monate (Westphal et al. 2003, Westphal et al. 2006, Hart et al. 2008b). Da sich das progressionsfreie Überleben in den Behandlungsrmen aber nicht unterschied und der Effekt auf das Überleben nicht mehr signifikant war, wenn nur die Subgruppe der Patienten mit Glioblastom betrachtet und bezüglich der Risikofaktoren korrigiert wurde, wird dieses Studienergebnis mit Skepsis betrachtet.

Bei der Beurteilung, ob ein Rezidiv oder eine Progression nach Primärtherapie vorliegt, vor allem in der ersten MRT nach Strahlentherapie, sollte die Möglichkeit der Pseudoprogression berücksichtigt werden. Die „Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group“ hat Kriterien abgestimmt, die helfen, diese Unterscheidung vorzunehmen, und bietet gleichzeitig einen Konsens für die Beurteilung der Progression unter antiangiogener Therapie (Wen et al. 2010).

Im Rezidiv sollte grundsätzlich eine Reoperation in Betracht gezogen werden. Sie erscheint bei etwa 30 % der Patienten sinnvoll, insbesondere bei ausgeprägter Raumforderung, nicht eloquenter Lokalisation und längerem Intervall zur Erstoperation. Zudem kommt wie für die anaplastischen Gliome ausgeführt (s.o.) eine zweite Strahlentherapie infrage, am ehesten in Form einer stereotaktischen hypofraktionierten Strahlentherapie (Combs et al. 2005, Fogh et al. 2010) oder bildgeführten Strahlentherapie, eventuell in Kombination mit IMRT. Verschiedene Dosierungen kommen zum Einsatz, z. B. 18 × 2 Gy oder auch höhere Einzelfraktionierungen mit höheren Einzelfraktionen. Die höhere Sensitivität und Spezifität von Aminosäure-PET (FET und MET) für die Differenzierung zwischen Rezidiv und Therapie-bedingten Veränderungen, im Vergleich zur MRT, wurde in zahlreichen unizentrischen, prospektiven und retrospektiven Studien demonstriert (Weber et al. 2008). In einer prospektiven Phase-II-Studie zur

stereotaktischen Rebestrahlung von Patienten mit Rezidiven maligner Gliome wurde bei 36 Patienten die biologische Bildgebung (Aminosäure-PET oder -SPECT) in der Zielvolumendefinition berücksichtigt. Sie zeigten im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, bei denen das Zielvolumen nur mithilfe von CT und MRT definiert wurde, ein signifikant längeres medianes Überleben: 9 versus 5 Monate und mit Temozolomid und biologischer Bildgebung 11 versus 6 Monate (Grosu et al. 2005a).

Im Rezidiv ist auch der Wert der Chemotherapie belegt. Mit Temozolomid wurden ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 11 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 21 % erzielt (Yung et al. 2000). Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis durch Dosisintensivierung (Wick et al. 2007, Brandes et al. 2006, Perry et al. 2010a) oder die Kombination mit anderen Substanzen verbessern. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Temozolomid und einem nitrosoharnstoffhaltigen Protokoll wie PCV (Schmidt et al. 2006, Wick et al. 2010b) in der Rezidivtherapie des Glioblastoms wurde bisher nicht belegt (Brada et al. 2010). Die interstitielle Chemotherapie mit BCNU (Gliadel) zeigte in einer randomisierten Studie nur einen marginalen Effekt (Brem et al. 1995) und wird deshalb nicht als Rezidivtherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen.

Mit der zunehmenden Verbreitung von Temozolomid als Standard in der Primärtherapie verändert sich der Ausgangspunkt für die Rezidivtherapie. Ob ein zweiter Therapieversuch mit Temozolomid sinnvoll ist, hängt vermutlich unter anderem von der Dauer der Vortherapie und dem Zeitpunkt des Rezidivs ab. Mit verschiedenen neuen Schemata werden Raten progressionsfreien Überlebens um 30 % erzielt (Wick et al. 2009a, Perry et al. 2010a). Das „one week on/one week off“-Schema, das in Deutschland sehr verbreitet ist, wird in der DIRECTOR-Studie parallel zum „three weeks on/one week off“-Schema geprüft.

