



# Gliome im Erwachsenenalter

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	4
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	7
2.4 Risikofaktoren .....	8
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>8</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>9</b>
5.2 Diagnostik .....	9
5.2.1 Erstdiagnose .....	9
5.2.1.1 Bildgebung .....	9
5.2.1.2 Liquor-Diagnostik .....	9
5.2.1.3 EEG (Elektroenzephalografie) .....	9
5.2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung .....	9
5.2.2 Krankheitsverlauf .....	10
5.2.2.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) .....	10
5.2.2.1.1 RANO Kriterien für hochgradige Gliome .....	10
5.2.2.1.2 RANO Kriterien für niedriggradige Gliome .....	11
5.3 Klassifikation .....	12
5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik .....	12
5.4 Prognostische Faktoren .....	15
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	15
5.6.1 Karnofsky Performance- und NANO-Score .....	15
5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test) .....	16
5.6.3 Neuropsychologische Assessments .....	16
<b>6 Therapie</b> .....	<b>16</b>
6.1 Therapiestruktur .....	16
6.1.1 Erstdiagnose .....	17
6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO Grad I .....	17
6.1.1.2 Diffuse Gliome WHO Grad II und III, Typ I-III .....	17
6.1.1.3 Typ I Gliome: WHO Grad II und III (IDH) .....	18
6.1.1.3.1 Typ I Gliome: WHO-Grad II, Oligodendrogliome .....	18
6.1.1.3.2 Typ I Gliome: WHO-Grad III, anaplastische Oligodendrogliome .....	18
6.1.1.4 Typ II Gliome: WHO Grad II und III (IDH) .....	19
6.1.1.4.1 Typ II Gliome: WHO Grad II (diffuse Astrozytome) .....	19
6.1.1.4.2 Typ II Gliome: WHO Grad III (diffuse Astrozytome) .....	19

6.1.1.5	Typ III Gliome: WHO Grad II und III (IDH.....)	19
6.1.1.5.1	Typ III Gliome: WHO Grad II (diffuse Astrozytome).....	19
6.1.1.5.2	Typ III Gliome: WHO Grad III (diffuse Astrozytome).....	20
6.1.1.6	Glioblastom, WHO Grad IV (GBM) .....	20
6.1.1.6.1	Patienten ≤70 Jahre .....	20
6.1.1.6.2	Patienten >70 Jahre .....	20
6.1.1.7	Gliomatosis cerebri .....	21
6.1.1.8	Hirnstammgliome .....	21
6.1.1.9	Ependymome.....	21
6.2	Rezidivtherapie .....	22
6.3	Therapiemodalitäten.....	23
6.3.1	Operation.....	23
6.3.1.1	Präoperatives Management .....	23
6.3.1.2	Resektion .....	23
6.3.1.3	Postoperatives Management .....	24
6.3.2	Strahlentherapie .....	24
6.3.3	Medikamentöse Tumorthherapie .....	25
6.3.3.1	Prädiktive Marker.....	25
6.3.3.1.1	MGMT-(O .....	25
6.3.3.1.2	p/19q Kodeletion (LOH 1p/19q).....	25
6.3.3.1.3	BRAF-Mutation .....	25
6.3.3.1.4	IDH-Mutationen.....	26
6.3.3.1.5	EGFR-Alterationen.....	26
6.3.3.1.6	FGFR-TACC Fusionen .....	26
6.3.3.2	Substanzen .....	26
6.3.3.2.1	Bevacizumab .....	26
6.3.3.2.2	Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU).....	26
6.3.3.2.3	Procarbazin .....	27
6.3.3.2.4	Temozolomid (TMZ).....	27
6.3.3.2.5	Vincristin.....	27
6.3.3.3	Supportive Therapie .....	27
6.3.3.3.1	Steroide .....	28
6.3.3.3.2	Antiepileptika.....	28
6.3.3.3.3	Antikoagulation.....	28
6.3.4	Tumor Treating Fields .....	28
<b>7</b>	<b>Rehabilitation.....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Nachsorge.....</b>	<b>29</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>30</b>
<b>11</b>	<b>Therapieprotokolle .....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>Studienergebnisse.....</b>	<b>35</b>

<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>35</b>
<b>15 Anschriften der Autoren.....</b>	<b>36</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>37</b>

# Gliome im Erwachsenenalter

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

**ICD-10:** C71.-

**Stand:** März 2019

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Silvia Hofer, Lars Bullinger, Judith Dierlamm, Anca-Ligia Grosu, Peter Hau, Jörg Hense, Tobias Pflugshaupt, Matthias Preusser, Martin Proescholdt, Tobias Pukrop, Elisabeth Jane Rushing, Marianne Sinn, Bernhard Wörmann

**Vorherige Autoren:** Marianne Sinn

## 1 Zusammenfassung

Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren des Erwachsenen. Die altersstandardisierte Inzidenz in Europa beträgt 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen in einem Verhältnis von 6:4. Etwa die Hälfte der Patienten wird mit der bösartigsten Form, dem Glioblastom WHO-Grad IV (GBM), diagnostiziert.

Eine Möglichkeit zur Früherkennung von Gliomen gibt es nicht. Die WHO unterscheidet Gliome WHO-Grad I bis IV. Die Prognose hängt in erster Linie von molekularen Markern und erst in zweiter Linie von der WHO-Gradierung ab. Nur WHO-Grad I Gliome sind mit einer alleinigen lokalen Therapie heilbar. Therapeutisch steht bei allen Gliomen die maximal mögliche Resektion an erster Stelle. Bei diffus infiltrierenden Gliomen WHO-Grad II-IV ist eine postoperative Therapie in den meisten Fällen indiziert. Aufgrund des infiltrativen Wachstums sind Gliome ab WHO-Grad II nicht kurativ behandelbar mit Ausnahme des pleomorphen Xanthoastrozytoms (PXA) Grad II. Eine Metastasierung außerhalb des ZNS-Kompartiments ist äußerst selten und tritt eher in einem Spätstadium auf. Die wichtigste postoperative Therapie ist die Strahlentherapie. Als medikamentöse Systemtherapien bei Erstdiagnose und im Falle von Rezidiven stehen Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der Antiangiogenese und experimentelle Ansätze zur Verfügung.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Als primäre Hirntumoren werden Neoplasien bezeichnet, die von Zellen des Gehirns oder der Meningen ausgehen, im Unterschied zu sekundären Hirntumoren wie Hirnmetastasen oder malignen Lymphome (PCSNL), deren Ursprung außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegt. Letztere werden in separaten DGHO- Leitlinien beschrieben, siehe [Onkopedia](#). Gliome sind mit ca. 50% die häufigsten primären Hirntumoren beim Erwachsenen. Sie werden in der neuen WHO Klassifikation 2016 histomorphologisch und molekulargenetisch definiert, und in WHO-Grad I bis IV eingeteilt [33, 34]. Bei zweifelhaften Fällen kann der DNA Methylierungs-Klassifizierer für die Präzisierung der Diagnose hilfreich sein. Dieser erlaubt eine Unterscheidung von Entitäten innerhalb der Gliome, aber auch zu anderen Tumoren [8].

Bei den WHO-Grad I Gliomen ist das pilozytische Astrozytom (PA) die häufigste Variante, die sich biologisch und klinisch deutlich von WHO-Grad II bis IV Gliomen unterscheidet. Das pilozy-

tische Astrozytom ist eine typische Erkrankung des Kindesalters, kommt gelegentlich auch bei Jugendlichen und vereinzelt bei Erwachsenen vor.

Diffus ins normale Hirngewebe infiltrierenden WHO-Grad II bis III Gliome werden biologisch und prognostisch durch das Vorhandensein oder Fehlen von somatischen Mutationen in den IDH1 oder seltener IDH2 Genen, sowie durch das Vorhandensein oder Fehlen einer LOH 1p/19q in drei Typen eingeteilt, siehe Kapitel [5.3.1](#)

Bei fehlenden molekularen Markern, z.B. im Falle von ungenügendem Material oder unsicherem Resultat, werden Gliome WHO-Grad II und III mit entsprechenden histomorphologischen Eigenschaften in zwei Gruppen als „Oligodendrogliome, NOS (not otherwise specified)“ oder als „Astrozytome, NOS“ eingeteilt.

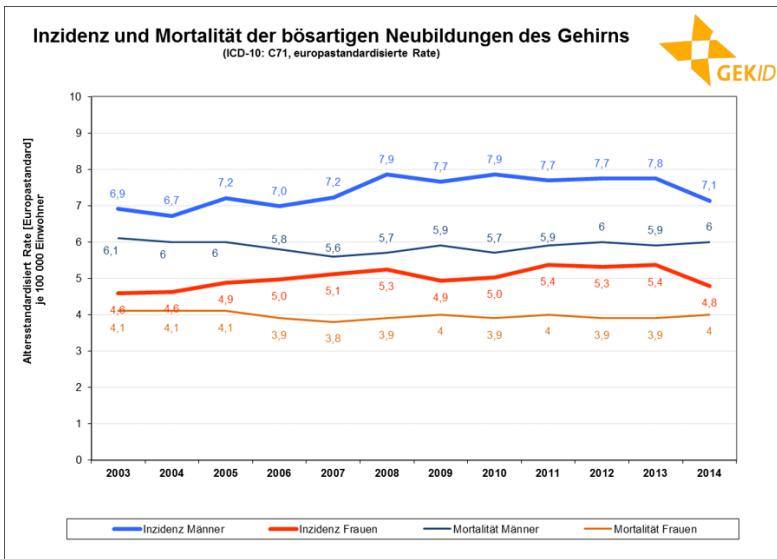
Die WHO-Gradierung (I-IV) wird bei jedem histopathologischen Befund angegeben, tritt aber in der prognostischen Bedeutung gegenüber den molekularen Markern in den Hintergrund. Die integrierte Diagnostik (Histo-Morphologie und molekulare Marker) eignet sich für den klinischen Alltag zur Prognoseeinschätzung, Therapieplanung und für eine Stratifizierung der Patienten in Therapiestudien.

## **2.2 Epidemiologie**

In der Routineauswertung der Krebsregister werden die Daten zu den bösartigen Tumoren des Gehirns (ICD-10: C71) üblicherweise zusammen mit denen der bösartigen Neubildungen der Hirnhäute (ICD-10: C70) und denen der bösartigen Neubildungen des Zentralen Nervensystems (ICD-10: C72) publiziert. Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.200 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [[14](#)]. In Österreich und der Schweiz liegt die Zahl der Neuerkrankungen etwas über 400 [[19](#), [28](#), [29](#)]. Diese Gruppe (ICD-10: C70-C72) liegt damit bei Frauen an 16. Stelle, bei Männern an 15. Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Etwa 95% der Fälle sind dabei bösartige Tumoren des Gehirns. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtgruppe (C70-C72) wird mit 19% (Männer) bzw. 21% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 21% (Männer) bzw. 22% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 15% (Männer) bzw. 19% (Frauen) [[14](#)].

Altersstandardisierte Erkrankungsrate sind, ebenso wie Sterberaten, seit etwa 10-15 Jahre weitgehend konstant, siehe [Abbildung 1](#).