Auf der Basis zweier unkontrollierter Phase-II-Studien wurde der VEGF-Antikörper Bevacizumab in den USA und in der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, für die Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen (Friedman et al. 2009, Kreisl et al. 2009). Während in den USA die hohe radiologische Ansprechrate und der mutmaßliche Effekt auf die Lebensqualität hoch eingeschätzt wurden, wurde in Europa vor allem der fehlende Nachweis eines Effektes auf die Überlebenszeit betont.

Zahlreiche randomisierte Studien zur Rezidivtherapie der letzten Jahre fielen negativ aus oder wurden abgebrochen, unter anderem zur Kombination aus Hydroxyharnstoff und Imatinib (Dresemann et al. 2010), Studien zur Immuntoxin-(IT)-Therapie (Interleukin-13-Rezeptor-IT/Precise, Transferrinrezeptor-IT, Transmid), zum Transforming Growth Factor-(TGF)- β_2 -spezifischen Oligonukleotid AP12009 /Trabedersen (Bogdahn et al. 2010), Enzastaurin (Wick et al. 2010b), Erlotinib (van den Bent et al. 2009), Cediranib und zur adenoviralen Suizidgentherapie (Cerepro).

Bei Fehlen klinischer Hinweise auf Progression oder Rezidiv werden im ersten Jahr MRT-, bei Kontraindikation CT-Kontrollen in mindestens 3-monatigen Abständen empfohlen, bei längerem Verlauf ohne Zeichen der Progression oder des Rezidivs können diese Abstände verlängert werden.

Gliomatosis cerebri

Die Diagnose einer Gliomatosis cerebri erfordert ein diffuses Wachstum glialer, zumeist astrozytärer Tumorzellen in mindestens 3 Gehirnlappen. Die histologische Gradierung der zur Diagnosesicherung entnommenen Gewebeproben kann dem WHO-Grad II, III oder IV entsprechen. Aufgrund des eher ungünstigen Verlaufs wird der Gliomatosis cerebri der WHO-Grad III zugeordnet. In CT und MRT ähnelt der Befund meist einem diffus infiltrierenden niedriggradigen Astrozytom (s.o.) mit fokaler Dichte- bzw. Signalzunahme nach intravenöser Kontrastmittelgabe im späteren Verlauf. Der Krankheitsverlauf variiert stark, das mediane Überleben liegt bei etwa einem Jahr.

Operative Maßnahmen beschränken sich meist auf die Biopsie. Strahlentherapie und Chemotherapie sind wirksam. Die Strahlentherapie muss oft große Zielvolumina mit einbeziehen, unter Umständen das gesamte Gehirn sowie betroffenen Hirnstamm und Rückenmark. Die primäre Chemotherapie z. B. nach dem PCV-Protokoll (Herrlinger et al. 2002) oder mit Temozolomid (Sanson et al. 2004) ist deshalb oft eine Alternative, die zunächst zum Einsatz kommt. Vor allem jüngere, asymptomatische Patienten können gelegentlich zunächst beobachtet werden. Die NOA-05-Studie untersuchte bei diesem Krankheitsbild die primäre Chemotherapie mit CCNU und Procarbazin: Nach 8 Monaten wurde bei weniger als der Hälfte der Patienten Therapieversagen konstatiert, sodass diese „PC“-Chemotherapie eine sinnvolle Therapieoption darstellt (Glas et al. 2011).

Hirnstammgliome und spinale Gliome

Diese seltenen Tumoren wachsen intramedullär und sind mehrheitlich niedriggradige Astrozytome der WHO-Grade I oder II. Anaplastische Astrozytome und Glioblastome können in diesen Lokalisationen ebenfalls vorkommen. Hirnstammgliome treten präferenziell bei Kindern auf und werden meist im Rahmen der Studien der pädiatrischen Neuroonkologie behandelt. Die Therapiestrategien bei Erwachsenen entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen für die supratentoriellen Tumoren gleichen Malignitätsgrades, mit den folgenden Spezifikationen: Die Bildgebung allein ist bei Erwachsenen nicht geeignet, die Diagnose eines Glioms von Hirnstamm und Rückenmark zu sichern (Rachinger et al. 2009). Deshalb ist im Erwachsenenalter immer die histologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie indiziert. Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist unter intraoperativem Monitoring eine weitgehende Tumoresektion möglich. Bei diffusen Astrozytomen des Hirnstamms

oder des Rückenmarks des WHO-Grads II ist unabhängig vom Ausmaß der Resektion die Strahlentherapie mit 45–54 Gy ($5 \times 1,8$ Gy pro Woche) eine geeignete Maßnahme, die lokale Progression und damit neurologische Beeinträchtigung zu verzögern (Minehan et al. 1995, Landolfi et al. 1998, Robinson et al. 2005).

Supportive Therapie

Hirndrucktherapie

Bei primär erhöhtem Hirndruck mit Einklemmungsgefahr als Manifestation eines Gliomleidens sind Sofortmaßnahmen der Hirndrucktherapie angezeigt. Diese bestehen in der Gabe hoher Dosen von Kortikosteroiden und ggf. Osmotherapeutika. Bei fehlendem raschem Ansprechen kann ggf. auch eine Notoperation zur Dekompression notwendig werden. Ob solche Maßnahmen bei bekannter Gliomerkrankung im Verlauf nach bereits erfolgter spezifischer Tumortherapie indiziert sind, hängt von der individuellen Konstellation und von der weiteren Verfügbarkeit tumorspezifischer Therapiekonzepte über die Krisenintervention hinaus ab.

Thromboembolieprophylaxe

Bei Patienten mit Gliomen besteht postoperativ eine erhöhte Thromboemboliegefahr, die höher einzuschätzen ist als das postoperative Risiko bei anderen Erkrankungen (Marras et al. 2000). Wahrscheinlich liegt eine Veränderung spezifischer Gerinnungseigenschaften im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms vor. Die Gefahr intrazerebraler Blutungen bei antikoagulierten Gliompatienten ist gering, sodass sich die Therapie tiefer Beinvenenthrombosen bei Gliompatienten nicht prinzipiell von der Therapie bei anderen Patienten unterscheidet. Vermutlich ist die Behandlung mit niedermolekularen fraktionierten Heparinen als besser steuerbare Therapie eine Alternative zur Antikoagulation mit Marcumar (Schmidt et al. 2002). Mit zunehmendem Einsatz antiangiogener Pharmaka ist jedoch mit einer Erhöhung des Blutungsrisikos antikoagulierter Patienten zu rechnen. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse kann möglicherweise durch die Bestimmung der Thrombinbildung ex vivo besser abgeschätzt werden (Ay et al. 2011). Eine frühzeitig abgebrochene randomisierte Studie zeigte keine Wirksamkeit einer prophylaktischen Therapie mit niedermolekularem Heparin postoperativ (Perry et al. 2010b).

Antikonvulsiva

Der Einsatz von Antikonvulsiva nach der Biopsie oder Operation eines supratentoriellen Glioms wird national und international unterschiedlich gehandhabt, sodass hier nur grobe Empfehlungen skizziert werden können (Glantz et al. 2000, Wick et al. 2005, Vecht u. van Breemen 2006). Tritt postoperativ kein Krampfanfall auf, so ist der Versuch des Ausschleichens der antikonvulsiven Medikation spätestens nach 3 Monaten zu empfehlen. Fortlaufende Krampfanfälle machen in der Regel eine dauerhafte Antikonvulsivatherapie erforderlich. Bei präoperativen Anfällen und postoperativer Anfallsfreiheit wird das Autofahren in Deutschland in der Regel frühestens ein Jahr nach der Operation wieder gestattet. Die Erlaubnis zum Führen von Fahrzeugen der Gruppe 2, unter anderem LKW und Personenbeförderung, kann meist nicht wieder erteilt werden (siehe auch: Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit. Heft M 115. Bergisch-Gladbach 2000; überarbeitete Online-Version Stand 2.11.2009; http://www.bast.de/cln_007/nn_42640/DE/Publikationen/Berichte/unterreihe-m/2009-2008/m115-2009.html).