**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns - Altersstandardisierte Raten**

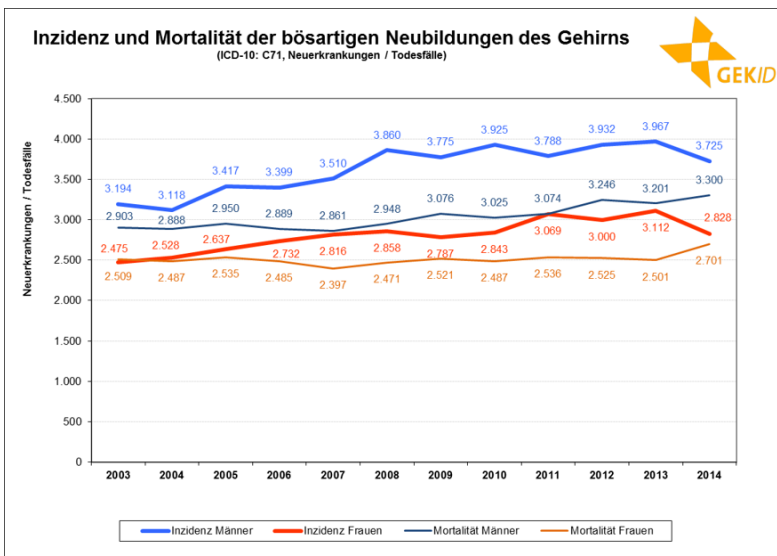


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Die Zahl an Neuerkrankungen und Todesfällen ist in den letzten 10 Jahren etwas angestiegen (Erkrankungsfälle: Männer: +1,5%/Jahr, Frauen: +1,3%/Jahr; Todesfälle: Männer: +1,5%/Jahr, Frauen: 0,6%/Jahr im Durchschnitt). Diese Zunahme beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Gehirns - Fallzahlen**



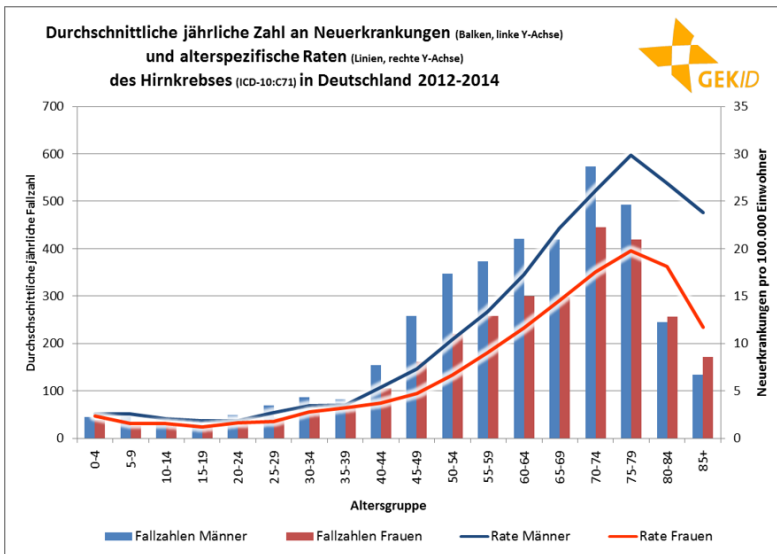
Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 64 Jahre, bei Frauen 67 Jahre und liegt damit 6 Jahre (Männer) bzw. 2 Jahre (Frauen) unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Das mediane Sterbealter liegt bei 67 Jahren (Männer) bzw. 70 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre auf. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre [Abbildung 3](#). In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen. Etwa 4% aller Neuerkrankungen entfallen auf Kinder und Jugendliche (0-19 Jahre).



**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Gehirns- altersspezifische Fallzahlen und Raten**



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausbe- rechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachs- sen der Fallzahlen um rund 12% auf etwa 7.700 Neuerkrankungsfälle (2040) gerechnet werden.

## 2.3 Pathogenese

Studien an transgenen Mäusen konnten zeigen, dass Gliome aus verschiedenen Vorläuferzellen hervorgehen, z.B. aus astrozytären, oligodendrogialen oder aus neuralen Stammzellen. In den letzten 25 Jahren hat die Forschung zudem hunderte von molekularen Alterationen bei Gliomen zu Tage gefördert, von denen einige besonders erwähnenswert und von praktischer Bedeutung sind. Ihnen ist die Re-Programmierung des Epigenoms und des Transkriptoms zu eigen. Durch pathologisch veränderten Metabolismus wird das Tumorwachstum gefördert. Soweit man heute weiß, gehören *IDH*-Mutationen zu den frühesten genetischen Alterationen in der Gliomentwick- lung, scheinen aber allein für die Tumorgenese nicht auszureichen.

Physiologisch katalysieren *IDH*-Enzyme Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat ( $\alpha$ -KG). Das tumorigene Potential bei mutiertem *IDH* wird assoziiert mit einem metabolischen Shift in den Gliomzellen, wobei  $\alpha$ -KG in 2-Hydroxyglutarat (2-HG) umgewandelt wird, welches als Onkometabolit wirkt und unter anderem eine genomweite Histon- und DNS-Methylierung in Gang setzen kann [44]. Des Weiteren soll 2-HG indirekt über HIF (Hypoxia-Inducible Factor) eine Proliferation von Astro- zysten bewirken.

Das *ATRX* Gen spielt eine wichtige Rolle im Chromatin Re-Modelling und in der Regulation der Telomerlänge. Genetische Alterationen scheinen u.a. in die Progression von WHO-Grad II zu Grad III Astrozytomen und schlussendlich zu sekundären GBM involviert.

TERT-Mutationen gehen mit einer vermehrten Telomerase-Aktivität einher. Der Telomer-basierte Pathway scheint ein weiterer, wichtiger Mechanismus in der Gliomgenese zu sein.

Die Relevanz prädiktiver, d. h. therapiesteuernder Biomarker wird in den Kapiteln zu Diagnostik und Therapie diskutiert.

## 2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Gliom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- Definierte genetische Krankheitsbilder (< 5%):
  - Neurofibromatose Typ 1: Risiko für pilozytische Astrozytome und Gliome im Bereich des Nervus opticus; seltener für hochmaligne Gliome oder maligne periphere Nervenscheidentumoren
  - Neurofibromatose Typ 2: Risiko für Akustikusneurinome, andere Schwannome, Meningeome, Ependymome, seltener Astrozytome
  - Tuberöse Sklerose: Risiko für subependymale Riesenzell-Astrozytome, Hamartome
  - Lynch- und Li-Fraumeni Syndrom: Risiko für Glioblastome und anderen Gliome
  - Melanoma-Neural System Tumor Syndrom und Ollier/Maffucci Syndrom: Risiko für Gliome
  - Turcot Syndrom: Zusammentreffen von Tumoren des GI-Trakts und des ZNS
- Familiäre Cluster (etwa 5-10%):
  - Verwandte ersten Grades von Patienten mit Gliomen haben ein zweifach erhöhtes Risiko für Hirntumoren, v.a. wenn der betroffene Indexpatient in jungem Alter erkrankt ist [18]. Linkage Studien in familiären Clustern haben bisher keine definierbaren Risikovarianten finden können [46, 47].
- Ionisierende Strahlen:
  - nach therapeutischer Bestrahlung; Gliome und Meningeome können bereits 7-9 Jahre nach einer Bestrahlung auftreten [45]. Das Risiko scheint für Kinder besonders hoch zu sein.
- Mobile Telefone:
  - Ob mobile Telefone ein Risiko für die Gliom-Entwicklung darstellen, ist nicht eindeutig belegt [4]. Die IARC (International Agency for Research on Cancer) hat 2011 Radiofrequenz-Felder als möglicherweise karzinogen definiert [2].

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt bei Gliomen keine anerkannten Vorbeugungs- oder Früherkennungsmaßnahmen.

## 4 Klinisches Bild

Symptome und klinische Präsentation von Gliomen sind äußerst variabel und in erster Linie von der Lokalisation der Tumoren und der Funktion der betroffenen Hirnareale abhängig. Hauptsymptome sind Hirndruckzeichen, epileptische Anfälle und fokalneurologische Ausfälle. Wesensveränderung, Burn-outs, dementielle Entwicklung und Leistungsminderung sind eher subtile Veränderungen, welche häufig erst im Nachhinein oder nur von der Umgebung wahrgenommen werden. Durchschnittlich liegt die Symptombdauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose bei hochmalignen Gliomen um die 3 Monate. Hochproliferative Gliome sind typischerweise mit einem perifokalen Ödem verbunden, welches eine akute Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auslösen kann. Allgemeinsymptome sind selten.

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

#### 5.2.1.1 Bildgebung

Ziel der Diagnostik ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen**

Untersuchung	Empfehlung
CT <sup>1</sup>	häufig die erste verfügbare Bildgebung bei klinischer Symptomatik
MRT <sup>2</sup> mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl, auch bei Verdacht auf Gliom im CT; mindestens erforderlich sind <ul style="list-style-type: none"><li>• T1 nativ und nach Kontrastmittel</li><li>• T2/FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)</li><li>• Schichtdicke von <math>\leq 5</math>mm</li><li>• mehrere Schichtebenen</li></ul>
Biopsie / Operation	die histologische Bestätigung ist obligat; Ausnahmen bilden allenfalls schwer zugängliche Läsionen im Hirnstammbereich v.a. bei Kindern
Aminosäuren-PET <sup>3</sup>	gelegentlich indiziert zur Bestimmung des Biopsieortes (Hotspot) oder zur Therapieplanung
Staging	Staginguntersuchung mit der Frage nach Tumormanifestationen des Glioms außerhalb des ZNS gehört nicht zur Standardabklärung

Legende:

<sup>1</sup> CT – Computertomographie; <sup>2</sup> MRT – Magnetresonanztomographie; <sup>3</sup> <sup>1</sup> Aminosäuren-PET – Positronenemissionstomographie, z.B. mit Tyrosin;

#### 5.2.1.2 Liquor-Diagnostik

Differenzialdiagnostische Überlegungen zu entzündlichen Erkrankungen, einschließlich Hirnabszess, Keimzelltumoren, primären zerebralen Lymphomen oder Hirnmetastasen können eine Liquordiagnostik notwendig machen. Bei Zeichen intrakranieller Drucksteigerung, vor allem bei infratentoriellen Raumforderungen, ist eine Lumbalpunktion kontraindiziert.

#### 5.2.1.3 EEG (Elektroenzephalografie)

Eine Elektroenzephalografie (EEG) ist für die Beurteilung einer Epilepsie und ggf. unter antiepileptischer Therapie nach individuellen Vorgaben indiziert.

#### 5.2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung

Eine neuropsychologische Untersuchung sollte früh in die Diagnostik integriert werden. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um eine Prüfung und Beurteilung kognitiver Funktionsbereiche (u.a. höhere visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Zahlenverarbeitung, Exekutivfunktionen). Neben eigen- und fremdanamnestischen Angaben gelangen insbesondere standardisierte Testverfahren zur Anwendung, deren Ergebnisse mit alters- und bildungskorrigierten Normdaten verglichen werden. Zudem ist es oft wichtig, Affekt und Ermü-

dung/Fatigue mitzubeurteilen, basierend auf einer qualitativen Verhaltensbeschreibung sowie standardisierten Fragebögen. Auch zu potentiellen 'Störvariablen' wie Kopfschmerzen, Medikamentennebenwirkungen oder einer reduzierten Anstrengungsbereitschaft wird gelegentlich Stellung genommen. Die so erhobenen Befunde dienen u.a. der Beurteilung von Neurorehabilitations- und beruflichem Wiedereingliederungspotential, Fahreignung oder Arbeitsfähigkeit. Darüber hinaus eignen sich die testdiagnostischen Daten gut als Ausgangsbefund für spätere Verlaufskontrollen.

## 5.2.2 Krankheitsverlauf

### 5.2.2.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)

Seit den 1990iger Jahren gehört sowohl der klinisch-neurologische Status als auch der Steroidbedarf mit zur radiologischen Beurteilung des Remissionsstatus bei Gliomen [36, 82]. Der NANO Scale (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) erlaubt ein einfaches klinisches Assessment [41, 74].

Die RANO Working Group adaptiert laufend radiologische Kriterien, um Therapieeffekte bei verschiedenen Tumoren im Gehirn zu messen und unter Studienbedingungen vergleichbar zu machen. Die Gruppe setzt sich aus Mitgliedern der wichtigsten Neuro-Onkologie Organisationen und Brain Tumor Cooperative Groups in den USA und Europa zusammen [82]. Seit der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie als Standard für neudiagnostizierte Glioblastome und mit dem Einsatz von antiangiogenen Substanzen sind Begriffe wie „Pseudoprogression“, respektive „Pseudoresponse“, entstanden. Diese spiegeln therapiebedingte und nicht tumorbedingte Kontrastmittelaufnahme oder -abnahme wider, welche eine entsprechende Definition notwendig machen.

Die MRT kann nicht immer eindeutig zwischen residualem Tumorgewebe und posttherapeutischen Effekten nach Resektion, Strahlentherapie oder medikamentöser Therapie differenzieren. Eine Untersuchung des Tumormetabolismus mittels Aminosäuren-PET oder mit MR Spectroskopie und die MR Perfusion können zusätzliche, klinisch relevante Informationen liefern und z. B. mit einer „Hotspot“-Darstellung die diagnostische Biopsie leiten oder die Strahlentherapieplanung über eine Anpassung des Zielvolumens beeinflussen.