Die Wahl des Antikonvulsivums bei Patienten, die auch postoperativ weitere Anfälle entwickeln und deshalb einer dauerhaften Therapie bedürfen, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zu den klassischen konkurrierenden Pharmaka, deren Wirksamkeit etwa gleichwertig ist, zählen Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Für die Dauertherapie bei Patienten mit längerer Lebenserwartung sind Phenytoin und Carbamazepin aufgrund von Nebenwirkungsprofil und Interaktionen ungeeignet. Carbamazepin hat den Nachteil, dass die intravenöse Verabreichung nicht möglich ist und dass bei rascher Aufdosierung regelmäßig Nebenwirkungen in Form von Schwindel und Übelkeit auftreten, vor allem bei älteren Patienten. Zudem scheint das kognitive Nebenwirkungsprofil bei Hirntumorpatienten ungünstig zu sein. Aufgrund der Enzyminduktion können Phenytoin, Carbamazepin und Barbiturate die Wirksamkeit von zahlreichen Zytostatika abschwächen, während Valproinsäure als Enzyminhibitor die Wirksamkeit und auch die Nebenwirkungen von Zytostatika verstärken kann. So wurde in der EORTC-Studie 26981 eine bessere Wirkung der Temozolomidtherapie beobachtet, wenn gleichzeitig Valproinsäure verabreicht wurde (Weller et al. 2011). Allerdings war bei diesen Patienten auch die Knochenmarktoxizität von Temozolomid erhöht, und Valproinsäure kann wie auch Phenytoin und Carbamazepin auch ohne Chemotherapie eine Myelosuppression auslösen. Auf die kontroverse Diskussion zu erhöhter Blutungsneigung bei Valproinsäuretherapie wurde bereits hingewiesen (s.o.). Neuere Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramal, die für die Monotherapie zugelassen sind, bieten gewisse Vorteile gegenüber den klassischen Pharmaka. Aufgrund der guten Verträglichkeit, des Fehlens von Interaktionen, der Möglichkeit einer raschen Aufsättigung sowie der Verfügbarkeit einer intravenösen Formulierung besitzt Levetiracetam insbesondere für die perioperative Therapie von Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie und zerebralen Raumforderungen ein besonderes günstiges Profil. Bei Lamotrigin sind die Notwendigkeit der einschleichenden Aufdosierung und das Fehlen einer intravenösen Formulierung Nachteile. Clonazepam und andere Benzodiazepine sollten nur kurzfristig eingesetzt werden, etwa in der Aufdosierungsphase von Carbamazepin.

Kortikosteroide

Wegen der erheblichen Nebenwirkungen bei chronischer Behandlung mit Kortikosteroiden ist die Indikation zu einer Fortführung der Kortikosteroidtherapie immer wieder kritisch zu prüfen. Bei Beseitigung der Raumforderung und Rückbildung des Hirnödems ist ein Ausschleichen der Steroide innerhalb der ersten Wochen nach Operation anzustreben. Im Rahmen einer sich eventuell anschließenden Strahlentherapie wird die Kortikosteroidtherapie, falls nach Maßgabe der Radioonkologie erforderlich, in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen.

Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation

Nachsorge

Die weiteren klinischen Nachkontrollen hängen vom Malignitätsgrad und von der gewählten postoperativen Therapie ab und sollten interdisziplinär festgelegt werden (s.o.). Eine eindeutige Aufgabenverteilung zwischen den einzelnen Fachdisziplinen sowie die Definition des zentralen Ansprechpartners für Patienten und Angehörige im weiteren Verlauf der Erkrankung sind empfehlenswert. Der Bedarf an Rehabilitation, psychoonkologischer Betreuung und Hilfsmitteln sollte möglichst früh geprüft werden.

Psychosoziale Betreuung

Die Häufigkeit psychosozialer Belastung und von Störungen, die sich nicht auf die Patienten beschränken, sondern auch nahe Angehörige regelhaft mit einbeziehen, erfordert die psychosoziale und ggf. neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik aller Patienten bei Diagnosestellung sowie bei Veränderung im Verlauf. Bei Feststellung behandlungsbedürftiger psychischer Komorbidität ist eine qualifizierte und angemessene psychotherapeutische und ggf. medikamentöse anxiolytische und antidepressive Behandlung indiziert. Auf die Ergebnisse kontrollierter Studien kann sich eine solche Therapie nicht stützen (Rooney u. Grant 2010). Die psychosoziale Diagnostik und Unterstützung von Patienten und Angehörigen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung aller Patienten.