#### 5.2.2.1.1 RANO Kriterien für hochgradige Gliome

Die RANO-Kriterien für hochgradige Gliome sind in [Tabelle 2](#), für niedriggradige Gliome in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: RANO-Kriterien für hochgradige Gliome [79]**

Kriterium	CR <sup>1</sup>	PR <sup>1</sup>	SD <sup>1</sup>	PD <sup>1</sup>
MRT <sup>2</sup> T1: Gadolinium-aufnehmender pathologischer Befund	nicht nachweisbar	≥50% ↓	<50 ↓ - <25% ↑	≥25% ↑
MRT T2/FLAIR <sup>3</sup>	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑
Neue Läsionen	nein	nein	nein	nachweisbar <sup>4</sup>
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	n.z. <sup>4</sup>
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓
erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium <sup>4</sup>

Legende:

<sup>1</sup> Ansprechen: CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – Progress; <sup>2</sup> MRT – Magnetresonanztomographie; <sup>3</sup> FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery; <sup>4</sup> n.z. – nicht zutreffend;

Definition einer Progression nach Abschluss einer kombinierten Radio-Chemotherapie (RT/CT):

- weniger als 12 Wochen nach RT/CT:
  - neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfeldes oder erneute histologische Sicherung
  - Pseudoprogessionen kommen in 20-30% nach RT/CT vor, meist innerhalb von 12 Wochen. Patienten sollten in dieser Zeit nicht als Rezidiv behandelt oder in Rezidivstudien eingeschlossen werden, solange eine echte Progression nach obigen Kriterien nicht nachgewiesen ist.
- mehr als 12 Wochen nach RT/CT:
  - neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfeldes, unabhängig vom Steroidbedarf
  - Zunahme der Summe senkrecht aufeinander stehender Diameter um  $\geq 25\%$  zwischen einem ersten Bild nach Strahlentherapie (RT) und einem weiteren Bild  $\geq 12$  Wochen nach RT bei stabilem oder steigendem Steroidbedarf
  - klinische Verschlechterung, unabhängig von Medikamenten oder Komorbiditäten; dieses Kriterium reicht nicht für den Beginn einer Rezidivbehandlung oder den Einschluss in eine Rezidivstudie.
  - Bei Patienten unter antiangiogener Therapie wird eine signifikante Vergrößerung des T2/FLAIR-Areals als Progression bezeichnet, wenn der Patient dabei einen stabilen oder vermehrten Steroidbedarf hat und keine Folgen von Komorbiditäten, z. B. Anfälle, vermutet werden. Hinweise für einen Masseneffekt wie z.B. Aufhebung von Sulci, Ventrikelkompression, Verdickung des Corpus callosum und Infiltration des Kortex sowie Läsionen außerhalb der RT-Feldes sprechen für einen echten Tumorprogress. Im Zweifelsfall sind Verlaufsaufnahmen notwendig.

Definition einer Remission (CR, PR):

- Remissionen sollen  $\geq 4$  Wochen anhalten, um als echte Remission zu gelten
- bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung ist SD (stabile Erkrankung) der beste Remissionsstatus.

#### **5.2.2.1.2 RANO Kriterien für niedriggradige Gliome**

Niedriggradige Gliome stellen sich in den bildgebenden Verfahren 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. Ein perifokales Ödem ist selten exakt abgrenzbar.

**Tabelle 3: RANO-Kriterien für niedriggradige Gliome [81]**

Kriterium	CR <sup>1</sup>	PR <sup>1</sup>	MR <sup>1</sup>	SD <sup>1</sup>	PD <sup>1</sup>
MRT <sup>2</sup> T2 FLAIR <sup>3</sup>	nicht nachweisbar	≥50% ↓	25 - 50% ↓	<25% ↓ - <25% ↑	≥25% ↑
Neue Läsionen	nein	nein	nein	nein	nachweisbar
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	n. z. <sup>4</sup>
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	Verschlechterung
erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium

Legende:

<sup>1</sup> Ansprechen: CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, MR – geringes Ansprechen (minor response), SD – stabile Erkrankung, PD – Progress; <sup>2</sup> MRT – Magnetresonanztomographie; <sup>3</sup> FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery; <sup>4</sup> n.z. – nicht zutreffend;

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik

Gliome werden in der WHO Klassifikation 2016 histomorphologisch und molekulargenetisch definiert und in WHO-Grad I bis IV eingeteilt [33, 34], siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: WHO Klassifikation 2016 Gliome [33, 34]**

Tumorentität/Variante	WHO Grad
<b>Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren</b>	
Diffuses Astrozytom, IDH mutiert	II
Gemistozytisches Astrozytom, IDH mutiert	II
Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp	II
Diffuses Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified (NOS))	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp	III
Anaplastisches Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
Glioblastom, IDH Wildtyp	IV
Riesenzell-Glioblastom	IV
Gliosarkom	IV
Epitheloides Glioblastom	IV
Glioblastom, IDH Mutation	IV
Glioblastom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	IV
Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M mutiert	IV
Oligodendrogliom, IDH Mutation und 1p/19q kodeletiert	II
Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH mutiert und 1p/19q-kodeletiert	III
Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	II
Anaplastisches Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
<b>Andere astrozytische Tumoren</b>	
Pilozytisches Astrozytom	I
Pilomyxoides Astrozytom	II
Subependymales Riesenzell-Astrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
<b>Ependymale Tumore</b>	
Subependymom	I
Myxopapilläres Ependymom	I
Ependymom	II
Papilläres Ependymom	II
Klarzelliges Ependymom	II
Tanzytisches Ependymom	II
Ependymom, C11orf95-RELA Fusion positiv	II oder III
Anaplastisches Ependymom	III
<b>Andere Gliome</b>	
Chordoides Gliom des dritten Ventrikels	II

Bei den WHO-Grad I Gliomen ist das pilozytische Astrozytom (PA) die häufigste Variante. Es unterscheidet sich biologisch und klinisch deutlich von WHO-Grad II bis IV Gliomen. Das pilozytische Astrozytom ist eine typische Erkrankung des Kindesalters, kommt gelegentlich auch bei Jugendlichen und vereinzelt bei Erwachsenen vor. Das seltene subependymale Riesenzell-Astrozytom (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA) ist mit dem tuberösen Sklerosekomplex (TSC) und einem aktivierten mTOR (mammalian target of rapamycin) Signalweg verknüpft.

Diffus ins normale Hirngewebe infiltrierenden Gliome WHO-Grad II bis III werden biologisch und prognostisch durch das Vorhandensein oder Fehlen von somatischen Mutationen in den IDH1 oder seltener IDH2 Genen, sowie durch das Vorhandensein oder Fehlen einer LOH 1p/19q in drei Typen eingeteilt:

- Typ I: IDH<sub>mut</sub>, LOH 1p/19q: Oligodendrogliome mit guter Prognose (~30% der WHO-Grad II-III Gliome)
- Typ II: IDH<sub>mut</sub>, 1p/19q-intakt: Astrozytome mit intermediärer Prognose (~50% der WHO-Grad II-III Gliome)
- Typ III: IDH<sub>wt</sub>, 1p/19q-intakt: Astrozytome mit schlechter Prognose (~20% der WHO-Grad II-III Gliome); sie sind biologisch und prognostisch den WHO-Grad IV GBM ähnlich. Darunter finden sich auch einige Gliome mit einer Histon *H3-K27M* Mutation und schlechter Prognose.

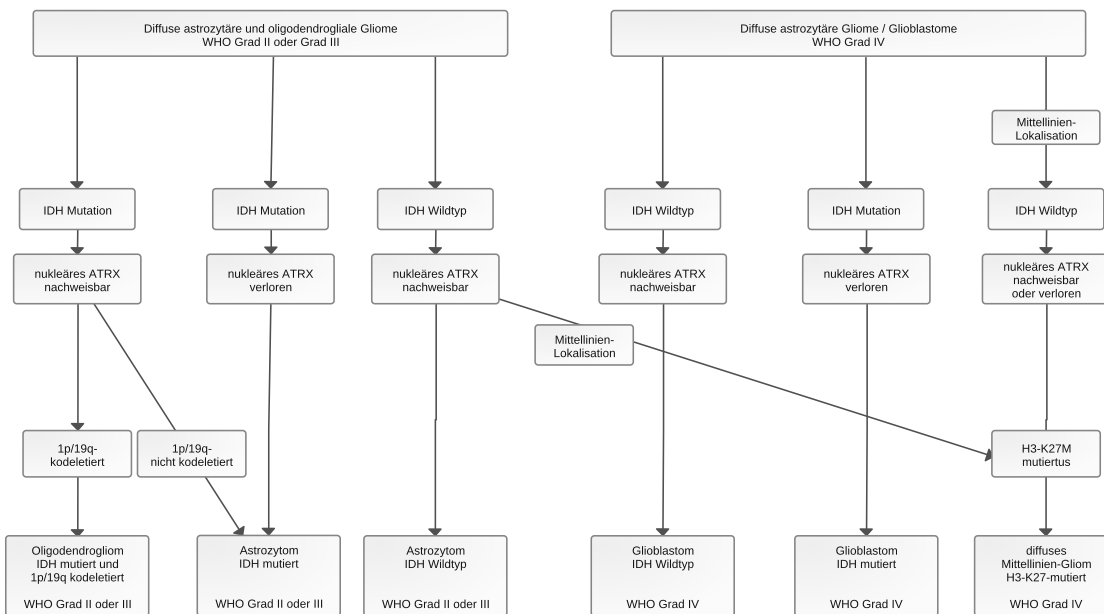
WHO-Grad IV Glioblastome (GBM) sind hauptsächlich IDH<sub>wt</sub> und nur in wenigen Fällen (<10%) IDH<sub>mut</sub>. Letztere werden als sekundäre GBM bezeichnet, die aus niedriggradigen Gliomen hervorgegangen sind. Alterationen im *EGFR*-Gen (meist Amplifikationen) finden sich in ca. 50% der primären GBM.

Das Gewebe aus Resektion oder Biopsie (mit Vorteil einer stereotaktischen Biopsie mit Entnahme eines Biopsiezylinders oder kleiner serieller Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zuganges) ist Grundlage für die pathologische Aufarbeitung.

Die WHO-Klassifikation 2016 [33, 34] integriert molekulare Marker zu den histomorphologischen Befunden, siehe [Tabelle 4](#). Die dazu benötigten Marker können routinemäßig an Formalinfixiertem Gewebe mit weitverbreiteten diagnostischen Techniken bestimmt werden. Dazu gehören immunhistochemische Färbungen (z.B. für *IDH*-, *H3-K27M*- und *ATRX* -Mutationsstatus), FISH (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung, z.B. für LOH 1p/19q), und DNA Sequenzierung (z.B. zur Erfassung von immunhistochemisch nicht detektierbaren *IDH*-Mutationen). Die erweiterte Klassifikation diffuser Gliome der WHO Grade II-IV unter Einbeziehung molekularer Marker ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

**Abbildung 4: Integrierte histologische und molekulare Klassifikation der Gliome WHO Grad II - IV**

[33, 34, 54]



Bei  $IDH_{wt}$  Astrozytomen kann zusätzlich die Testung auf eine *EGFR* Amplifikation oder auf eine *BRAF- KIA1549*-Fusion sinnvoll sein, um ein Glioblastom vom einem pilozytischen Astrozytom WHO-Grad I unterscheiden zu können.

In der neuen WHO-Klassifikation 2016 werden drei neue Gliom-Entitäten beschrieben:

- diffuses Mittellinien-Gliom mit *H3-K27M* Mutation: Das diffuse Mittellinien-Gliom mit einer somatischen Histon *H3-K27M* Mutation kommt am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen vor und ist in Mittellinienstrukturen wie Hirnstamm, Thalamus oder Myelon lokalisiert. Das klinische Verhalten ist aggressiv und entspricht biologisch einem WHO-Grad IV Gliom [60]
- anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO Grad III)
- *RELA*-Fusion positives Ependymom: *RELA*-Fusion positive Ependymome sind die häufigsten supratentoriellen Ependymome bei Kindern und gehen mit schlechtem Verlauf einher, unabhängig vom WHO Grad.
- Epithelioides GBM: kommt bei jungen Erwachsenen vor und weist, wie das anaplastische pleomorphe Astro- oder das Xanthoastrozytom, häufig eine *BRAF-V600E* Punktmutation auf.
- In der Praxis soll das „integrated diagnosis“-Konzept der WHO umgesetzt werden [33, 34]:
  - Top Level: integrierte Diagnose mit Informationen von Level 1-3
  - Level 1 histologischer Tumortyp
  - Level 2 histologischer WHO-Grad
  - Level 3 molekulare Information

Trotz zunehmend genauerer molekularer Einteilung, verbleibt immer noch ein Rest an unklassifizierbaren Gliomen (not otherwise specified, NOS), die histomorphologisch beschrieben werden müssen [38]. Der Begriff NOS wird auch dann verwendet, wenn notwendige Untersuchungsmethoden nicht zur Verfügung stehen.



Bei zweifelhafter Histologie (z.B. unpassend zu Alter, Lokalisation) kann der DNA-Methylierungs-Klassifizierer zugezogen werden, der von verschiedenen Pathologischen Instituten angeboten, bisher aber nicht durch die Krankenkassen finanziert wird [8].

Zusätzliche können bei IDHwt Gliomen die folgenden Marker/Targets diagnostisch und potentiell therapeutisch relevant sein: BRAF Mutation, BRAF Fusion, NTRAK 1-3 Fusionen, HER 2 Alteration, ROS1 Fusion, FGFR3 Fusion, Histon-Mutationen.

## 5.4 Prognostische Faktoren

Patienten mit einem Oligodendrogliom WHO-Grad II haben eine mittlere Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren, wohingegen bei Patienten mit einem Glioblastom ohne MGMT-Promoter-Methylierung mit der aktuellen Standardtherapie lediglich 14 Monate Gesamtüberleben zu erwarten sind. Bei Patienten mit einem Glioblastom und einer MGMT-Promoter-Methylierung beträgt das mittlere Überleben ca. 23 Monate, siehe [Tabelle 5](#).

**Tabelle 5: Prognose bei Gliomen [66, 68, 77]**

Tumorentität/Variante	Mittleres Überleben
WHO Grad II <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDH mut und LOH 1p/19q, Oligodendrogliome</li> <li>• IDH mut, diffuse Astrozytome</li> <li>• IDH wt, diffuse Astrozytome</li> </ul>	>10 Jahre 10 Jahre bis 3 Jahre
WHO Grad III <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDH mut und LOH 1p/19q, Oligodendrogliome</li> <li>• IDH mut, diffuse Astrozytome</li> <li>• IDH wt, diffuse Astrozytome</li> </ul>	10 Jahre 6-8 Jahre 1-4 Jahre
WHO Grad IV <ul style="list-style-type: none"> <li>• MGMT methyliert</li> <li>• MGMT nicht methyliert</li> </ul>	23 Monate 14 Monate

Legende:

Prognose mit moderner Therapie, MGMT - Methyl-Guanin-DNA-Methyl-Transferase

Mit dem Grading-System nach [Shirahata M et al. 2018 \[64\]](#) steht potentiell ein neues Prognose-Tool für IDH mutierte diffuse Astrozytome zur Verfügung. Allerdings ist die dafür erforderliche Bestimmung von CDKN2A/B-Deletionen nicht standardmäßig verfügbar.

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

### 5.6.1 Karnofsky Performance- und NANO-Score

Zur Erfassung des funktionellen Zustands eines Patienten wird der Karnofsky Performance Score (KPS) empfohlen [49], siehe [Wissensdatenbank](#). Zu beachten gilt, dass bei Patienten mit einem Handicap, wie z. B. einer Halbseitenlähmung bei voller Berufstätigkeit, ein nicht zu niedriger KPS zugeordnet werden sollte.

Die NANO-Skala (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) fasst die häufigsten Symptomgruppen zusammen und ist im Alltag unkompliziert und schnell (Dauer ca. 4-5 Minuten) anwendbar [41], siehe auch Kapitel [5.2.2.1](#)

## 5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test)

Der MoCA-Test wurde entwickelt als ein zeitlich limitiertes Screening-Instrument für leichte kognitive Einbußen ([www.mocatest.org/pdf\\_files/test/moca-test-german2](http://www.mocatest.org/pdf_files/test/moca-test-german2)). Alternativ wird die Mini-Mental State Examination eingesetzt, siehe Wissensdatenbank. Beide Tests berücksichtigen die folgenden kognitiven Bereiche: Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung. Die Durchführung dauert ungefähr 10 Minuten. Das höchstmögliche Auswertungsergebnis sind 30 Punkte, ein Ergebnis von 26 oder mehr Punkten wird als normal betrachtet, [www.mocatest.org/pdf\\_files/test/moca-test-german2](http://www.mocatest.org/pdf_files/test/moca-test-german2)

## 5.6.3 Neuropsychologische Assessments

Es gibt eine Vielzahl von standardisierten neuropsychologischen Testverfahren. Die Auswahl richtet sich dabei nach der Fragestellung, Art, Größe und Lokalisation des Tumors sowie nach den anamnestisch geschilderten Beschwerden. Eine neuropsychologische Kernbatterie enthält u.a. folgende Verfahren:

- Aufmerksamkeit
  - diverse Untertests aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/TAP 2.3, z.B. Alertness, Go-No/Go, geteilte Aufmerksamkeit
- Visuokonstruktion
  - Rey Complex Figure Test /RCFT
- Gedächtnis
  - Verbale und visuelle Merkspanne aus dem Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung/WMS-R
  - Verbales und visuelles Arbeitsgedächtnis aus dem Wechsler Gedächtnistest-revidierte Fassung/WMS-R
- Verbales episodisches Gedächtnis
  - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstests/VLMT
- Nonverbales episodisches Gedächtnis
  - Visuospatial Memory Test - Revised/BVMT-R
- Exekutivfunktionen
  - Regensburger Wortflüssigkeitstest/RWT Hamasch Five-Point Test-revised/H5PT-R
- Weitere Tests
  - Farbe-Wort-Interferenztest aus dem Delis Kaplan Executive Function System/D-KEFS
  - 2-Gruppen-Test nach Kramer/2GTK aus den Materialien und Normwerte für die neuropsychologische Diagnostik/MNND
  - Standardisierte Link'sche Probe/SLP

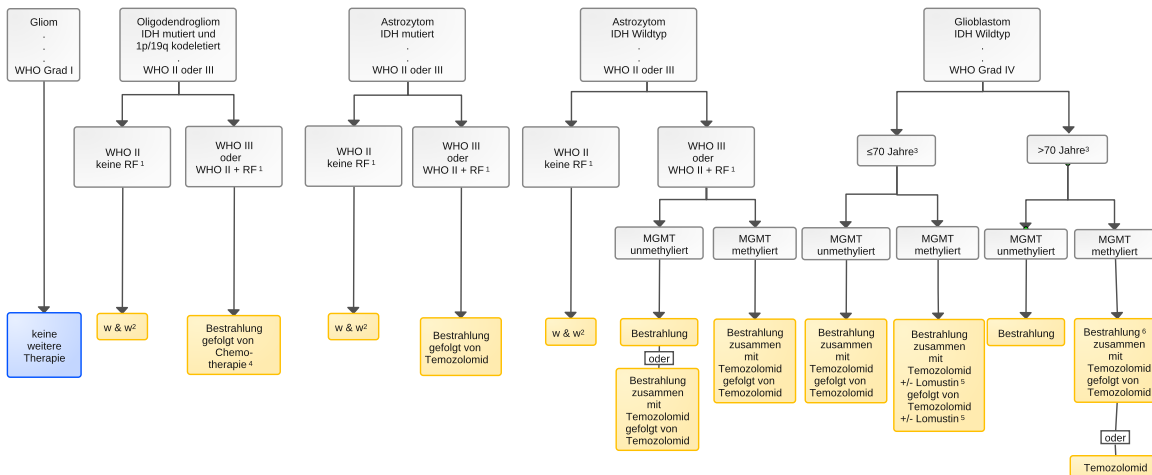
# 6 Therapie

## 6.1 Therapiestruktur

Bei allen Therapieentscheidungen sind Risiken und Nutzen für den Patienten abzuwägen. Insbesondere Alter, Allgemein- und neurologischer Zustand sind in das therapeutische Konzept miteinzubeziehen. Zu den Grundpfeilern der Gliomtherapie gehört die größtmögliche, jedoch funktionell nicht einschränkende Resektion, die im Falle von WHO-Grad I Gliomen kurativ sein kann. Für diffuse WHO Grad II bis IV Gliome ist eine makroskopisch vollständige Resektion oft mög-

lich, durch den diffus infiltrierenden Charakter der Krankheit handelt es sich aber in der Regel nicht um eine kurative Resektion. Bei Gliomen ist das Ausmaß der Resektion ein prognosebestimmender Faktor. Die postoperative Strahlentherapie (RT) verbessert die Überlebenszeit, der Zeitpunkt der RT kann je nach Risikofaktoren und WHO-Grad variieren. Der dritte Therapiepfeiler ist die medikamentöse Tumorthherapie. Prädiktive Marker sind LOH1p/19q-Status und MGMT-Promoter-Methylierung. Der Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 5** dargestellt.

**Abbildung 5: Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliome WHO II bis IV**



Legende:

<sup>1</sup> RF - Risikofaktoren; <sup>2</sup> w&w - watch & wait (aktive Überwachung); <sup>3</sup> die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.; <sup>4</sup> siehe Kapitel 6.1.1.3 und 6.1.1.4; <sup>5</sup> analog CeTeG-Studie Herrlinger 2019, DOI:10.1016/S0140-6736(18)31791-4; Cave Dosierungen Temozolomid und Lomustin; <sup>6</sup> Kurzzeitbestrahlung erwägen analog Perry 2017, DOI:10.1056/NEJMoa1611977

Therapieempfehlungen auch zu seltenen Subgruppen der neuen WHO Klassifikation finden sich in den aktuellen Empfehlungen der European Association for Neuro-Oncology (EANO) [81].

## 6.1.1 Erstdiagnose

### 6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO Grad I

Therapie der Wahl ist die Resektion. Eine inkomplette Resektion ist keine Indikation für eine postoperative RT. RT wird empfohlen bei symptomatischem, nicht resezierbarem Tumor oder bei Rezidiven (54 Gy, 5 × 1,8–2 Gy/Woche). Die Behandlung soll als Hochpräzisionsstrahlentherapie durchgeführt werden.

Im Rezidiv kann, bei Vorliegen einer *BRAF-V600E* Punktmutation, ein BRAF-Tyrosinkinasehemmer (TKI) eingesetzt werden. Ob die Kombination eines BRAF-TKI mit einem MEK-Inhibitor das Therapieresultat verbessert und der Resistenzentwicklung entgegenwirkt, bleibt nachzuweisen. Häufiger sind *BRAF-KIAA1549*-Fusionen/Duplikationen (bis zu 60%), welche bisher nur diagnostisch relevant sind und für welche in der Klinik noch keine medikamentösen Therapien zur Verfügung stehen.

### 6.1.1.2 Diffuse Gliome WHO Grad II und III, Typ I-III

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität sollte nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden, siehe auch Kapitel 5.2.2.1. Obligate molekulare Marker zur weiteren Therapieplanung sind *IDH* mittels Immunhistochemie (IDH1 R132H), bei Negativität

gefolgt von einer IDH1/2-Sequenzierung, falls *IDH<sub>mut</sub>*, folgt die *ATRX* Immunhistochemie, falls *ATRX* erhalten (d.h. nicht mutiert) folgt die Bestimmung von LOH 1p/19q mit FISH oder PCR.

Eine postoperative Nachbehandlung bei WHO-Grad II Gliomen wird bei folgenden Risikofaktoren (RF) empfohlen [42, 51]:

- Alter > 40 Jahre
- neurologische Ausfälle
- unkontrollierbare Anfälle
- Tumorgroße > 6 cm oder Überschreiten der Mittellinie
- subtotale Resektion.

Die Art der Nachbehandlung wird durch molekulare Marker stratifiziert, siehe [Abbildung 5](#). Rezidive über die Zeit sind die Regel. Ab WHO Grad II wachsen Gliome langsam, aber stetig und invasiv, es gibt zurzeit keinen kurativen Behandlungsansatz.

### **6.1.1.3 Typ I Gliome: WHO Grad II und III (*IDH<sub>mut</sub>* und LOH 1p/19q, Oligodendrogliome)**

#### **6.1.1.3.1 Typ I Gliome: WHO-Grad II, Oligodendrogliome**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität sollte nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren, siehe Kapitel [6.1.1.2](#) führt eine Chemotherapie mit dem PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin)-Schema über 4-6 Zyklen im Anschluss an die Strahlentherapie (54 Gy) zur einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Jahre), siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Ob mit Temozolomid nach Strahlentherapie ein ähnlicher Überlebensvorteil erreicht werden kann, ist spekulativ. Die EORTC 22033-26033 Studie zeigt eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit unter Strahlentherapie alleine gegenüber Temozolomid (TMZ) alleine für WHO II Gliome, mit Ausnahme der LOH 1p19q Subgruppe, wo kein Unterschied bestand zwischen RT oder TMZ [3].

#### **6.1.1.3.2 Typ I Gliome: WHO-Grad III, anaplastische Oligodendrogliome**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Nach „integrated diagnosis“ (siehe Kapitel [5.3.1](#)) ist eine Strahlentherapie und Chemotherapie indiziert (siehe Kapitel [6.3.2](#)). Die kombinierte Chemotherapie mit dem PCV-Schema über 4-6 Zyklen vor bzw. nach Strahlentherapie führt zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Strahlentherapie mit 60 Gy (Hazard Ratio 0,59; Median 7,4 Jahre) [6, 75]. In einer Substudie der EORTC 26951 war ein methylierter MGMT-Status prädiktiv für die PCV-Therapie. Die laufende randomisierte CODEL-Studie (NCT00887146) vergleicht Strahlentherapie gefolgt von additiver PCV- oder TMZ-Behandlung für WHO II und III Oligodendrogliome. Resultate dieser Studie werden in den nächsten Jahren erwartet. Bis zu diesem Zeitpunkt kann TMZ in begründeten Einzelfällen nicht-evidenzbasiert anstelle des toxischeren PCV-Schemas verwendet werden.