Rehabilitation

Während und vor allem nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie eines Glioms ist die Indikation zu einer Rehabilitation zu prüfen. Art und Ausmaß der Rehabilitationsmaßnahmen hängen nicht nur vom neurologischen Zustand, sondern auch von Alter und Lebenssituation des Patienten und dem zu erwartenden biologischen Verhalten des Tumors ab. Je nach Rehabilitationsbedürftigkeit kommt eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an die Primärbehandlung in Frage. Dabei stehen zunächst Rehabilitationsmaßnahmen im Vordergrund, die auf die Verbesserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite abzielen.

Palliative Maßnahmen

In fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung sind spezifische antineoplastische Maßnahmen nicht mehr angezeigt. Stattdessen ist eine kompetente palliativmedizinische Betreuung erforderlich. Grundlegend ist dabei der Einsatz von Antiemetika, Kortikosteroiden und Antikonvulsiva. Falls sich eine Schluckstörung entwickelt, muss rechtzeitig an die Umstellung der Medikation und eventuell die sublinguale oder rektale Applikation von Benzodiazepinen vorbereitet werden. Ggf. ist Flüssigkeitssubstitution erforderlich. Vor allem in der Endphase der Erkrankung, insbesondere bei zunehmendem Hirndruck, ist die Gabe von Opiaten indiziert, regelmäßig und in ausreichender Dosierung, begleitend kann auch der Einsatz von Sedativa notwendig werden. Die Linderung von Schmerzen und anderen Symptomen hat in dieser Situation Vorrang vor den möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente.

Gleichwertig neben den Maßnahmen der Symptomkontrolle steht die intensive psychosoziale Unterstützung sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen. Dazu gehören die Organisation der häuslichen Versorgung, die Hilfsmittelversorgung, das Einbinden palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte, Pflegedienste und Hospizhelfer, falls erforderlich, und ggf. die Einweisung auf eine Palliativstation oder in ein stationäres Hospiz.

Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

Die Erteilung der KFZ-Fahrerlaubnis für Patienten mit Gliomen und symptomatischen epileptischen Anfällen ist in Österreich gesetzlich nicht spezifisch geregelt. Es gibt jedoch allgemeine Richtlinien, die auch zum Teil auf Gliompatienten anzuwenden sind. Bei Patienten mit malignen Gliomen und symptomatischen Anfällen kann aufgrund der Gesetzeslage in der Regel keine Lenkererlaubnis erteilt werden. Für Patienten mit niedriggradigen Gliomen besteht keine genaue Richtlinie, jedoch kann bei einer Anfallsfreiheit von mindestens 6 Monaten und stabilen Befunden hinsichtlich der Grunderkrankung über eine Wiedererteilung der Lenkererlaubnis diskutiert werden.

Versorgungskoordination

Die therapeutische Strategie für Patienten mit Gliomen sollte grundsätzlich von der ersten therapeutischen Maßnahme an interdisziplinär festgelegt werden, wann immer möglich im Rahmen eines Tumor-Boards. Im Rahmen der Definition des individuellen Diagnose- und Therapiekonzeptes wird auch geplant, welche Maßnahmen stationär und ambulant sowie im Rahmen der hausärztlichen Betreuung erfolgen können. Im Idealfall erfolgt die Betreuung gemeinschaftlich durch eine Spezialsprechstunde am Zentrum sowie hausärztlich in enger Abstimmung.

Redaktionskomitee

PD Dr. J. Beck, Neurochirurgie, Bern
Prof. Dr. A. Grosu, Radioonkologie, Freiburg
PD Dr. K. Jahnke, Internistische Onkologie, Brandenburg
Prof. Dr. R. D. Kortmann, Radioonkologie, Leipzig
Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf
Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum
Prof. Dr. J. Steinbach, Neuroonkologie, Frankfurt
Prof. Dr. G. Stockhammer, Neurologie, Innsbruck
Prof. Dr. W. Stummer, Neurochirurgie, Münster
Prof. Dr. J. C. Tonn, Neurochirurgie, München
Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg
Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Zürich
Prof. Dr. W. Wick, Neuroonkologie, Heidelberg