Die Reihenfolge von Strahlentherapie und Chemotherapie wird durch die erwähnten Studien (RTOG 9402 bzw. EORTC 26951) nicht geklärt. In RTOG 9402 wurde das PCV-Schema (4 Zyklen)

vor der Strahlentherapie, in der EORTC Studie bis zu 6 Zyklen PCV nach der Strahlentherapie eingesetzt.

#### **6.1.1.4 Typ II Gliome: WHO Grad II und III ( $IDH_{mut}$ , ohne LOH 1p/19q, diffuse Astrozytome)**

##### **6.1.1.4.1 Typ II Gliome: WHO Grad II (diffuse Astrozytome)**

Therapie der Wahl ist die Resektion. Bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Nach „integrated diagnosis“ (siehe Kapitel 5.3.1) wird bei den nicht-oligodendroglialen Gliomen mit Risikofaktoren als evidenzbasierte Chemotherapie im Anschluss an die Strahlentherapie mit 54 Gy das PCV Schema über 4-6 Zyklen analog den Ergebnissen RTOG 9802 Studie empfohlen. Die EORTC 22033-26033 Studie zeigt eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit alleiniger Strahlentherapie gegenüber alleinigem Temozolomid (Hazard Ratio 1,86) [3].

##### **6.1.1.4.2 Typ II Gliome: WHO Grad III (diffuse Astrozytome)**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“ durchgeführt werden, siehe Kapitel 5.3.1. In der mehrarmigen CATNON-Studie bei den nicht-oligodendroglialen Gliomen führt die Strahlentherapie mit 59,4 Gy gefolgt von Temozolomid über 12 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Strahlentherapie [HR 0,57; 5 Jahres-Überlebensrate 56 vs 44%] [76], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Die Rolle einer konkomitierenden Chemostrahlentherapie wird in einem weiteren Studienarm geklärt werden.

Postoperativ kann gemäß den älteren, 2009 publizierten Daten der NOA-04 Studie bei WHO-Grad III Gliomen eine Chemotherapie mit TMZ über 8 Zyklen, PCV über 4 Zyklen oder Strahlentherapie als erste postoperative Modalität eingesetzt werden [85]. Die bisher vorliegenden Daten zur Gesamtüberlebenszeit deuten an, dass „Strahlentherapie gefolgt von Chemotherapie“ die Gesamtüberlebenszeit gegenüber einer Monotherapie weiter verbessert.

#### **6.1.1.5 Typ III Gliome: WHO Grad II und III ( $IDH_{wt}$ , diffuse Astrozytome)**

##### **6.1.1.5.1 Typ III Gliome: WHO Grad II (diffuse Astrozytome)**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität sollte nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“ durchgeführt werden, siehe Kapitel 5.3.1. Bei  $IDH_{wt}$ -Tumoren erfolgt eine postoperative Nachbehandlung bei Vorhandensein von Risikofaktoren. Zu beachten ist, dass ein sehr kleiner Teil an  $IDH_{wt}$ -Gliomen abgegrenzten, kindlichen Gliomen entspricht, welche durch Resektion allein geheilt werden können. Dazu gehören die pilozytischen Astrozytome, pleomorphe Xanthoastrozytome, DNT (dysembryoblastic neuroepithelial tumor) oder Gangliogliome. Diese Tumoren lassen sich diagnostisch mit molekularen Markern (z.B.  $BRAF_{mut}$  oder - Fusion) von Glioblastomen abgrenzen.

### **6.1.1.5.2 Typ III Gliome: WHO Grad III (diffuse Astrozytome)**

*IDH<sub>wt</sub>* diffuse Astrozytome verhalten sich biologisch wie Glioblastome oder Glioblastom-Varianten und werden entsprechend behandelt, siehe Kapitel [6.1.1.6](#) Eine alleinige postoperative RT (60Gy) ist bei nicht-methyliertem MGMT-Status in begründeten Einzelfällen möglich (NOA-04).

### **6.1.1.6 Glioblastom, WHO Grad IV (GBM)**

#### **6.1.1.6.1 Patienten ≤70 Jahre**

Bei Patienten bis zum 70. Lebensjahr mit einem Karnofsky Performance Score  $\geq 60\%$  wird zunächst die größtmögliche Resektion des im MRT Kontrastmittel-aufnehmenden Tumors durchgeführt. Bei Inoperabilität erfolgt eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“. Darauf folgt die kombinierte Strahlenchemotherapie mit begleitendem Temozolomid, gefolgt von weiterführender Chemotherapie mit Temozolomid über 6 Zyklen [\[67\]](#). Der konkomitierende Teil umfasst die Strahlentherapie mit 60 Gy (33x2 Gy) und parallel dazu Temozolomid, siehe [Anhang Gliome Therapieprotokolle](#). In der EORTC 22981-26981 Studie führte die Strahlenchemotherapie gegenüber der Strahlentherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 2,3 Monate). Die Toxizität betrifft vor allem das hämatopoetische System. Eine zusätzliche Behandlung mit Tumor treating fields (Tumortherapiefeldern, Optune®) führt nach der EF 14-Studie bei ITT Population zu einem verlängertem progressionsfreien (Hazard Ratio 0,62; Median 3,1 Monate) und Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,64; Median 4.9 Monate) und kann unabhängig vom MGMT Promoter-Methylierungsstatus erwogen werden[\[69\]](#), siehe auch Kapitel [6.3.4](#)

Eine Intensivierung oder Verlängerung von Temozolomid führt nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse [\[15\]](#), siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). In zwei randomisierten Phase-III-Studien verlängert Bevacizumab zusätzlich zur Radiochemotherapie zwar das progressionsfreie Überleben und die Steroid-freie Zeit, aber nicht die Gesamtüberlebenszeit [\[9, 16\]](#), siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Die Nebenwirkungsrate war unter Bevacizumab erhöht, einschließlich Verschlechterung von kognitiven Funktionen in der amerikanischen RTOG Studie [\[16\]](#).

In der randomisierten Phase III CeTeG Studie bei neu diagnostizierten GBM mit einem methylierten MGMT- Promoter- Status bringt die Kombination von CCNU (Lomustin) zusätzlich zur Standardtherapie (TMZ und RT) eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens in der ITT-Population von 30,4 auf 46,6 Monate bei guter Verträglichkeit, so dass diese Option in Betracht zu ziehen ist [\[23\]](#), siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#).

#### **6.1.1.6.2 Patienten >70 Jahre**

Bei biologisch älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand richtet sich die Empfehlung der medikamentösen Therapie nach der Methylierung des MGMT-Promoters. Die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.

##### MGMT-Promoter Status methyliert

Die kombinierte Strahlenchemotherapie, bestehend aus akzelerierter Bestrahlung (40 Gy über 15 Fraktionen) mit begleitendem und adjuvantem Temozolomid, führt bei Patienten  $\geq 65$  Jahre gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit

(Hazard Ratio 0,67; Median 1,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50; Median 1,4 Monate) [50], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#).

Alternativ kann bei Kontraindikationen gegen die Strahlenchemotherapie die alleinige Chemotherapie bei methyliertem MGMT-Promoter-Status mit Temozolomid 5/28 über 6 Zyklen [37] oder Temozolomid „one week on, one week off“ über 6 Monate [84] sein. Die Strahlentherapie bleibt eine Option bei Rezidiv/Progress.

#### MGMT-Promoter Status unmethyliert

Bei diesen Patienten wird die alleinige Strahlentherapie hypofraktioniert mit 34 Gy mit 3,4 Gy Einzeldosen über 2 Wochen oder in Standard-Fraktionen mit 60 Gy und mit 2 Gy Einzeldosen über 6 Wochen empfohlen [37, 55, 84].

#### **6.1.1.7 Gliomatosis cerebri**

Eine Gliomatosis cerebri entspricht einem bioptisch gesicherten, diffusen glialen Tumor, der sich über  $\geq 3$  Hirnlappen ausbreitet. In der WHO Klassifikation 2016 ist diese Entität nicht mehr aufgelistet, da sie nicht eindeutig definiert ist, d. h. einem WHO Grad II bis IV entsprechen kann.

Die Therapie richtet sich nach der „integrated diagnosis“. Aufgrund der Ausdehnung der Erkrankung sind Resektion und Strahlentherapie meist nicht möglich. Eine primäre Systemtherapie ist indiziert, erste Wahl ist Temozolomid 5/28, bis zu 12 Zyklen. Ein experimenteller Ansatz prüft das Therapieansprechen mittels eines Aminosäuren-PET zum Zeitpunkt Baseline und nach 3 Monaten [57]. Falls doch eine Strahlentherapie mit großen Zielvolumina durchgeführt werden muss, werden niedrigere Einzeldosen, z.B. 1,8 Gy, mit einer Gesamtdosis bis 50,4-54 Gy, und eventuell ein kleinvolumiger Boost bis 60 Gy empfohlen.

#### **6.1.1.8 Hirnstammgliome**

Diffuse Mittelliniengliome bzw. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) kommen vor allem bei Kindern vor. Sie sind häufig H3K27M mutiert und entsprechen einem WHO Grad IV mit schlechter Prognose. Weniger als 10% der Kinder überleben ein Jahr. Bei Kindern und Erwachsenen sollte die histologische Diagnose, wenn möglich, durch Biopsie gesichert werden. Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist unter intraoperativem Monitoring eine weitgehende Tumorsektion möglich. Bei diffusen Astrozytomen des Hirnstamms oder des Rückenmarks WHO-Grad II ist unabhängig vom Ausmaß der Resektion eine Strahlentherapie mit 45-54 Gy bei Einzeldosen von 1,8 Gy indiziert, um lokale Progression und neurologische Beeinträchtigung zu verzögern [40, 56]. Die Indikation zur Chemotherapie kann auf individueller Basis nach WHO-Grad gemäß den Kriterien für supratentorielle Gliome gestellt werden.

#### **6.1.1.9 Ependymome**

Bei den Ependymomen ist die klassische Einteilung in Subependymome (WHO-Grad I), myxopapilläre Ependymome (WHO-Grad I), Ependymome (WHO-Grad II) und anaplastische Ependymome (WHO-Grad III) vor allem wegen der unklaren Abgrenzung der beiden zuletzt genannten Entitäten unbefriedigend geblieben. Molekular lassen sich 9 molekulare Subtypen nach dem Muster der genomischen Methylierung klassifizieren. Diese haben erhebliche prognostische, bisher aber keine therapeutische Relevanz. Als Therapiekonzept wird eine maximal mögliche Resektion empfohlen, gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie. Die Rolle der medikamentösen Tumortherapie ist unklar.



## 6.2 Rezidivtherapie

Für die Therapie von rezidierten Gliomen gibt es derzeit keinen Standard. Vor Einleitung einer Rezidivtherapie muss radiologisch eine Pseudoprogression ausgeschlossen werden, siehe Kapitel 2.1. Bei unklarem MRT-Befund können ggf. diagnostische Verfahren wie die Aminosäuren-PET oder MR Spectroskopie zum Einsatz kommen [21].

Einzelne Patienten profitieren von wiederholten chirurgischen Eingriffen. Das Konzept repetitiver Eingriffe bei niedriggradigen Gliomen wird im Abschnitt 6.3.1.2 beschrieben. Eine Rezidiv-Resektion bei hochgradigen Gliomen war in einer Studie dann besonders erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [70].

Eine erneute Bestrahlung sollte abhängig vom zeitlichen Abstand, der Dosis der Vorbestrahlung sowie dem aktuellen Strahlenvolumen diskutiert werden. Besonders relevant ist, ob sich das Rezidiv im oder außerhalb des alten Zielvolumens befindet [43].

Bei WHO-Grad III Gliomen mit alleiniger RT als Erstlinientherapie ist für das Rezidiv die Wirksamkeit einer Systemtherapie belegt. Etwa gleichwertig dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie und Temozolomid sein. Eine Reexposition mit Temozolomid hängt vom zeitlichen Abstand zur Vortherapie ab. Sie hat vermutlich mehr Erfolg, wenn dieser mehr als ein Jahr beträgt und wenn gleichzeitig ein methylierter MGMT-Promoter Status vorliegt [80]. Im Allgemeinen ist der Benefit einer Zweitlinien-Chemotherapie weniger ausgeprägt als der einer Erstlinientherapie.

In Ländern, wo eine Zulassung für Bevacizumab besteht (CH), ist dieser antiangiogenetische Antikörper eine rasch wirksame Option bei symptomatischen Patienten, allerdings ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil in einer randomisierten Phase III Studie [83], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Eine Behandlung mit Bevacizumab kann auch bei Vorliegen einer (symptomatischen) Radionekrose erwogen werden [35]. Potentiell einsetzbare, wenn auch insgesamt wenig effektive Substanzen im Rezidiv sind Paclitaxel, Irinotecan, Carboplatin oder die Kombination Etoposid mit einem Platinderivat.

Bisher galt die Annahme, dass gliale Tumorantigene nicht durch das periphere Immunsystem erkannt werden, bis die Gliome größer geworden sind und eine inflammatorische Reaktion auslösen, welche die komplexe Bluthirnschranke durchgängig macht. Es gibt aber inzwischen Hinweise, dass Immunzellen durch weniger komplexe Barrieren, wie z.B. die Blut-Liquor Schranke via dem Plexus choroideus in ZNS- Kompartimente eindringen können ohne die Notwendigkeit eines inflammatorischen Zustands. Der Plexus choroideus könnte u.a. eine selektive Rolle beim Transfer von Immunzellen spielen [63]. Zu beachten sind ferner diverse, durch Gliome selbst vermittelte immunsuppressive Mechanismen. Trotz der erwähnten Hindernisse steckt viel Hoffnung in verschiedenen immuntherapeutischen Ansätzen. In einer ersten randomisierten Studie führte aber Nivolumab gegenüber Bevacizumab bei rezidierten GBM nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [53], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Studienresultate zur Ersttherapie in Ergänzung zur Standardtherapie bei GBM sind noch nicht erhältlich. Aktive Impfstudien gegen spezifische Tumorantigene sind bei Gliomen in klinischer Prüfung.



## 6.3 Therapiemodalitäten

### 6.3.1 Operation

#### 6.3.1.1 Präoperatives Management

Vor einer Resektion oder Biopsie ist häufig eine antiödematöse Behandlung erforderlich. Das Mittel der Wahl in der Akuttherapie ist Dexamethason, welches bei ausgeprägtem Hirndruck initial mit einer intravenösen Bolusdosis bis zu 40 mg, anschließend mit 8 mg oral einmal täglich, ggf. mit weiterer Reduktion, bis zur Operation verabreicht wird. Höhere Dosierungen oder die Verteilung auf mehrere, tägliche Gaben steigern die Wirksamkeit nicht. Wird aufgrund der Bildgebung differentialdiagnostisch ein primäres zerebrales Lymphom diskutiert, muss auf Steroide verzichtet werden, weil deren lympholytische Aktivität die histopathologische Diagnostik erschwert oder gar unmöglich macht. In diesem Falle sollten nur osmotisch aktive Substanzen eingesetzt werden. Eine antiepileptische Primärprophylaxe ohne eine entsprechende Anamnese ist nicht indiziert. Nach Auftreten von Epilepsie-Äquivalenten sind nicht-enzyminduzierende Antiepileptika der neueren Generation zu bevorzugen.

#### 6.3.1.2 Resektion

Die Resektion von Gliomen hat verschiedene Ziele: Sicherung der Diagnose inklusive Biomarker-Analysen, Reduzierung des Masseneffektes mit Reduktion der Symptomlast, und Verlängerung der Überlebenszeit. Verschiedene Serien und wenige randomisierte Studie haben einen Vorteil bei makroskopisch vollständiger Resektion belegen können, dies sowohl bei niedrig- als auch bei hochgradigen Gliomen [7, 26, 30, 32, 65, 86].

Bei niedriggradigen Gliomen werden Gründe für den Überlebensvorteil unter anderem in der zeitlichen Verzögerung einer malignen Transformation gesehen.

Da das Ausmaß der Resektion ein prognostischer Faktor ist, werden diverse prä- und intraoperative, funktionelle Untersuchungen zur Vermeidung neurologischer Defizite eingesetzt. Beispiele sind das präoperative funktionelle MRT (fMRT), die Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI) oder die intraoperative kortikale Stimulation, der intraoperative Ultraschall und das intraoperative MRT mit dem Ziel, Kontrastmittel aufnehmende und FLAIR-Signal positive Regionen ohne neurologische Defizite weitestgehend zu entfernen.

Bei niedriggradigen Gliomen ist eine Reorganisation neurologischer Funktionen möglich, was zum Konzept repetitiver Eingriffe geführt hat unter dem Begriff: „surgery-induced plasticity for low grade glioma“ [11]. Dieses Konzept ist kein Therapiestandard.

Bei hochgradigen Gliomen, insbesondere beim Glioblastom, führt die alleinige Resektion ohne weitere Nachbehandlung zu einer mittleren Überlebenszeit von lediglich 3-6 Monaten [10]. Ist eine Resektion aus funktionellen Gründen nicht möglich, soll mindestens eine biopsische Sicherung der Diagnose erfolgen, es sei denn, der Allgemeinzustand des Patienten oder die Tumorlokalisation erlauben dies nicht. Bei hochgradigen Gliomen, besonders beim Glioblastom, hat sich eine Resektion mit Hilfe von 5-Aminolaevulin Säure (5-ALA) bewährt, welche intraoperativ das Tumorgewebe unter fluoreszierendem Licht rot anfärbt und damit vom normalen Hirngewebe abgrenzt. Diese Technik verbessert im randomisierten Vergleich die Resektionsergebnisse und verlängert das progressionsfreie Überleben [65, 66]. Die intraoperative MRT-Bildgebung kann das Resektionsergebnis sowie die Gesamtüberlebenszeit signifikant verbessern [61].

Eine erneute Resektion beim Rezidiv hochgradiger Gliome ist bei Patienten im guten Allgemeinzustand und dem Fehlen einer subependymalen Aussaat indiziert [1, 48]. Sie war besonders

dann erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [70]. Eine konsolidierende postoperative Nachbehandlung (Strahlentherapie oder Systemtherapie) sollte nach Möglichkeit angeschlossen werden.

### 6.3.1.3 Postoperatives Management

Innerhalb von 48 bis maximal 72 Stunden nach der Operation ist ein MRT erforderlich zur Erfassung von Resttumor.

### 6.3.2 Strahlentherapie

Eine postoperative Strahlentherapie (RT) führt bei Patienten mit Gliomen Grad II bis IV zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, was seit den späten 60-iger Jahren für die hochgradigen Gliome durch randomisierte Studien der Radiation Therapy Cooperative Group (RTOG) belegt ist. Mit der postoperativen RT erhöht sich das mediane Überleben bei hochgradigen Gliomen auf 12 Monaten [78, 79]. Eine Ganzhirnbestrahlung zeigte gegenüber einer „involved field“ Bestrahlung keinen Überlebensvorteil trotz des infiltrativen Charakters dieser Tumoren. Die Strahlentherapie der Tumorregion gilt deshalb als Standard. Die Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Bildgebung und berücksichtigt das begleitende Ödem. In der Regel wird zur Tumorregion ein Sicherheitssaum von 0,5–2 cm, abhängig von der Histologie und unter Berücksichtigung anatomischer Tumorgrenzen, in die Planung miteinbezogen. Mit Hilfe der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) können irreguläre Zielvolumina konformal erfasst und das gesunde Gewebe geschont werden. Die moderne Bestrahlung erfolgt unter Bildkontrolle („image-guided“, IGRT) am Gerät. Die Hochpräzisionsstrahlentherapie reduziert die Nebenwirkungen der Behandlung erheblich.

Bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8–2,0 Gy) steigt die Inzidenz für eine Strahlennekrose auf 5% nach 72 Gy und auf 10% nach 90 Gy [31]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Strahlendosis bei der Erstbestrahlung maligner Gliome auf maximal 60 Gy beschränkt.

Bei der Erstbestrahlung richten sich der Zeitpunkt und die Dosis nach dem WHO-Grad des Glioms und dem Alter des Patienten.

Bei WHO-Grad II Gliomen haben die beiden EORTC-Studien 22844 und 22845 zeigen können, dass eine höherdosierte versus eine niedriger-dosierte Strahlentherapie (59,4 Gy versus 45 Gy) beziehungsweise eine sofortige versus eine spätere RT eine maligne Progression eines WHO-Grad II zu einem Grad III oder IV Gliom weder begünstigt noch verhindert, und auch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat [24, 25, 74]. Den fehlenden, klinischen Nutzen einer höheren Strahlendosis (64,8 Gy versus 50,4 Gy) bei Grad II Gliomen bestätigte auch die amerikanische NCCTG 86-72-51 Studie [62]. Eine unmittelbar postoperative RT verbesserte hingegen die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben (PFS) [74]. Der Zeitpunkt (früh versus spät) einer Strahlentherapie bei WHO- Grad II Gliomen hängt somit vom Vorliegen von Risikofaktoren ab, wie Alter > 40 Jahre, Tumordurchmesser > 6 cm, Überschreiten der Mittellinie und neurologische Defizite [51].

WHO-Grad III und IV Gliome werden direkt postoperativ nach erfolgter Wundheilung bestrahlt, die Dosis und die Fraktionierung richten sich dabei nach dem Alter und der Prognose des Patienten. Bei Patienten >65 Jahre kann die Gesamtdosis auf ca. 40 Gy in 15 Fraktionen reduziert werden [50].

Eine spätere Re-Bestrahlung hängt von der initialen Dosis, dem Strahlenvolumen und der Zeit zwischen Initialbestrahlung und Re-Bestrahlung ab. Studien dazu sind vorwiegend retrospektiv und heterogen in Bezug auf Technik und Dosen, so dass es zurzeit kein Standardvorgehen gibt. Eine konservative Einschätzung vermutet eine ca. 50% Erholung von toxischen Veränderungen

innerhalb der ersten 1-2 Jahre nach initialer Bestrahlung, sofern nicht bereits die volle Toleranzdosis erreicht wurde. In Tiermodellen wurden keine mikroskopischen Schäden nach Re-Bestrahlung bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von  $\leq 100$  Gy (EQD2, Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fractionen) beobachtet. Klinische retrospektive Studien zeigen, dass eine kumulative Gesamtdosis von 100 Gy (EQD2) gut toleriert wird [39]. Späteeffekte in der weißen Substanz außerhalb des Zielvolumens werden allerdings sowohl radiologisch als auch histologisch beschrieben. Das Risiko für das Auftreten einer Strahlennekrose hängt von der totalen kumulativen Strahlendosis ab. Rezidive treten meist in unmittelbarer Nähe des Primärtumors auf, dort sind bereits unspezifische therapiebedingte Veränderungen vorhanden. Funktionelle Untersuchungen, wie Aminosäuren-PET sind hilfreich, das Zielvolumen genauer zu umschreiben [21, 43, 71].

### 6.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie

#### 6.3.3.1 Prädiktive Marker

##### 6.3.3.1.1 MGMT-(O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNS-Methyltransferase) Promoter Methylierung

Die Expression des *MGMT*-Genprodukts geht einher mit der Kapazität, die DNS am zellulären 6-O-Methylguanin und anderen Positionen zu reparieren. Entsprechend sind Tumorzellen mit wenig oder gar keiner *MGMT* Expression empfindlicher auf alkylierende Substanzen. Etwa 40% der *IDH*<sub>wt</sub> Glioblastome haben hypermethylierte MGMT-assoziierte 5`CpG Inseln, welche mit einer reduzierten *MGMT* Expression einhergehen. Der prädiktive Wert einer „MGMT-Promoter Methylierung“ ist für *IDH*<sub>wt</sub> Glioblastome und Temozolomid nachgewiesen [22]. Die prädiktive Bedeutung bei den prognostisch günstigeren *IDH*<sub>mut</sub> Gliomen, die größtenteils eine Methylierung des MGMT Promoters aufweisen, ist weniger klar. Bei diesen Tumoren ist ein Vorteil sowohl von einer Strahlentherapie als auch von einer Chemotherapie zu erwarten. Die *MGMT*-Promoter Methylierung ist innerhalb eines Tumors homogen und scheint nach bisherigen Erkenntnissen über den Verlauf der Erkrankung eher stabil zu sein. Die MGMT-Testung ist in verschiedenen Laboratorien zurzeit noch nicht einheitlich, eine Harmonisierung wird aber angestrebt. Temozolomid-Resistenzen durch Erwerb weiterer Mutationen sind bekannt und führen zur praktisch obligaten Entwicklung von Tumor-Rezidiven.

##### 6.3.3.1.2 p/19q Kodeletion (LOH 1p/19q)

Eine 1p/19q Kodeletion in Kombination mit einer *IDH* Mutation gilt als prädiktiver Marker für den Benefit einer PCV-(Procarbazin, CCNU, Vincristin) haltigen Chemotherapie zusätzlich zur RT bei anaplastischen Oligodendrogliomen [6, 75] wahrscheinlich auch bei WHO-Grad II Gliomen, auch wenn die retrospektiv erhobenen Befunde einer Kodeletion bei der größten randomisierten Studie nicht für die gesamte Kohorte vorliegen [5]. Wichtig ist, dass nur eine vollständige Kodeletion (1p/19q) zusammen mit einer *IDH*<sub>mut</sub> prognostisch günstig ist.

##### 6.3.3.1.3 BRAF-Mutation

BRAF V600E-Mutationen treten bei neuroepithelialen Hirntumoren mit unterschiedlicher Häufigkeit von 2 bis > 50% auf [58]. Bei einigen Gliomen mit einer *BRAF-V600E* Punktmutation ist diese prädiktiv für das Ansprechen auf BRAF-Inhibitoren [52, 58]. Ob in Analogie zur Behandlung bei Melanomen eine Kombination eines BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor auch bei

ZNS Tumoren einen weiteren Vorteil bringt, bleibt nachzuweisen. Für *BRAF* Gen-Fusionen gibt es bisher noch keine gezielte Therapie in der Klinik.

#### **6.3.3.1.4 IDH-Mutationen**

Im Rahmen von frühen klinischen Studien werden bei *IDH*<sub>mut</sub> Gliomen IDH-Inhibitoren und Peptid-Vakzinierungen gegen IDH1-R132H geprüft [59].

#### **6.3.3.1.5 EGFR-Alterationen**

Genetische Alterationen im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) treten bei bis zu 50% der Glioblastome auf. Die Variante EGFRvIII, bei der die extrazelluläre Domäne des Rezeptors (Exon 2-7) deletiert ist, kommt in 25–30 % der primären GBM vor. Es besteht bei dieser Variante eine konstitutive Signalübertragung ohne Ligandenbindung. Patienten in Therapiestudien werden vorgängig auf eine EGFR- Amplifikation oder immunhistochemisch auf eine EGFRvIII Positivität geprüft.

#### **6.3.3.1.6 FGFR-TACC Fusionen**

Bei etwa 3 % der GBM findet sich eine onkogene, chromosomale Translokation zwischen den *Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)*-Genen und den *Transforming Acid Coiled-Coil (TACC)*-Genen. Das FGFR - TACC Fusionsprotein besitzt onkogene Aktivität mit einer konstitutiven Kinase-Aktivität bei Astrozyten und triggert Aneuploidie. Tyrosinkinase-Inhibitoren der FGFR-Kinase können diese Aneuploidie im Mausmodell hemmen. Klinische Studien sind initiiert.

### **6.3.3.2 Substanzen**

#### **6.3.3.2.1 Bevacizumab**

Bevacizumab, ein intravenös applizierter Antikörper gegen VEGF, besitzt eine Zulassung für verschiedene solide Tumoren, einschließlich des rezidierten GBM u. a. in den USA, Kanada und in der Schweiz, nicht aber in der EU. Bisher konnte für die Substanz weder bei neu diagnostizierten, noch bei rezidierten GBM ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, siehe Anhang [Gliome Studienergebnisse](#). Bevacizumab verlängert jedoch das progressionsfreie Überleben im Rezidiv und reduziert den Steroidbedarf [12, 72]. Eine postoperative Radionekrose lässt sich mit Bevacizumab ebenfalls günstig beeinflussen [35]. Relevante Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, vaskuläre Komplikationen einschließlich arterieller und venöser Thrombembolien, gastrointestinale Perforationen und protrahierte Wundheilungsstörungen.

#### **6.3.3.2.2 Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU)**

Bei Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien ab der 4.-6. Woche nach Einnahme kommen, v.a. bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Dies erfordert eine regelmäßige Analyse des Blutbildes, um den Nadir der Blutwerte, v.a. von Leukozyten und Thrombozyten zu erfassen und ggf. die Dosis im folgenden

Zyklus anzupassen. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit/Erbrechen, welche mit Antiemetika weitgehend verhindert werden können und Leberschäden. Alle Nitrosoharnstoffe bergen das kumulative Risiko einer Lungenfibrose. Durch eine Beschränkung der Anzahl von Zyklen, z.B. nicht mehr als 6-7 Zyklen à 6 Wochen bei CCNU, lässt sich ein solches Risiko deutlich minimieren. Ein Verlust der Fertilität muss beachtet werden. Details der Zulassung sind im Anhang [Gliome Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

#### **6.3.3.2.3 Procarbazin**

Procarbazin, ist eine oral einzunehmende, alkylierende Substanz. Sie kann neben einer protrahierten Myelosuppression (3-6 Wochen nach Therapiestart), sehr seltenen zu Hepatopathien und in ca. 5% zu allergischen Reaktionen führen, die ein Absetzen der Therapie erfordern. Gewisse Nahrungsmittel sollen zusammen mit Procarbazin vermieden werden: z.B. geräuchertes Fleisch, Alkohol, Koffein, Avocado, Bananen, Feigen, Trockenfrüchte, Hartkäse, Sour-Cream, Soya Sauce, Joghurt, Schokolade, Fava-Bohnen, Hering, weitere Angaben siehe Packungsbeilage. Ein Verlust der Fertilität muss beachtet werden.

#### **6.3.3.2.4 Temozolomid (TMZ)**

Temozolomid ist eine orale alkylierende Substanz. Temozolomid hat einen CYP-450 unabhängigen Metabolismus und deshalb kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten. Temozolomid wird in der Regel gut vertragen. Hauptnebenwirkungen sind eine Myelosuppression mit Maximum nach 3-4 Wochen und Übelkeit/Erbrechen, welches sich mit einer adäquaten Prophylaxe verhindern lässt, siehe [Onkopedia Antiemese](#). Selten kommt es zu schweren Leberschädigungen, weshalb monatliche Kontrollen der Leberwerte empfohlen werden. Immunsuppression infolge Lymphozytopenie kann auftreten, vor allem wenn Temozolomid mit Dexamethason verabreicht wird. Deshalb wird während der konkomitanten Strahlenchemotherapie-Phase und bei Kombination mit Dexamethason eine Pneumocystis-Prophylaxe bei Lymphozytenzahlen  $< 500/\text{mm}^3$  bzw. CD4-Lymphozyten  $< 200/\text{mm}^3$  mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim empfohlen. Bei ausgeprägter Hämatotoxizität, v.a. Thrombozytopenie, sollte Temozolomid zunächst pausiert und dann in reduzierter Dosis erneut eingesetzt werden. Bei Verdacht auf die seltene Temozolomid-induzierte Alveolitis sollte die Medikamentengabe unterbrochen, bei Sicherung der Diagnose definitiv abgesetzt werden. Zu Haarverlust kommt es unter TMZ im Allgemeinen nicht. Ein Verlust der Fertilität muss beachtet werden.

#### **6.3.3.2.5 Vincristin**

Vincristin (VCR) wird intravenös verabreicht. Die Substanz ist in der Gliomtherapie vor allem wegen fehlender Bluthirnschrankenpenetration umstritten. Vincristin ist Bestandteil des in den 90-iger Jahren etablierten PCV-Schemas. Eine kumulative periphere Neuropathie als Nebenwirkung dieses Arzneimittels beschränkt die Anwendungsdauer. Es entstehen weder Knochenmarkstoxizität noch Übelkeit bei der Gabe von Vincristin.

#### **6.3.3.3 Supportive Therapie**

Supportive Maßnahmen gehören zur Behandlung und sind mitentscheidend für den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität. Palliativmedizinische Maßnahmen sollten frühzeitig in das Therapiekonzept integriert werden [13].

### 6.3.3.3.1 Steroide

Bei Anstieg des Hirndrucks durch den Tumor oder unter/nach Therapie, v. a. Strahlentherapie, beträgt die initiale Dexamethasondosis 8–16 mg/Tag, wobei dank der langen Halbwertszeit von Dexamethason eine Morgendosis ausreicht. Im Therapieverlauf muss die Indikation für Steroide immer wieder kritisch überprüft und sobald als möglich reduziert bzw. abgesetzt werden, um Steroid-induzierte Nebenwirkungen mit Einschränkungen der Lebensqualität, wie zum Beispiel die Steroidmyopathie oder erhöhte Infektionsneigung, zu minimieren. Bei asymptomatischen Patienten besteht keine Therapieindikation für eine prophylaktische Steroid-Gabe, auch nicht während der Bestrahlung. Um die Entwicklung einer sekundären Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden, sollte die Steroidtherapie nach längerer (>2 Wochen) Einnahme langsam ausgeschlichen oder bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz vorübergehend mit Hydrocortison ersetzt werden.

### 6.3.3.3.2 Antiepileptika

Eine prophylaktische antiepileptische Therapie ist bei asymptomatischen Patienten mit Gliomen nicht indiziert. Falls Anfälle auftreten, werden nicht-enzyminduzierende Antiepileptika wie Levetiracetam, Lacosamid, Lamotrigin oder Valproinsäure, oder eventuell auch eine Kombination dieser Medikamente bevorzugt, da sie weniger Interaktionen verursachen [17].

### 6.3.3.3.3 Antikoagulation

Hirntumoren gehören zu den Tumoren mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung von thrombembolischen Ereignissen. Verschiedene, mit dem Tumor assoziierte oder vom Tumor produzierte Faktoren führen zu einem Status von Hyperkoagulabilität und einem erhöhten Thromboserisiko. Falls keine Anamnese einer intrazerebralen Blutung oder sonstige Kontraindikationen bestehen, ist auch bei Patienten mit Gliomen nach einem thrombembolischen Ereignis eine Antikoagulation indiziert. Diese sollte in erster Linie mit niedermolekularem Heparin erfolgen, siehe [Onkopedia Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten](#). Aufgrund mangelnder Daten wird der Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen derzeit (noch) nicht empfohlen. Auch zu einer prophylaktischen Antikoagulation vor Auftreten einer Thrombose wird abgeraten, abgesehen von der unmittelbar postoperativen Periode und bei Bettlägerigkeit.

## 6.3.4 Tumor Treating Fields

Wenn Tumorzellen elektrischen Wechselfeldern mit mittlerer Frequenz (200 kHz) ausgesetzt werden, behindert dies die Zellfunktion, besonders während der Mitose. Der Aufbau des Spindelapparates und die Zellteilung werden wesentlich gestört und es kann zur Apoptose kommen [27].

Bei der Anwendung elektrischer Wechselfelder (Tumor Treating Fields, TTFields) bei Glioblastom-Patienten werden Keramikgelpads (sogenannte Transducer Arrays), auf die Kopfhaut geklebt, worüber die elektrischen Felder aufgebaut werden können. Die Transducer Arrays sind an ein batteriebetriebenes Gerät angeschlossen (Gewicht ca. 1,2 kg), das der Patient als Rucksack mit sich tragen kann.

In einer randomisierten Phase III Studie verlängerten Tumor Treating Fields in Kombination mit Temozolomid gegenüber der alleinigen Temozolomid-Erhaltungstherapie die progressionsfreie

Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 2,7 Monate) und die Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4.9 Monate) [69].

Die Anwendung von TTFields erfolgt kontinuierlich. Ein erhöhtes Auftreten von epileptischen Anfällen wurde in der Studie nicht beobachtet. Außer Hautirritation im Bereich der Transducer Arrays sind keine wesentlichen Nebenwirkungen beschrieben worden. Wichtig für einen erfolgreichen Einsatz ist die Compliance des Patienten. Es wird empfohlen, die Therapie über 18 Stunden täglich zu tragen.

## 7 Rehabilitation

Eine frühzeitige Rehabilitation aller therapierbaren neurologischen Defizite ist postoperativ einzuleiten und gegebenenfalls langfristig zu fördern. Dies betrifft Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie, neurokognitive Trainings-Programme (auch Web basiert). Soziale Versicherungen sind zu aktivieren und Umschulungen (z.B. bei fehlender Fahreignung) zu prüfen. Psychoonkologische Unterstützung für Betroffene und Angehörige soll niederschwellig angeboten werden und gleichzeitig auf unterstützende Organisationen hingewiesen werden (z.B. deutsche Hirntumorhilfe, Krebsliga Schweiz).