Federführend: Prof. Dr. Michael Weller, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Tel.: 0041/44 255 5500
E-Mail: michael.weller@usz.ch

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k

Finanzierung der Leitlinie

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben ehrenamtlich an der Verfassung dieser Leitlinie mitgewirkt. Es gab keine finanzielle Unterstützung direkter oder indirekter Art.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Der federführende Autor M. Weller schlug der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mitglieder aus der eigenen Gesellschaft vor und kontaktierte die Präsidenten der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Nominierung von Vertretung für die Erstellung dieser Leitlinie. Die Vertreter aus Österreich und der Schweiz wurden der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den Ansprechpartnern der entsprechenden Fachgesellschaften für Neurologie vorgeschlagen.

Die Leitliniengruppe wurde demnach wie folgt zusammengesetzt:

Fachgesellschaft/Organisation und Vertreter (Mandatsträger)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):

Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. J. Steinbach
Prof. Dr. M. Weller
Prof. Dr. W. Wick

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):

Prof. Dr. W. Stummer
Prof. Dr. J.C. Tonn

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN):

Prof. Dr. G. Reifenberger

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):

Prof. Dr. M. Warmuth-Metz

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO):

Prof. Dr. A. Grosu
Prof. Dr. R.D. Kortmann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):

PD Dr. K. Jahnke

Österreich:
Prof. Dr. G. Stockhammer

Schweiz:
PD Dr. J. Beck

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es handelt sich um die Weiterentwicklung einer Leitlinie, die bereits eine hohe Akzeptanz im deutschen Sprachraum genoss. Die Autorengruppe ist an zahlreichen nationalen und internationalen Studienaktivitäten beteiligt und deshalb generell gut über aktuelle Entwicklungen informiert. Zusätzlich wurden seitens des federführenden Autors die Empfehlungen der Cochrane Library berücksichtigt und eine systematische Literaturrecherche in Medline unter den Stichworten der jeweiligen Tumorentitäten durchgeführt.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte durch eine Abstimmung der Leitlinie in sechs verschiedenen Versionen, die schrittweise weiterentwickelt und primär auf Basis der Leitlinie aus dem Jahr 2005 erstellt wurden. Zudem erfolgten zahlreiche Telefonate und kleinere Treffen auf den gängigen Kongressen, an denen die Vertreter der Neuroonkologie in Deutschland teilnehmen. Die Konsensusfindung erfolgte abschließend in einem modifizierten DELPHI-Verfahren und wird in einem ergänzenden Leitlinienreport detaillierter dargestellt. Die Leitlinie wurde von zwei anonymen Gutachtern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie begutachtet.

Literatur

- Anderson GD, Lin YX, Berge C et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997; 87: 252–256
- Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2372–2377
- Ay C, Dunkler D, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2099–2103
- Bar EE, Lin A, Tihan T et al. Frequent gains at chromosome 7q34 involving BRAF in pilocytic astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 878–887
- Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIIb study. *Neuro Oncol* 2011; 13: 132–142
- Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4601–4608
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95: 1155–1160
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology* 2008; 9: 453–461
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995; 345: 1008–1012
- Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1153–1160
- Cairncross JG, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 94-02. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707–2714
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1473–1479
- Combs SE, Thilmann C, Edler L et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8863–8869
- Davis FG, McCarthy BJ, Freels S et al. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 1999; 85: 485–491
- Desjardins A, Reardon DA, Herndon II JE et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7068–7073
- Dresemann G, Weller M, Rosenthal M et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 393–402
- Ewelt C, Floeth FW, Felsberg J et al. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 541–547