## 8 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt Rezidivrisiko-adaptiert. Empfehlungen zur strukturierten Nachsorge sind in [Tabelle 6](#), [7](#), [8](#) und [9](#) zusammengefasst

**Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad I**

Untersuchung (Monate)	12	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X
MRT Schädel	X		X		X
EEG	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

Legende:  
(X) - nach klinischem Befund

**Tabelle 7: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad II**

Untersuchung (Monate)	4	8	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT Schädel	X			X	X	X	X	X	X	X	X
EEG			(X)		(X)		(X)		(X)		(X)

**Tabelle 8: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad III**

Untersuchung (Monate)	3	6	9	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT Schädel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EEG		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)

Legende:  
(X) - nach klinischem Befund



**Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad IV**

Untersuchung (Monate)	3*	6*	9*	12	15	18	21	24	27	30
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT Schädel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EEG			(X)	(X)		(X)		(X)		(X)

Legende:

\* alternativ Anpassung der Zeitpunkte an die Intervalle der Temozolomid-Therapie

(X) – nach klinischem Befund

## 9 Literatur

1. Azoulay M, Santos F, Shenouda G et al.: Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neurooncol* 132:419-426, 2017. DOI:10.1007/s11060-017-2383-2
2. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B et al.: Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 12:624-626, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70147-4
3. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ et al.: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17(11):1521-1532. 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30313-8
4. Benson VS, Pirie K, Schüz J, et al.: Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol* 42: 792-802, 2013. DOI:10.1093/ije/dyt072
5. Buckner JC, Chakravarti A, Curran WJ Jr: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in Low-Grade Glioma. *NEJM* 374:1344-1355, 2016. DOI:10.1056/NEJMc1605897
6. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al.: Phase III trial of chemo- radiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337-343, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2674
7. Capelle L Fontaine D, Mandonnet E et al: Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg* 118:1157-1168, 2013. DOI:10.3171/2013.1.JNS121
8. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al.: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474. DOI:10.1038/nature26000.
9. Chinot OL, Wick W, Mason W et al.: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709-722, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1308345
10. Davis FG, Freels S, Grutsch J, et al: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 88:1-10, 1998. DOI:10.3171/jns.1998.88.1.0001
11. Duffau H, Taillandier L: New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* 17:332-342, 2015. DOI:10.1093/neuonc/nou153



12. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al.: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.19.8721
13. Fritz L, Dirven L, Reijneveld JC et al.: Advance Care Planning in Glioblastoma Patients. *Cancers* 8:E102, 2016. DOI:10.3390/cancers8110102
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: Darm, 10. Auflage 2015; 38 - 41, 2015. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
15. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al: Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 31:4085–4091, 2013. DOI:10.1200/JCO.2013.49.6968
16. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:699-708, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1308573
17. 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* 54: 1886–1893, 2000. DOI:10.1212/WNL.54.10.1886
18. Goodenberger ML, Jenkins RB: Genetics of adult glioma. *Cancer Genet Cytogenet* 205:613–621, 2012. DOI:10.1016/j.cancergen.2012.10.009
19. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ et al.: Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland, revisited (2005-2009) *Cancer* 122:2206-2215, 2016. DOI:10.1002/cncr.30023
20. Grosu AL, Weber WA, Franz M et al.: Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 511-519, 2005. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.01.056
21. 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* 81: 1049-1058, 2011. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.07.002
22. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al.: MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003, 2005. DOI:10.1056/NEJMoa043331
23. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al.: Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):678-688. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31791-4.
24. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al.: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low grade cerebral glioma. EORTC STUDY 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:549-556, 1996. PMID:8948338
25. 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. Radiation Oncology Biol. Phys* 52:316–324, 2002. PMID:11872276
26. Khan MB, Chakraborty S and Boockvar JA: Gross total resection of glioblastoma improves overall survival and progression-free survival compared to subtotal resection or biopsy alone. *Neurosurgery* 79:N12-N13, 2016. DOI:10.1227/01.neu.0000508600.08200.c1
27. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F et al.: Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10152-10157 2007 DOI:10.1073/pnas.0702916104

28. Krebsstatistik Austria: [http://www.statistik.at/web\\_de/](http://www.statistik.at/web_de/)
29. Krebsstatistik Schweiz: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/de>
30. Kreth FW, Thon N, Simon M et al.: Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 24:3117-3123, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt388
31. Lawrence YR, Li XA, el Naga I et al.: et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: S20-S27, 2010. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.02.091
32. Li YM Suki D, Hess K, Sawaya R: The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 124:977-988, 2016. DOI:10.3171/2015.5.JNS142087
33. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system, Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016:10 - 122, 2016.
35. Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF: Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 115:317-322, 2013. DOI:10.1007/s11060-013-1233-0
36. Macdonald D, Cascino T, Schold SJ et al: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990. DOI:10.1200/JCO.1990.8.7.1277
37. Malmström A, Gronberg BH, Marosi C et al.: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 916-926, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70265-6
38. Malzkorn B and Reifenberger G: Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016, *Curr Opin Oncol* 28:494-501, 2016. DOI:10.1097/CCO.0000000000000327
39. Mayer R and Sminia P: Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 1350-1360, 2008. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.08.015
40. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW et al. Spinal cord astrocytoma: Pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 83:590 -595, 1995. DOI:10.3171/jns.1995.83.4.0590
41. Nayak L, de Angelis LM, Brandes AA et al.: The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology* 19: 625-635, 2017. DOI:10.1093/neuonc/nox029
42. NCCN Practice Guidelines: Glioma 2017. <https://www.nccn.org/>
43. Nieder C, Andratschke, Grosu AL: A Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res* 36: 4985-4996, 2016. DOI:10.21873/anticancer.11067
44. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K et al.: Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 17:510-522, 2010. DOI:10.1016/j.ccr.2010.03.017
45. Ohgaki H: Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472:323-342, 2009. DOI:10.1007/978-1-60327-492-0\_14
46. Ostrom QT, Bauchet L, Davis F et al.: The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncol* 16:896-913, 2014. DOI:10.1093/neuonc/nou087

47. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17:Suppl 4:iv1- iv62, 2015. DOI:[10.1093/neuonc/nov189](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov189)
48. Park CK, Kim JH, Nam DH et al.: A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncology* 15: 1096-1011, 2013. DOI:[10.1093/neuonc/not069](https://doi.org/10.1093/neuonc/not069)
49. Péus D, Newcomp N, Hofer S: Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation *BMC Med Inform Decis Mak*13:72, 2013. DOI:[10.1186/1472-6947-13-72](https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-72)
50. Perry JR, Laperriere N, M.D. O'Callaghan CJ et al.: Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376:1027-1037, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1611977](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977)
51. 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* 20: 2076-2084, 2002. DOI:[10.1200/JCO.2002.08.121](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.121)
52. Preusser M, Bienkowski M, Birner P: BRAF inhibitors in BRAF-V600 mutated primary neuroepithelial brain tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 25:7-14, 2016. DOI:[10.1517/13543784.2016.1110143](https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1110143)
53. Reardon DA, et al. OS10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro Oncol.* 2017 May; 19 (Suppl 3): iii21. Published online 2017 Apr 19. DOI:[10.1093/neuonc/nox036.071](https://doi.org/10.1093/neuonc/nox036.071)
54. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M: Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 14:434-452, 2017. DOI:[10.1038/nrclinonc.2016.204](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.204)
55. Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al.: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22:1583-1588, 2004. DOI:[10.1200/JCO.2004.06.082](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082)
56. 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* 63:91-100, 2005. DOI:[10.1016/j.ijrobp.2005.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.009)
57. Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M et al.: Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 18:744-751, 2016. DOI:[10.1093/neuonc/nov282](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov282)
58. 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* 121:397-405, 2011. DOI:[10.1007/s00401-011-0802-6](https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6)
59. Schumacher T, Bunse L, Pusch S et al.: A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. *Nature* 512:324-327, 2014. DOI:[10.1038/nature13387](https://doi.org/10.1038/nature13387)
60. Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482:226-231, 2012. DOI:[10.1038/nature10833](https://doi.org/10.1038/nature10833)
61. Senft C, Bink A, Heckelmann et al.: Glioma extent of resection and ultra-low-field iMRI: interim analysis of a prospective randomized trial. *Acta Neurochir Suppl* 109:49-53, 2011. DOI:[10.1007/978-3-211-99651-5\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_8)
62. 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* 20:2267-2276, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.09.126
63. Shechter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates *Nat Rev Immunol*13:206-218, 2013. DOI:10.1038/nri3391
  64. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al.: Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018 Jul;136(1):153-166. DOI:10.1007/s00401-018-1849-4.
  65. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al.: ALA- Glioma Study Group: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392-401, 2006. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70665-9
  66. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T et al.: ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62:564-576, 2008. DOI:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
  67. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005. DOI:10.1056/NEJMoa043330
  68. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-466, 2009. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
  69. Stupp R. Taillibert S, Kanner AA et al.: Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* December 19, 2017 Volume 318, Number 23. DOI:10.1001/jama.2017.18718
  70. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G et al.: Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol* 18:549-556, 2016. DOI:10.1093/neuonc/nov326
  71. Sulman E, Ismaila N, Armstrong TS et al.: Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline *J Clin Oncol* 35:361-369, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.70.7562
  72. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM et al.: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial, *Lancet Oncol* 15:943-953, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70314-6
  73. van den Bent et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985-990, 2005. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67070-5
  74. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al.: Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 12: 583-593, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70057-2
  75. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344-350, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2229

76. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al.: Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1645-1653. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31442-3. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1644
77. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Shang S: Diffuse infiltrating oligodendroglioma and astrocytoma. *J Clin Oncol* 35: 2394-2401, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6737
78. Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al.: Evaluation of BCNU and/ or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333-343, 1978. DOI:10.3171/jns.1978.49.3.0333
79. Walker MD, Green SB, Byar DP et al.: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303:1323-1329, 1980. DOI:10.1056/NEJM198012043032303
80. Weller M, Tabatabai G, Kästner B et al: MGMT Promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res* 21:2057-2064. 2015. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2737
81. Weller M, van den Bent M, Tonn JC et al.: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017 May 5. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30194-8
82. Wen P, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA et al.: Response assessment in neuro-oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 35:2439-2449, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7511
83. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al.: Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1954-1963. DOI:10.1056/NEJMoa1707358.
84. Wick W, Platten M, Meisner C et al.: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707-715, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70164-X
85. Wick W, Hartmann C, Engel C et al.: NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. *J Clin Oncol* 27:5874-5880, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.23.6497
86. Zhao S, Wu J, Wang C et al.: Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 8:e63682, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0063682

## 11 Therapieprotokolle

- [Gliome - medikamentöse Tumortherapie](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Gliome - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungstatus

- [Gliome - Zulassungstatus von Arzneimitteln](#)

## 15 Anschriften der Autoren

**Dr. med. Silvia Hofer**

UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Neurologie  
Rämistr. 100  
8091 Zürich  
[silvia.hofer@usz.ch](mailto:silvia.hofer@usz.ch)

**Prof. Dr. med. Lars Bullinger**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum (CVK)  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
[lars.bullinger@charite.de](mailto:lars.bullinger@charite.de)

**Prof. Dr. med. Judith Dierlamm**

UKE  
Zentrum für Onkologie  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[dierlamm@uke.de](mailto:dierlamm@uke.de)

**Univ.-Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu**

Universitätsklinikum Freiburg  
Klinik für Strahlenheilkunde  
Department für Radiologische Diagnostik und Therapie  
Breisacher Str. 153  
79110 Freiburg  
[anca.grosu@uniklinik-freiburg.de](mailto:anca.grosu@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. med. Peter Hau**

Universitätsklinikum Regensburg  
NeuroOnkologie  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
[peter.hau@ukr.de](mailto:peter.hau@ukr.de)

**Dr. med. Jörg Hense**

Universitätsklinikum Essen  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
[joerg.hense@uk-essen.de](mailto:joerg.hense@uk-essen.de)

**PD Dr. phil. Tobias Pflugshaupt**

Luzerner Kantonsspital  
Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation  
Spitalstr.  
CH-6000 Luzern 16  
[tobias.pflugshaupt@luks.ch](mailto:tobias.pflugshaupt@luks.ch)



**Prof. Dr. Matthias Preusser**

Allgemeines Krankenhaus - Universitätskliniken Wien  
Klinische Abteilung für Onkologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[matthias.preusser@meduniwien.ac.at](mailto:matthias.preusser@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Martin Proescholdt**

Universitätsklinikum Regensburg  
Neurochirurgie  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
[martin.proescholdt@ukr.de](mailto:martin.proescholdt@ukr.de)

**Prof. Dr. med. Tobias Pukrop**

Universität Regensburg  
Klinik und Poliklinik f.Innere Medizin III  
Hämatologie und Medizinische Onkologie  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
[tobias.pukrop@ukr.de](mailto:tobias.pukrop@ukr.de)

**Prof. Dr. med. Elisabeth Jane Rushing**

UniversitätsSpital Zürich  
Institut für Neuropathologie  
Rämistr. 100  
CH-8091 Zürich  
[elisabethjane.rushing@usz.ch](mailto:elisabethjane.rushing@usz.ch)

**PD Dr. med. Marianne Sinn**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[ma.sinn@uke.de](mailto:ma.sinn@uke.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).