- Fogh SE, Andrews DW, Glass J et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3048–3053
- Friedman H, Prados M, Wen P et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733–4740
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth, PA et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886–1893
- Glas M, Bähr O, Felsberg J et al., for the Neuro-Oncology Group of the German Cancer Society. NOA-05 phase II trial of procarbazine and CCNU therapy in gliomatosis cerebri. *Ann Neurol* 2011; 70: 445–453
- Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018
- Grosu AL, Astner ST, Riedel E et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) and L-[methyl-11C]methionine (MET) PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1049–1058
- Grosu AL, Weber WA, Franz M et al. Re-irradiation of recurrent high grade gliomas using amino-acids-PET(SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005a; 63: 511–519
- Grosu AL, Weber AW, Riedel E et al. L-(Methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high grade gliomas before radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005b; 63: 64–74
- Hart MG, Grant R, Garside R et al. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008a: 4: CD007415
- Hart MG, Grant R, Garside R et al. Chemotherapeutic wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008b: 3: CD007294
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 707–718
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003
- Herrlinger U, Felsberg J, Küker W et al. Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 2002; 52: 390–399
- Herrlinger U, Rieger J, Koch D et al. UKT-03 phase II trial of CCNU plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4412–4417
- Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1 p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68: 1831–1836
- Karim AB, Afra D, Cornu P et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 316–324
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549–556
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527–1535
- Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740–745
- Kreth FW, Thon N, Siefert A et al. The place of interstitial brachytherapy and radiosurgery for low-grade gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010; 35: 183–212
- Krüger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801–1811
- Kunz M, Thon N, Eigenbrod S et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncology* 2011; 13: 307–316
- Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM. Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998; 51: 1136–1139
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, for the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiation Oncol* 2002; 64: 259–273
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC; 2007
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold Sc Jr et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8(7): 1277–1280
- Malmstrom A, Grønberg BH, Stupp R et al. Glioblastoma (GBM) in elderly patients: A randomized phase III trial comparing survival in patients treated with 6-week radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus temozolomide single-agent chemotherapy (TMZ). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7s (suppl; abstr. LBA2002)
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000; 89: 640–646
- McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2009; 65: 463–469

- Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 509–518
- Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW et al. Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 1995; 83: 590–595
- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group. (NOA)-01 trial of ACNU/MM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3276–3284
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010a; 28: 2051–2057
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010b; 8: 1959–1965
- Pfister S, Janzarik WG, Remke M et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008; 118: 1739–1749
- Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076–2084
- Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD007104
- Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M et al. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 1134–1139
- Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9359–9368
- Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583–1588
- Robinson CG, Prayson RA, Hahn JF et al. Long-term survival and functional status of patients with low-grade astrocytoma of spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 91–100
- Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD006932
- Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004; 63: 270–275
- Schindler G, Capper D, Meyer J et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 397–405
- Schmidt F, Faul C, Dichgans J et al. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002; 249: 1409–1412
- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006; 66: 587–589
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267–2276
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124–1133
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62: 564–576
- Stummer W, Nestler U, Stockhammer F et al. Favorable outcome in the elderly cohort treated by concomitant temozolomide radiochemotherapy in a multicentric phase II safety study of 5-ALA. *J Neurooncol* 2011; 103: 361–370
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996
- Tabatabai G, Stupp R, van den Bent MJ et al. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 585–592
- Thon N, Eigenbrod S, Grasbon-Frodl EM et al. Predominant influence of MGMT methylation in non-resectable glioblastoma after radiotherapy plus temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 441–446
- van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 985–990
- van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715–2722
- van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1268–1274
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67 (Suppl.

4): 10–13

- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1253–1259
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomized study. *Acta Neurochir* 2003; 145: 5–10
- Weber WA, Grosu AL, Czernin J. Technology insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 160–170
- Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D et al. Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolomide. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 77: 670–676
- Weller M, Berger H, Hartmann C et al. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6933–6937
- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al. Does valproic acid improve outcome in glioblastoma? An analysis of the EORTC/NCIC temozolomide trial. *Neurology* 2011; 77: 1156–1164
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Rev Neurol* 2010; 6: 39–51
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963–1972
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003; 5: 79–88
- Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 269–375
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an one week on/one week off regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3357–3361
- Wick A, Pascher C, Wick W et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009a; 256: 734–741
- Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009b; 27: 5874–5880
- Wick W, Engel C, Combs SE et al. NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). *J Clin Oncol* 2010a; 28: 7s (suppl; abstr. LBA2001)
- Wick W, Menn O, Meisner C et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005; 28: 391–396
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain M et al. Enzastaurin versus lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2010b; 28: 1168–1174
- Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572–2578
- Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765–773
- Yung WKA, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588–593
- Yung WKA, Prados MD, Yaga-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2762–2771

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie