

# 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.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

[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>5</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	5
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	8
2.4 Risikofaktoren .....	9
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>10</b>
5.2 Diagnostik .....	10
5.2.1 Erstdiagnose .....	10
5.2.1.1 Bildgebung .....	10
5.2.1.2 Liquor-Diagnostik .....	10
5.2.1.3 EEG (Elektroenzephalografie) .....	10
5.2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung (Liquor-Diagnostik .....	11
5.2.2 Krankheitsverlauf .....	11
5.2.2.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) .....	11
5.2.2.1.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) .....	11
5.2.2.1.2 RANO Kriterien für niedriggradige Gliome .....	13
5.2.2.1.3 iRANO Kriterien für Immuntherapie .....	13
5.3 WHO Klassifikation .....	14
5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik .....	14
5.3.2 Neue Tumortypen und Subtypen .....	17
5.4 Prognostische Faktoren .....	20
5.4.1 Übersicht .....	20
5.4.2 Prognostische und prädiktive Marker .....	20
5.4.2.1 IDH1- und IDH2-Mutationen .....	20
5.4.2.2 MGMT-O .....	21
5.4.2.3 1p/19q Ko-Deletion (LOH 1p/19q) .....	21
5.4.2.4 BRAF-Mutation .....	22
5.4.2.5 EGFR-Alterationen .....	22
5.4.2.6 FGFR-TACC Fusionen .....	22
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	22
5.6.1 Karnofsky Performance- und NANO-Score .....	22
5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test), neuropsychologische ..	22
Assessments	
<b>6 Therapie</b> .....	<b>23</b>

6.1 Therapiestruktur .....	23
6.1.1 Erstdiagnose .....	26
6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO-Grad 1 .....	26
6.1.1.2 Diffuse Gliome, WHO-Grad 2 und 3 .....	27
6.1.1.3 Oligodendrogliome, IDH mutiert und 1p/19q kodeletiert .....	27
6.1.1.3.1 Oligodendrogliom, WHO-Grad 2 .....	27
6.1.1.3.2 Oligodendrogliom, WHO-Grad 3 .....	28
6.1.1.4 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, keine Deletion 1p/19q, WHO-Grad 2 oder 3 ..	28
6.1.1.4.1 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 2 .....	28
6.1.1.4.2 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 3 .....	29
6.1.1.4.3 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 4 .....	29
6.1.1.5 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 2 oder 3 .....	29
6.1.1.5.1 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 2 .....	29
6.1.1.5.2 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 3 .....	30
6.1.1.6 Glioblastom, IDH Wildtyp, H3 Wildtyp, WHO-Grad 4 .....	30
6.1.1.6.1 Patient*innen ≤70 Jahre .....	30
6.1.1.6.2 Patient*innen >70 Jahre .....	31
6.1.1.7 Gliomatosis cerebri .....	32
6.1.1.8 Hirnstammgliome, spinale Gliome und Mittelliniengliome .....	32
6.1.1.8.1 H3.3 G34 mutierte, diffuse Hemisphären gliome, WHO-Grad 4 .....	32
6.1.1.8.2 H3.3 G34 mutierte, diffuse Mittelliniengliome, WHO-Grad 4 .....	32
6.1.1.9 Ependymome .....	33
6.1.2 Rezidiv .....	33
6.2 Therapiemodalitäten .....	35
6.2.1 Operation .....	35
6.2.1.1 Perioperatives Management .....	35
6.2.1.2 Resektion .....	35
6.2.1.3 Postoperatives Management .....	36
6.2.2 Strahlentherapie .....	36
6.2.3 Medikamentöse Therapie .....	37
6.2.3.1 Bevacizumab .....	37
6.2.3.2 Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU - Lomustin) .....	37
6.2.3.3 Procarbazin .....	38
6.2.3.4 Temozolomid .....	38
6.2.3.5 Vincristin .....	38
6.2.4 Supportive Therapie .....	38
6.2.4.1 Steroide .....	39
6.2.4.2 Antiepileptika .....	39
6.2.4.3 Antikoagulation .....	39

6.2.5 Tumor-Treating Fields (TTF) .....	39
<b>7 Rehabilitation</b> .....	<b>40</b>
<b>8 Nachsorge</b> .....	<b>40</b>
<b>9 Literatur / Referenzen</b> .....	<b>41</b>
<b>11 Therapie - Protokolle</b> .....	<b>50</b>
<b>12 Studienergebnisse</b> .....	<b>50</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>50</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>50</b>
<b>16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte</b> .....	<b>52</b>

# Gliome im Erwachsenenalter

**ICD-10:** C71.-

**Stand:** August 2021

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Silvia Hofer, Lars Bullinger, Judith Dierlamm, Anca-Ligia Grosu, Peter Hau, Jörg Hense, Johannes Hoffmann, Martin Proescholdt, Tobias Pflugshaupt, Matthias Preusser, Tobias Pukrop, Elisabeth Jane Rushing, 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 Patient\*innen wird mit der bösartigsten Form, dem Glioblastom WHO-Grad 4, diagnostiziert.

Die 5. Edition der WHO Klassifikation 2021 (Publikation 2021 erwartet) wird neben histologischen weitere molekulare Kriterien etablieren und die Gliome, u.a. auf Basis des cIMPACT-NOW Konsortiums [13, 14, 62, 63], neu klassifizieren. Sie unterscheidet Gliome WHO-Grad 1 bis 4, die bisher verwendeten römischen Zahlen I-IV zur Graduierung werden durch die arabischen Ziffern 1-4 ersetzt werden.

Die Prognose hängt in erster Linie von molekularen Markern und erst in zweiter Linie von der WHO-Gradierung ab. Aufgrund des infiltrativen Wachstums sind Gliome ab WHO-Grad 2 nicht mehr kurativ behandelbar mit Ausnahme des pleomorphen Xanthoastrozytoms (PXA) Grad 2 sowie des myxopapillären Ependymoms. Eine Metastasierung außerhalb des ZNS-Kompartiments ist äußerst selten und tritt eher in einem Spätstadium auf. Rezidive betreffen am häufigsten das initial betroffene Areal um die Resektionshöhle, können aber auch in entfernten ZNS-Regionen vorkommen.

Nur WHO-Grad 1 Gliome sind mit einer alleinigen lokalen Therapie heilbar. Therapeutisches Ziel bei allen Gliomen ist eine maximal mögliche Resektion, ohne Verschlechterung des neurologischen Zustands und bleibende neurologische Defizite. Bei niedriggradigen *IDH*-mutierten Gliomen - ohne Risikofaktoren - besteht die Option einer initialen postoperativen „watch & wait“ Strategie. Bei den anderen, diffus infiltrierenden Gliomen WHO-Grad 2-4 ist eine postoperative Therapie in den meisten Fällen indiziert.

Relevante postoperative Therapien sind die Strahlentherapie, medikamentöse Systemtherapien und bei Glioblastomen eine Therapie mit elektrischen Wechselfeldern (Tumor Treating Fields, TTF). Bei Erstdiagnose und im Falle von Rezidiven stehen Systemtherapien aus dem Bereich der klassischen Zytostatika (hauptsächlich Alkylantien), 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 (PCNSL), deren Ursprung außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegt oder deren Ursprungszellen und molekulare Pathogenese im Falle von PCNSL noch nicht vollständig bekannt sind. Das Management von Medulloblastomen bei Erwachsenen wird in der EANO-EURACAN Consensus Guideline von 2019 beschrieben [32].

Gliome sind mit ca. 50% die häufigsten primären Hirntumoren bei Erwachsenen. Sie werden seit der WHO Klassifikation 2016 histomorphologisch und zusätzlich molekulargenetisch definiert [60] und in der WHO Klassifikation 2021 mithilfe weiterer molekularer Marker in neue Subtypen eingeteilt [14]. Bei zweifelhaften Fällen kann der DNA-Methylierungs-Klassifikator (850k/EPIC Arrays) für die Präzisierung der Diagnose hilfreich sein. Dieser erlaubt eine Unterscheidung von Entitäten innerhalb der Gliome, aber auch zu anderen Tumoren [20].

In der WHO 2021 Klassifikation werden unter anderem Empfehlungen von cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy- Not Officially WHO) zu Nomenklatur und Klassifikation spezifischer Tumoren umgesetzt: cIMPACT-NOW hat bisher sieben Publikationen dazu veröffentlicht: 1. [62], 2. [61], 3. [13], 4. [28], 5. [14], 6. [63], 7. [28], siehe [Tabelle 5](#).

Die WHO-Gradierung 1-4 wird bei jedem histopathologischen Befund angegeben, tritt aber in der prognostischen Bedeutung gegenüber den molekularen Markern in den Hintergrund. Die integrierte Diagnostik mit Histomorphologie und molekularen Markern eignet sich für den klinischen Alltag zur Prognoseeinschätzung, Therapieplanung und für eine Stratifizierung der Patient\*innen in Therapiestudien.

### 2.2 Epidemiologie

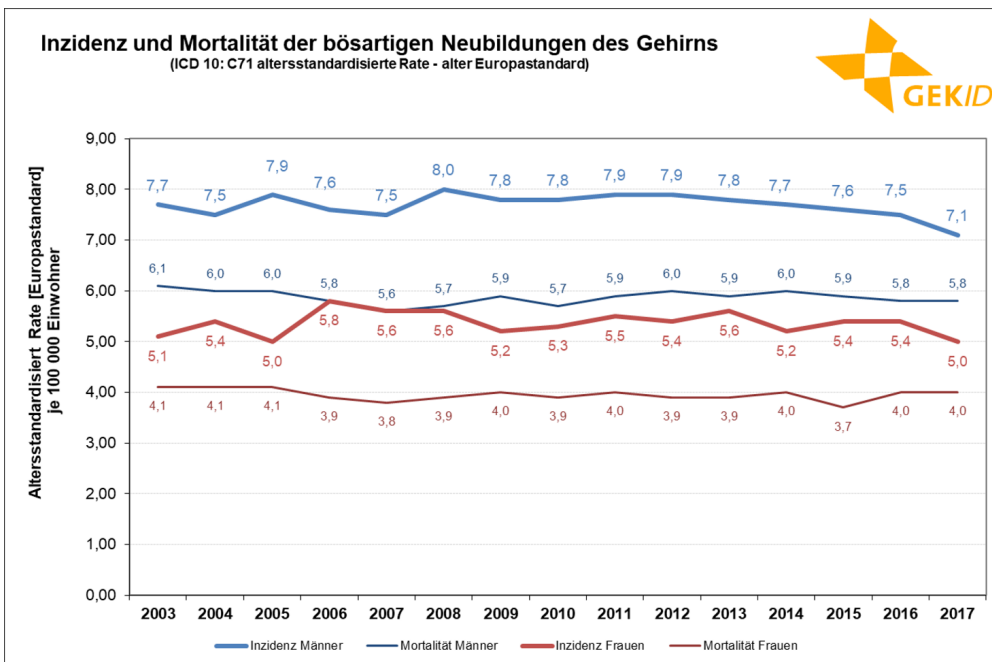
Jährlich werden knapp 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert, das sind jeweils rund 1,5% aller bösartigen Tumorerkrankungen. Hirntumore haben eine relativ schlechte Prognose. Jährlich versterben rund 3.300 Männer und 2.600 Frauen an dieser Krebserkrankung [1].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern mit 63 Jahren sieben Jahre unter dem von Krebs gesamt (70 Jahre) und bei Frauen mit 66 Jahren drei Jahre unter dem von Krebs gesamt (69 Jahre). Noch größer ist die Differenz beim Sterbealter. Das mittlere Sterbealter liegt mit 66 Jahre (Männer) bzw. 71 Jahre (Frauen) sogar neun Jahren (Männer) bzw. fünf Jahren (Frauen) unter dem von Krebs gesamt (75 Jahre bzw. 76 Jahre).

Epidemiologisch werden die bösartigen Hirntumoren (ICD-10: C71) häufig zu einer Gruppe „Zentrales Nervensystem“ mit den bösartigen Neuerkrankungen der Meningen (ICD-10: C70) und des Rückenmarks/der Hirnnerven (ICD-10: C72) zusammengefasst. Dabei entfallen etwa 95% aller Fälle auf die Hirntumoren.

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten, zeigen über die vergangenen 15 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen konstanten Verlauf, siehe [Abbildung 1](#). Dieses bestätigt auch eine Joinpoint-Analyse, nach der die durchschnittliche jährliche Veränderung weniger als 0,5% pro Jahr beträgt.

**Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neuerkrankungen des Gehirns (ICD 10: C71) in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard)**



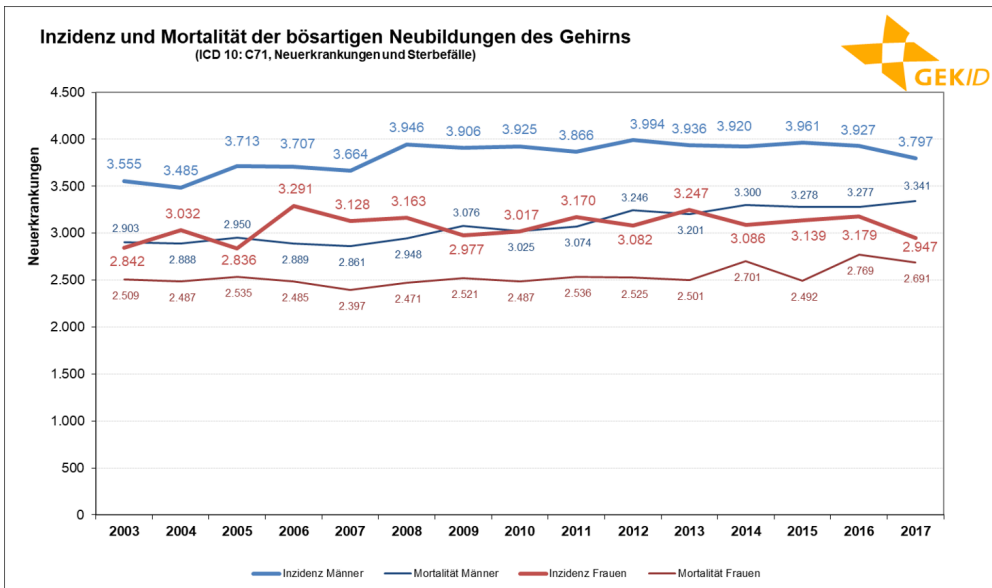
Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [1]

Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, spiegelt sich in der Zahl der Neuerkrankungsfälle neben der Erkrankungswahrscheinlichkeit auch Altersstruktur und Bevölkerungsgröße wider. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Dieser Effekt zeigt sich bei Männern stärker als bei Frauen. Trotz langfristig konstanter Erkrankungs- und Sterberaten steigt die Zahl der Erkrankungsfälle bei Männern um durchschnittlich 0,8% pro Jahr an, die der Todesfälle sogar um durchschnittlich 1,2% pro Jahr (beide Werte sind statistisch signifikant). Bei Frauen ist die durchschnittliche jährliche Zunahme an Neuerkrankungsfällen mit 0,3% ähnlich konstant über die letzten 15 Jahre wie die Erkrankungsrate, die Sterbefälle nahmen aber (statistisch signifikant) um 0,6% pro Jahr zu, siehe [Abbildung 2](#).



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

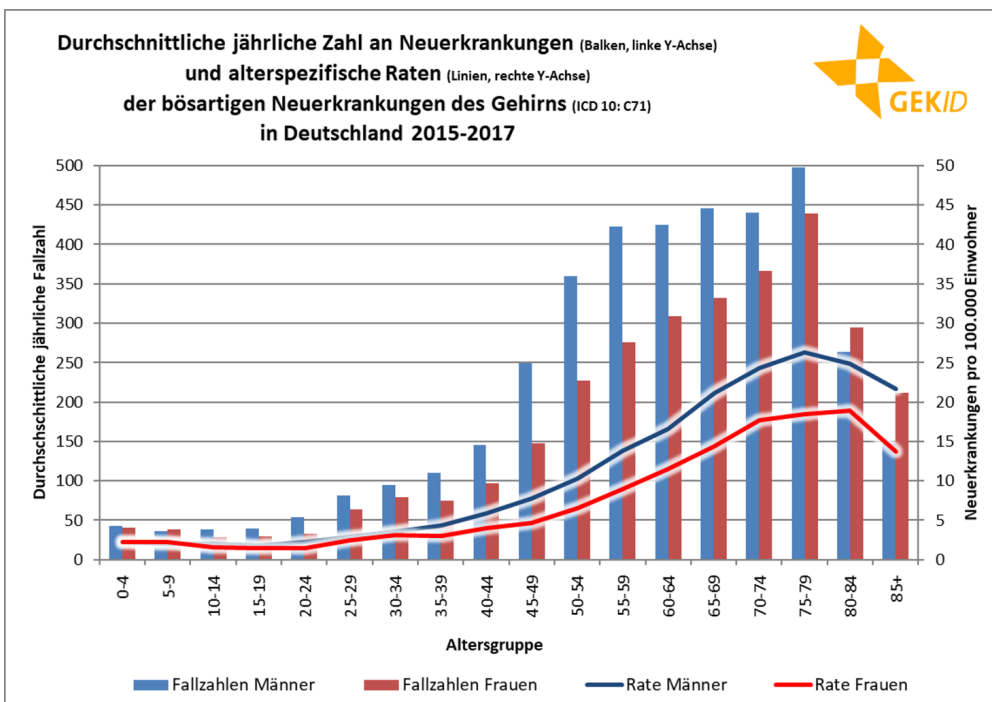


Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [1]

Auch wenn die meisten Erkrankungsfälle bei beiden Geschlechtern zwischen 75 bis 79 Jahren zu beobachten sind, treten – anders als bei den meisten anderen Tumorerkrankungen auch in jüngeren Altersgruppen auf. Rund 5% aller Neuerkrankungen entfallen auf die Altersgruppen unter 25 Jahren, weitere 10% auf die Altersgruppen zwischen 25 und 45 Jahren, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Das höchste Erkrankungsrisiko (Linien) bei beiden Geschlechtern liegt zwischen dem 70. und 85. Lebensjahr. Ab dem 85. Lebensjahr nehmen sowohl Fallzahlen als auch Erkrankungsraten deutlich ab. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen über denen der Frauen.

**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Gehirns (ICD10:C71) - altersspezifische Fallzahlen und Raten**

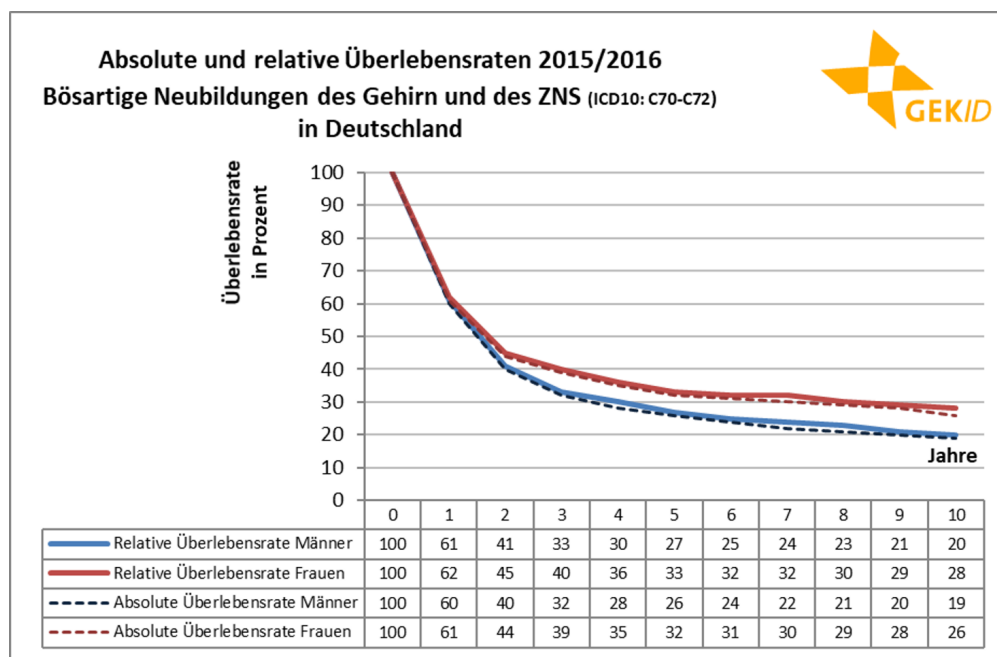


Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [1]

Die Prognose bei bösartigen Hirntumoren ist sehr ungünstig. Weniger als die Hälfte der diagnostizierten Patienten überlebt die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluten Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Patienten, die eine bestimmte Zeit überleben – und relativer Überlebensrate – ergo dem Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung – zeigt, die Übersterblichkeit durch die Krebserkrankung. [Abbildung 4](#) stellt die absoluten und die relativen Überlebensraten für die ersten 10 Jahre nach Diagnose dar. Zwischen den Geschlechtern gibt es nur geringe Unterschiede mit leichten Vorteilen für Frauen.

**Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bei bösartigen Neuerkrankungen des Zentralen Nervensystems (ICD 10: C70-C72) - Altersverteilung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Gehirns (ICD10:C71) - altersspezifische Fallzahlen und Raten**



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [1]

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-  
rechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, dann  
kann in den nächsten 20 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der  
Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 12% auf rund 8.000 Neuerkrankun-  
gen (2040) gerechnet werden.

## 2.3 Pathogenese

Studien an transgenen Mäusen zeigen, dass Gliome aus verschiedenen Vorläuferzellen hervor-  
gehen, z.B. aus astrozytären, oligodendrogialen oder aus neuronalen 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.  
Diese führen zu einer Re-Programmierung des Epigenoms, des Transkriptom oder verändern  
den Metabolismus der Tumorzelle und fördern dadurch das Tumorwachstum.

*IDH*-Mutationen gehören dabei zu den frühesten genetischen Alterationen in der Gliomentwick-  
lung, scheinen aber allein für die Tumorgenese nicht auszureichen, siehe auch Kapitel [5.4.2.1](#).

Weitere nicht nur für die Klassifikation, sondern auch pathogenetisch relevante genetische Alte-  
rationen betreffen das *ATRX* Gen, das eine wichtige Rolle im Chromatin Re-Modelling und in der  
Regulation der Telomerlänge spielt und *TERT*-Mutationen, die mit einer vermehrten Telomerase-

Aktivität einhergehen. Die Relevanz prädiktiver, d. h. Therapie-steuernder 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 (Syndrome) (<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 Akustikus- und 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
  - Biallelische Keimbahnmutationen in MMR („mismatch repair“) -Genen: führen zu Hirntumoren und hämatologischen Neoplasien in der ersten Lebensdekade
  - 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 Patient\*innen mit Gliomen haben ein zweifach erhöhtes Risiko für Hirntumoren, v.a. wenn der betroffene Indexpatient in jungem Alter erkrankt ist [39]. Linkage Studien in familiären Clustern haben bisher keine eindeutigen Risikovarianten definierenkönnen. Es scheint sich um eine polygene Basis genetischer Anfälligkeit für Gliome zu handeln [51, 67, 78].
- Ionisierende Strahlen:
  - nach therapeutischer Bestrahlung; Gliome und Meningeome können bereits 7-9 Jahre nach einer Bestrahlung auftreten. Das Risiko scheint für Kinder besonders hoch zu sein.
- Mobile Telefone:
  - Ob mobile Telefone ein Risiko für die Gliom-Entwicklung darstellen, ist nicht eindeutig geklärt [5, 11, 79, 80].

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt bei Gliomen keine anerkannten Vorbeugungs- oder Früherkennungsmaßnahmen. Familien und Patient\*innen mit bekannten definierten genetischen Krankheitsbildern (siehe oben) und solche nach therapeutischer Bestrahlung des ZNS sollten individualisierte entsprechende Vorsorgeuntersuchungen bzw. Früherkennungspläne gemäß den jeweiligen, Risikofaktor-bezogenen Guidelines erhalten.

## 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, pseudodementielle Entwicklung und Leistungsminderung sind unspezifische klinische Veränderungen, welche bei vielen Krankheitsbildern auftreten können und 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, bei niedriggradigen Gliomen kann sie weit darüber liegen. Hochproliferative Gliome sind typischerweise mit einem perifokalen Ödem verbunden, welches unabhängig vom Tumor eine akute Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auslösen kann. Weitere 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 max 3 mm</li> <li>• mehrere Schichtebenen</li> <li>• Diffusionswichtung, Perfusionswichtung und multiparametrische Ansätze sollten standardmässig untersucht werden.</li> </ul>
Biopsie / Operation	die pathologische Bestätigung analog der aktuellen WHO-Klassifikation 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 vor Resektion oder Strahlentherapie, sowie zur Differenzierung Progression / Pseudoprogression
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> Aminosäuren-PET - Positronenemissionstomographie, zum Beispiel mit F-18-Fluorethyltyrosintyrosin (FET);

##### 5.2.1.2 Liquor-Diagnostik

Differenzialdiagnostische Überlegungen zu anderen Erkrankungen, einschließlich entzündlicher ZNS-Erkrankung, Hirnabszess, Parasitosen, 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 (Liquor-Diagnostik)**

Eine neuropsychologische Untersuchung soll 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, Gedächtnisleistung v.a. Kurzzeitgedächtnis, Sprachverständnis und -produktion, Informationsverarbeitung, Zahlenverarbeitung, Exekutivfunktionen). Nebst eigen- und fremdanamnestischen Angaben gelangen hier insbesondere standardisierte Testverfahren zur Anwendung, deren Ergebnisse mit alters- und bildungskorrigierten Normdaten verglichen werden. Zudem ist es oft wichtig, Affekt und Ermüdung/Fatigue mit zu beurteilen, 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 Jahren gehört sowohl der klinisch-neurologische Status als auch der Steroidbedarf mit zur radiologischen Beurteilung des Remissionsstatus bei Gliomen [124]. Der NANO Scale (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) erlaubt ein einfaches klinisches Assessment [73].

Die RANO Working Group adaptiert laufend radiologische Kriterien, um Therapieeffekte bei verschiedenen Tumoren im Gehirn zu messen und unter Studienbedingungen vergleichbar zu machen. Seit der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie als Standard für neudagnostizierte 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. iRANO definiert zudem Response-Kriterien unter einer Immuntherapie [77].

Die MRT kann nicht immer eindeutig zwischen residualem Tumorgewebe und posttherapeutischen Effekten nach Resektion, medikamentöser – oder Strahlentherapie, oder Therapie mit elektrischen Wechselfeldern (Tumor Treating Fields, TTF) differenzieren. Eine Untersuchung des Tumormetabolismus mittels Aminosäuren-PET oder mit MR- Spektroskopie 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. Das besser verfügbare Glucose-basierte FDG-PET ist aufgrund des starken Glucosestoffwechsels des Gehirns hierfür nicht geeignet.

##### **5.2.2.1.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)**

Die RANO-Kriterien für hochgradige Gliome sind in , für niedriggradige Gliome in und in [Abbildung 5](#) für Gliome unter Immuntherapie zusammengefasst.

**Tabelle 2: RANO-Kriterien für hochgradige Gliome [124]**

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; ↓ Abnahme, ↑ Zunahme

Definition einer Progression nach Abschluss einer kombinierten Radiochemotherapie (RT/CT):

- weniger als 12 Wochen nach Radiochemotherapie:
  - neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfeldes oder erneute histologische Sicherung
  - Pseudoprogessionen kommen in 20-30% nach Radiochemotherapie vor, meist innerhalb von 12 Wochen. Patient\*innen sollten in dieser Zeit nicht als Rezidiv behandelt, 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 ≥25% zwischen einem ersten Bild nach Strahlentherapie (RT) und einem weiteren Bild ≥ 12 Wochen nach Strahlentherapie 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 Patient\*innen 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 Tumor progress. Im Zweifelsfall sind kurzfristige Verlaufsaufnahmen notwendig.

Definition einer Remission (CR, PR):

- Remissionen sollen ≥4 Wochen anhalten, um als echte Remission zu gelten
- bei Patient\*innen 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. Daten zu den RANO-Kriterien sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

**Tabelle 3: RANO-Kriterien für niedriggradige Gliome [124]**

Kriterium	CR1	PR1	MR1	SD1	PD1
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> CR - komplette Remission, PR - partielle Remission, MR - geringes Ansprechen (minor response), SD - stabile Erkrankung, PD - Progress;

<sup>2</sup> MRT - Magnetresonanztomographie;

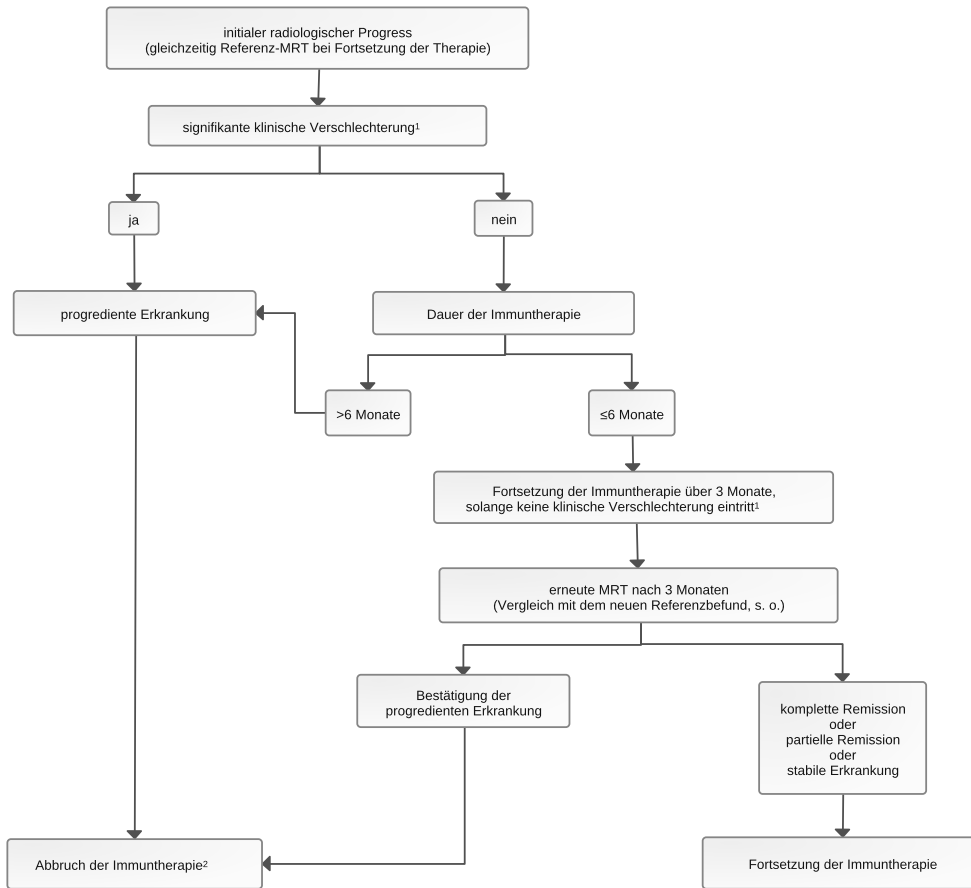
<sup>3</sup> FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery;

<sup>4</sup> n.z. - nicht zutreffend; ↓ Abnahme, ↑ Zunahme

### 5.2.2.1.3 iRANO Kriterien für Immuntherapie

Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology (iRANO)-Kriterien werden angewandt zur Beurteilung einer Tumorprogression im Gehirn bei Patient\*innen, die unter einer Immuntherapie stehen. Dabei spielt der klinische Zustand neben den MRT-Befunden eine zentrale Rolle. Eine neue Läsion muss den Allgemeinzustand einbeziehen, um eine Immunreaktion von einer Tumorprogression zu unterscheiden. Daten zu den iRANO-Kriterien sind in [Abbildung 5](#) zusammengefasst.

**Abbildung 5: Algorithmus der iRANO Kriterien unter Immuntherapie [77]**



Legende:

<sup>1</sup> kein Hinweis auf Komorbidität oder Komedikation als Ursache der Verschlechterung;

<sup>2</sup> als Datum der progredienten Erkrankung wird das Datum der ersten MRT mit Hinweis auf Progress gewertet

## 5.3 WHO Klassifikation

### 5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik

Gliome werden in der WHO Klassifikation 2016 immunhistochemisch (IHC) und erstmals auch molekulargenetisch definiert und in WHO-Grad I bis IV eingeteilt; Graduierung, histologische sowie molekulare Diagnostik wird in einer integrierten Diagnose zusammengefasst [60]. In der 2021 erscheinenden WHO-Auflage werden neben den morphologischen und IHC- Parametern weitere molekulargenetische Alterationen in die diagnostischen und prädiktiven Aussagen einbezogen. Die dazu benötigten Marker können routinemäßig an Formalin-fixiertem Gewebe bestimmt werden. Dazu gehören IHC-Färbungen (z.B. für *IDH*, *H3-K27M*- und *ATRX*), FISH (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung), der Mikrosatelliten-PCR-basierter Nachweis von Allelverlusten und die next generation DNA/RNA Sequenzierung z.B. zur Erfassung von *IDH*-Mutationen, Histonmutationen, Genfusionen, Deletion *CDKN2A/2B* u.a. Die erweiterte Klassifikation diffuser Gliome der WHO-Grad 2-4 unter Einbeziehung molekularer Marker ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Zudem erfolgt eine Umstellung von den römischen auf arabische Ziffern. Die Begriffe Tumor „Typ“/„Subtyp“ werden die ehemalige Nomenklatur „Entität/Variante“ ersetzen. Ein „Tumortyp“ unterscheidet sich gemäß Definition in mehreren Parametern wie z.B. Klinik, Lokalisation, Molekulargenetik oder Epigenetik [63], siehe [Tabelle 4](#).



**Tabelle 4: WHO Klassifikation 2021 der Gliome**

<b>Tumor-Typ/-Subtyp</b>	<b>WHO-Grad</b>
<b>Diffuse astrozytäre &amp; oligodendrogliale Gliome</b>	
Oligodendrogliom, <i>IDH</i> mut, 1p19q kodeletiert	2 oder 3
Astrozytom, <i>IDH</i> mut	2, 3 oder 4*
Astrozytom, <i>IDH</i> wt	2 oder 3**
Glioblastom, <i>IDH</i> wt, <i>H3</i> wt	4
<b>Diffuses Mittellinien-Gliom (DMG)</b>	
H3-Mittelliniengliom, <i>K27M</i> mut	4
<i>H3.1/3.2</i> <i>H27</i> mut	
<i>H3.3</i> <i>K27M</i> mut	
EZH1P überexprimiert	
<i>EGFR</i> mut	
<b>Diffuses, hemisphärisches Gliom</b>	
<i>H3.3</i> <i>G34R/V</i> mut	4***
<b>Zirkumskripte astrozytische Gliome</b>	
Pilozytisches Astrozytom <i>IDH</i> wt	1
Hochgradiges Astrozytom mit piloiden Merkmalen, <i>IDH</i> wt	3
Subependymales Riesenzell-Astrozytom	1
Pleomorphes Xanthoastrozytom	2 oder 3
Chordoides Gliom, <i>PRKCA</i> D463Hmut	2
Astroblastom, <i>MNI</i> -alteriert (Fusionen)	keine Gradierung
<b>Ependymale Tumoren</b>	
Subependymom	1
Myxopapilläres Ependymom	2
Supratentorielles Ependymom, <i>ZFTA</i> (C11orf95) Fusion positiv	2 oder 3, schlechtere Prognose
Supratentorielles Ependymom, <i>YAP1</i> Fusion-positiv	2 oder 3
Ependymom der hintere Schädelgrube, Typ A (PFA), Verlust von H3 K27me3	2 oder 3, schlechtere Prognose
Ependymom der hinteren Schädelgrube, Typ B (PFB)	2 oder 3
Spinales Ependymom, <i>MYCN</i> -amplifiziert	2 oder 3, schlechtere Prognose

**Legende:**

\* homozygote Deletion *CDKN2A/2B* und/oder Gefäßproliferate und/ oder Nekrosen

\*\* bei Erwachsenen sind histologisch WHO-Grad 2 oder 3 *IDH*wt Astrozytome auf molekularer Ebene oft ein GBM;

\*\*\* Prognose besser im Vergleich zu *IDH*wt GBM

Bei den WHO-Grad 1 Gliomen ist das pilozytische Astrozytom (PA) die häufigste Variante. Sie unterscheidet sich biologisch und klinisch deutlich von den diffus infiltrierenden WHO-Grad 2 bis 4 Astrozytomen. Das pilozytische Astrozytom ist eine typische Erkrankung des Kindesalters, kommt gelegentlich auch bei Jugendlichen und vereinzelt bei Erwachsenen vor.

Neu eingeführt 2021 wird das hochgradige Astrozytom mit piloiden Merkmalen (WHO-Grad 3), welches ein charakteristisches DNA-Methylierungsprofil aufweist und mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht [92].

Bei den pleomorphen Xanthoastrozytom (PXAs) (WHO-Grad 2-3) sind *BRAF*-Mutationen und *CDKN2A/2B* homozygote Deletionen die häufigsten molekularen Veränderungen [63].

Das seltene subependymale Riesenzell-Astrozytom (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA, WHO-Grad 1) ist mit dem tuberösen Sklerosekomplex (TSC) und einem aktivierten mTOR (mammalian target of rapamycin) Signalweg verknüpft.

Zu den zirkumskripten Gliomen gehört das chordoide Gliom (WHO-Grad 2), ein intraventrikulärer Tumor, welcher mit *PRKCA* D463H-Mutationen einhergeht.

Zu den seltenen Großhirntumoren zählen auch Astroblastome, die überwiegend bei Kindern und Jugendlichen, aber auch im hohen Alter auftreten. Die konventionelle morphologische Diagnostik wird durch das DNA-Methylierungsprofil sowie *MM1* Alterationen gestärkt [63].

Diffus ins normale Hirngewebe infiltrierende Gliome WHO-Grad 2 bis 4 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 wie folgt unterschieden:

- IDHmut, LOH 1p/19q: Oligodendrogliome mit guter Prognose (~30% der WHO-Grad 2-3 Gliome)
- IDHmut, 1p/19q-intakt: Astrozytome mit intermediärer Prognose (~50% der WHO-Grad 2-4 Gliome)
- IDHwt, 1p/19q-intakt: Astrozytome mit ungünstiger Prognose (~20% der WHO-Grad 2-3 Gliome); sie sind biologisch und prognostisch dem WHO-Grad 4 GBM ähnlich. Darunter finden sich auch Mittellinie-Gliome mit einer Histon H3-K27M Alteration und schlechter Prognose.

Nach der neuen WHO Klassifikation werden lediglich Astrozytome mit *IDH<sub>wt</sub>* *H3<sub>wt</sub>* als Glioblastom (GBM) WHO-Grad 4 klassifiziert, und zwar dann, wenn eines oder mehrere der folgenden morphologischen oder molekularen Kriterien erfüllt sind:

- Gefäßproliferate und/oder Nekrose
- *EGFR*-Gen Amplifikation
- *TERT* Promoter Mutation und/oder
- ein chromosomaler Gewinn auf Chromosom 7 kombiniert mit komplettem Verlust von Chromosom 10 [13].

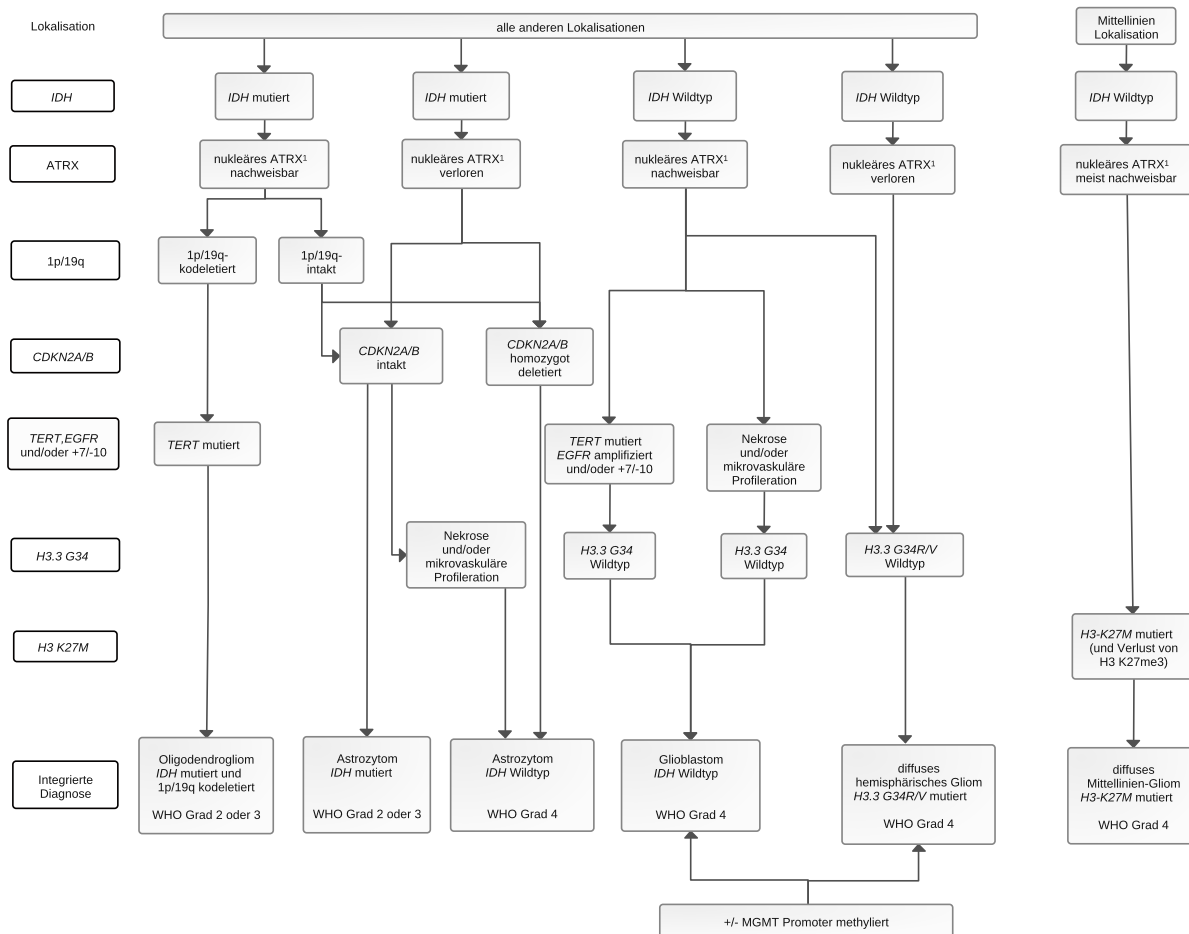
Wichtig ist, dass dies unabhängig vom histologischen Grad (2-4) erfolgt.

Astrozytome *IDH<sub>mut</sub>* werden gesondert in Astrozytome *IDH<sub>mut</sub>* Grad 2-4 eingeteilt. Astrozytom, *IDH<sub>mut</sub>*, WHO-Grad 4 wird nicht mehr als Glioblastom bezeichnet. Homozygote Deletion von *CDKN2A/2B* zählt als molekularer Marker für *IDH<sub>mut</sub>* Astrozytome, WHO-Grad 4. Auch der bisherige Begriff „anaplastisches Astrozytom“ *IDH* mutiert wird obsolet und durch Astrozytom *IDH<sub>mut</sub>*, WHO-Grad 3 ersetzt [14].

Das diffuse hemisphärische Gliom, *H3.3 G34<sub>mut</sub>* kommt häufiger bei Kindern und jungen Erwachsenen vor, zeigt einen ATRX Verlust und ist in ca. 80% der Fälle *MGMT* Promoter methyliert.

Gewebe aus Resektion oder stereotaktische Biopsie (Biopsiezylinders oder mehrere serielle Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zugangs ist Grundlage für die neuropathologische Aufarbeitung. *IDH* Mutationen und die 1p/19q Ko-Deletion sowie der *MGMT* Promotor Status sind im Gewebe homogen vorhanden, so dass die Gefahr eines „sampling errors“ kaum besteht.

**Abbildung 6: Integrierte histologische und molekulare Klassifikation der Gliome WHO-Grad 2 - 4 (modifiziert nach [123])**



Bei *IDH<sub>wt</sub>* Astrozytomen kann zusätzlich die Testung auf eine *EGFR* Amplifikation oder auf eine *BRAF- KIA1549*-Fusion sowie ein Methylierungsprofil sinnvoll sein, um ein Glioblastom vom einem hochgradigen Astrozytom mit piloiden Merkmalen WHO-Grad 3 unterscheiden zu können. Zudem können andere Alterationen des MAPK-Signalwegs sowie Verluste von ATRX und CDKN2A/2B vorkommen [92].

### 5.3.2 Neue Tumortypen und Subtypen

In der WHO-Klassifikation 2021 sind folgende Änderungen enthalten:

- diffuses Mittellinien-Gliom mit einer Histon H3-K27M Alteration: das diffuse Mittellinien-Gliom (DMG) mit einer somatischen H3-K27M Alteration kommt am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen vor und ist in Mittellinienstrukturen wie Hirnstamm, Thalamus oder Myelon lokalisiert. DMG werden in 4 Subtypen (DMG, H3.1/3.2 K27M-mutiert; DMG, H3.3 K27M-mutiert; DMG, EZHIP-überexprimiert; und DMG, EGFR-mutiert) eingeordnet. DMG,

EGFR-mutiert sind häufig bithalamisch während DMG, H3.1 K27M-mutiert eher im Pons auftreten. Das klinische Verhalten ist aggressiv und entspricht biologisch einem WHO-Grad 4 Gliom [71]

- Histon-3.3 G34-mutiertes diffuses hemisphärisches Gliom
- Beide Histon- mutierten Gliome, das diffuse Mittellinien-Gliom und das Histon-3.3 G34-mutierte diffuse hemisphärisches Gliom wurden vermutlich vorher überwiegend als Glioblastome diagnostiziert. Aufgrund der molekularen und biologischen Besonderheit erhalten sie jetzt eine eigenständige Bezeichnung.
- hochgradiges Astrozytom mit piloiden Merkmalen definiert durch Methylierungsprofil [63]
- PRKCA D463H-Mutationen in chordoiden Gliomen [63]
- Ependymome werden gemäß ihrer Lokalisation und des molekulargenetischen Profils zugeordnet:
  - ZFTA (C11orf95) -Fusion positives Ependymom: ZFTA (C11orf95) Fusion positive Ependymome sind die häufigsten supratentoriellen Ependymome bei Kindern und gehen mit ungünstigerem Verlauf einher, unabhängig vom WHO Grad. Eine homozygote CDKN2A-Deletion zeigt in diesem Subtyp eine ungünstige Prognose an. YAP1 Fusion-positive, supratentorielle Ependymome gehen mit einer besseren Prognose einher. Bei „unbekanntem“ Molekularprofil wird der Tumor als supratentorielles Ependymom bezeichnet [29].
  - Ependymome der hinteren Schädelgrube werden je nach Molekularprofil in Typ A (PFA, ungünstigere Prognose) und Typ B (PFB) oder bei unbekanntem Profil als Ependymom der hinteren Schädelgrube eingeteilt [29].
  - Spinale Ependymome lassen sich in 3 Gruppen einteilen: spinales Ependymom, spinales Ependymom, MYCN-amplifiziert (ungünstigere Prognose) und myxopapilläres Ependymom (als WHO-Grad 2 gewertet) [29].

Die Änderungen der neuen Klassifikation sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

**Tabelle 5: cIMPACT-NOW Neuerungen 1-7 mit Einfluss auf die WHO 2021 Gliom-Klassifikation**

Update No/ Autor	Inhalt	Hauptpunkte	Kommentar
• 2018, Louis [62]	Nomenklatur, NOS und NEC	NOS ("not otherwise specified") und NEC ("not elsewhere classified")	NOS: Testverfahren nicht verfügbar NEC: Testergebnisse passen nicht zum bekannten WHO Tumor
• 2018, Louis [61]	<i>H3K27M</i> <sub>mut</sub>	WHO-Grad 4 bezieht sich nur auf <i>H3K27M</i> <sub>mut</sub> diffuse Mittellinien-gliome	Andere Tumore mit einer <i>H3K27M</i> <sub>mut</sub> sind nicht zwingen aggressiv
	Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> <sub>mut</sub>	<i>IDH</i> <sub>mut</sub> , <i>ATRX</i> Verlust, diffuse p53-Positivität kommt nur bei Astrozytomen vor	1p19q Analyse ist nicht notwendig, um eine Oligodendrogliom auszuschließen
• 2018, Brat [13]	Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> <sub>wt</sub>	bei histologisch nicht erfüllten Kriterien: <i>CDKN2A/2B</i> Deletion oder <i>EGFR</i> -Amplifikation oder <i>TERT</i> -Promotormutation	Klinischer Verlauf ähnlich dem eines Glioblastoms
• 2019, Ellison [28]	Pädiatrische diffuse Gliome	MYB, MYBL1, oder FGFR1 alterations oder <i>BRAFV600E</i> Mutation	Hirntumoren im Kindesalter
• 2020, Brat [14]	Gradierung, arabische Ziffern Gradierung, <i>IDH</i> <sub>mut</sub> Astrozytome	Arabische anstelle von römischen Ziffern  Grad 2: keine M, MVP, N, D Grad 3: M Grad 3: MVP und/oder N und/oder D	Der Begriff Glioblastom bezieht sich nur auf <i>IDH</i> <sub>wt</sub> Astrozytome
• 2020, Louis [63]	Neue Tumorentitäten sowie Zusammenfassung von früheren Publikationen	PLNTY («polymorphous low-grade neuroepithelial tumor») Astroblastom, <i>MNI</i> -alteriert Chordoides Gliom, <i>PRKCA</i> D463H-mut Hochgradiges Astrozytom mit piloiden Merkmalen	
• 2020, Ellison [29]	Ependymome	Myxopapilläres, WHO-Grad 2 Einordnung gemäß Lokalisation und molekularem Profil	Supratentoriell <i>RELA</i> (C11orf95)-Fusion YAP-Fusion Hintere Schädelgrube Typ A Typ B Spinal MYCN-amplifiziert

Legende:

*M* - mitotische Aktivität; *MVP* - mikrovaskuläre Proliferation; *N* - Nekrosen; *D* - homozygote Deletion *CDKN2A/B*;

In der Praxis soll das „integrated diagnosis“-Konzept der WHO umgesetzt werden [60]:

- 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 elsewhere classified, NEC), die histomorphologisch beschrieben werden müssen [62]]. 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-Klassifikator zugezogen werden, der von verschiedenen Neuropathologie-Instituten angeboten wird [20].

Weitere diagnostische und potentiell therapeutisch nutzbare molekulare Tests für *IDH*-wild type Gliome sind zum Beispiel: *BRAF*mut, *BRAF* Fusion, *NTRK* 1-3 Fusionen, HER-2 Alteration, ROS1 Fusion, FGFR3 Fusion.

## 5.4 Prognostische Faktoren

### 5.4.1 Übersicht

Patient\*innen mit einem molekular definierten Oligodendrogliom (*IDH*-Mutation und Ko-Deletion von 1p/19q) haben eine mittlere Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren, wohingegen bei Patient\*innen mit einem Glioblastom ohne MGMT-Promoter-Methylierung mit der aktuellen Standardtherapie lediglich 14 Monate Gesamtüberleben im Median zu erwarten sind. Bei Patient\*innen mit einem Glioblastom und einer MGMT-Promoter-Methylierung beträgt das mittlere Überleben ca. 23 Monate. Es gibt Langzeitüberlebende mit einem Glioblastom, deren molekulares Profil zurzeit erforscht wird. Eine Zusammenstellung mittlerer Überlebenszeiten findet sich in .

**Tabelle 6: Prognose bei Gliomen (römische Ziffern beim WHO-Grad entsprechen den Studiendaten vor 2021)**

Tumortyp/- subtype	Mittleres Überleben
WHO-Grad II [10] <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IDH</i> mut und Ko-Deletion 1p,19q, Oligodendrogliome</li> <li>• <i>IDH</i> mut, diffuse Astrozytome</li> <li>• <i>IDH</i> wt, diffuse Astrozytome</li> </ul>	>10 Jahre 10 Jahre <2 Jahre
WHO-Grad III <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IDH</i> mut und LOH 1p/19q, Oligodendrogliome [18, 113]</li> <li>• <i>IDH</i> mut, diffuse Astrozytome [116]</li> <li>• <i>IDH</i> wt, diffuse Astrozytome [130]</li> </ul>	>10 Jahre 10 Jahre <2 Jahre
WHO-Grad IV (WHO 16) und Grad 4 (WHO 21) <ul style="list-style-type: none"> <li>• MGMT methyliert</li> <li>• MGMT nicht methyliert</li> <li>• MGMT unabhängig, mit TTF</li> <li>• Grad 4, <i>IDH</i> mut mit homozygoter Deletion <i>CDKN2A/2B</i> [3]</li> </ul>	22 Monate <sup>1</sup> / 48 Monate <sup>2</sup> 15 Monate 21 Monate 3-4 Jahre

Legende:

<sup>1</sup> WHO 2016, <sup>2</sup> WHO 2021;

WHO-Grad II high risk (= subtotale Resektion od Biopsie oder  $\geq 40$  Jahre) und RT gefolgt von PCV Therapie [10]

WHO-Grad III *IDH* mut und LOH 1p,19q Oligodendrogliome mit RT und PCV Therapie [18]

WHO-Grad III *IDH* mut mit RT und Temozolomid [116]

WHO III *IDH* wt mit RT oder PCV oder Temozolomid [130]

WHO-Grad IV MGMT methyliert und unmethyliert mit RT und Temozolomid [45], mit RT und Temozolomid und CCNU [46]

WHO-Grad IV mit RT, Temozolomid und Tumor Treating Fields (TTF) [106]

WHO-Grad 4 *IDH* mut und *CDKN2A/2B* [3]

MGMT – Methyl-Guanian-DNA-Methyl-Transferase

Bei *IDH*-mutierten diffusen Astrozytomen sollte eine homozygote *CDKN2A/B*-Deletion gesucht werden, da diese von ungünstiger prognostischer Bedeutung ist, unabhängig vom histo-pathologischen Grading [101].

### 5.4.2 Prognostische und prädiktive Marker

#### 5.4.2.1 IDH1- und IDH2-Mutationen

*IDH*-Mutationen mit ihrer krankheitsdefinierenden Funktion gehören zu den frühesten onkogenen Treibermutationen bei Gliomen. Sie treten bei Gliomen überwiegend als *IDH1R132H*-Mutation auf und führen zu einer neomorphen enzymatischen Funktion des *IDH1*- oder *IDH2*-Proteins

mit Konversion von  $\alpha$ -Ketoglutarat ( $\alpha$ -KG) zu 2-Hydroxyglutarat (2-HG). 2-HG akkumuliert in Tumorzellen und führt über verschiedene epigenetische Mechanismen zu einer genomischen Instabilität, einer globalen DNA-Hypermethylierung, Akkumulation von weiteren Mutationen und maligner Transformation. Neben der Funktion als Onkometabolit verändert 2-HG auch das Tumormikromilieu: 2-HG wird von Tumorzellen in den Extrazellulärraum sezerniert und hemmt dort tumorspezifische Immunantworten [16, 33, 99, 118]. In den letzten Jahren sind eine Reihe von *IDH*-Inhibitoren entwickelt und deren Sicherheit, Verträglichkeit und biologische Wirkung in Phase-I-Studien [68, 72] und an der Reduktion der 2-HG-Produktion im Tumorgewebe untersucht worden. Eine internationale randomisierte Phase-III-Studie ist initiiert, um die Effektivität des *IDH*-Inhibitors AG-881 anhand des progressionsfreien Überlebens bei Patient\*innen mit postoperativ residuellem oder progredientem *IDH*-mutiertem WHO-Grad-2-Gliom zu prüfen (NCT0416490). Eine erste Phase I Studie (NOA-16, NCT02454634) mit einer Peptid-Vakzinierung gegen *IDH1*-R132H ist für *IDH* mutierte neu diagnostizierte Gliome Grad 3-4 ohne LOH 1p,19q zur Rekrutierung offen. Die multizentrische NOA-21-Studie rekrutiert in einem Phase-1-„Window of opportunity“-Design die Sicherheit einer Kombination einer *IDH1*R132H-Hi mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Avelumab [87](NCT03893903).

#### 5.4.2.2 MGMT-(O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNS-Methyltransferase)

Die Expression des *MGMT*-Genprodukts geht einher mit der Kapazität, die DNA an zellulären 6-O-Methylguanin und anderen Positionen zu reparieren. Entsprechend sind Tumorzellen mit wenig oder gar keiner *MGMT* Expression empfindlicher auf alkylierende Substanzen. Etwa ein Drittel der *IDH* wild-type 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* wild-type Glioblastome und Temozolomid nachgewiesen [45]. Die prädiktive Bedeutung bei den prognostisch günstigeren *IDH* mutierten 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 bleiben, allerdings wurden bis zu 24% Änderung im Methylierungsstatus im Rezidiv beschrieben, so dass sich eine erneute Bestimmung im Rezidiv lohnen kann [30]. Die *MGMT*-Testung ist in verschiedenen Laboratorien zurzeit nicht einheitlich (Methylierung spezifischer PCR, Pyrosequenzierung oder Methylierung Arrays), eine Harmonisierung wird angestrebt. Temozolomid-Resistenzen durch Erwerb weiterer Mutationen sind bekannt und führen zur praktisch obligaten Entwicklung von Tumor-Rezidiven.

#### 5.4.2.3 1p/19q Ko-Deletion (LOH 1p/19q)

Eine 1p/19q Ko-Deletion in Kombination mit einer *IDH*-Mutation gilt als prädiktiver Marker für den Benefit einer PCV-(Procarbazin, CCNU, Vincristin)-haltigen Chemotherapie zusätzlich zur RT bei Oligodendrogliomen Grad 3 [18, 113]. Wichtig ist, dass nur eine vollständige Ko-Deletion (1p/19q) zusammen mit einer *IDH*-Mutation prognostisch günstig ist. Eine posthoc Analyse der RTOG9802 Studie zeigte, dass bei *IDH*<sub>mut</sub>, *niedriggradigen Gliomen mit hohem Risiko (definiert als Alter >40 Jahre und subtotale Resektion) ein Benefit mit PCV erreicht wird und zwar unabhängig von einer 1p/19q Ko-Deletion, aber- wie erwähnt- abhängig von einer IDH- Mutation* [10].

#### 5.4.2.4 BRAF-Mutation

*BRAF V600E*-Mutationen treten bei neuroepithelialen Hirntumoren mit unterschiedlicher Häufigkeit von 2 bis >50% auf [97]. Bei einigen Gliomen (pilozytische Astrozytome, pleomorphe Xanthoastrozytome, epitheloide Glioblastome) mit einer *BRAF-V600E* Punktmutation ist diese prädiktiv für das Ansprechen auf BRAF-Inhibitoren [90, 97]. Ob in Analogie zur Behandlung bei Melanomen eine Kombination eines BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor auch bei ZNS Tumoren einen weiteren Vorteil bringt, ist noch nicht abschließend geklärt.

#### 5.4.2.5 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. Patient\*innen in Therapiestudien wurden auf eine EGFR- Amplifikation oder immunhistochemisch auf eine EGFRvIII Positivität geprüft, eine Phase III Studie war aber bezüglich der Gesamtüberlebenszeit negativ [122].

#### 5.4.2.6 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.

### 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

#### 5.6.1 Karnofsky Performance- und NANO-Score

Zur Erfassung des funktionellen Zustands von Patient\*innen wird bei den Gliomen der Karnofsky Performance Score (KPS) empfohlen [83], <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/allgemeinzustand/karnofsky> . Dies begründete sich darin, dass der KPS Gegenstand zahlreicher Untersuchungen bei Gliom-Patient\*innen war und ist, und somit am besten untersucht ist. Aber auch hier gibt es Einschränkungen, die zu beachten sind. Der KPS bildet gelegentlich die Funktionalität nicht gut ab, da z.B. ein Patient mit einseitiger beinbetonter Parese und unbeeinträchtigter Kognition durchaus voll arbeitsfähig sein kann und nur fokussierte Unterstützung braucht. Alternativ können in diesen Fällen auch andere Assessments verwendet werden.

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 [73].

#### 5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test), neuropsychologische Assessments

Der MoCA-Test wurde entwickelt als kurzes Screening-Instrument für leichte kognitive Einbußen ([https://www.mocatest.org/pdf\\_files/test/moca-test-german2](https://www.mocatest.org/pdf_files/test/moca-test-german2)). Alternativ wird die Mini-Mental State Examination eingesetzt, siehe <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriche-onkologie>. Beide Tests berücksichtigen die folgenden kognitiven Berei-



che: 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, [https://www.mocatest.org/pdf\\_files/test/moca-test-german2](https://www.mocatest.org/pdf_files/test/moca-test-german2).

Es gibt eine Vielzahl von standardisierten neuropsychologischen Testverfahren. Die Auswahl richtet sich dabei nach der Fragestellung (z.B. Fahreignung), Art, Größe und Lokalisation des Tumors sowie nach den anamnestisch geschilderten Beschwerden. Eine neuropsychologische Kernbatterie kann z.B. folgende Verfahren enthalten:

- 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, r Revidierte Fassung/WMS-R
- Verbales und visuelles Arbeitsgedächtnis aus dem Wechsler Gedächtnistest, revidierte Fassung/WMS-R
- Verbales episodisches Gedächtnis (z.B. verbaler Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT))
- Nonverbales episodisches Gedächtnis (z.B. Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR))
- Exekutivfunktionen
- Regensburger Wortflüssigkeitstest/RWT
- 5-Punkte Test (5PT)
- Farbe-Wort-Interferenztest (FWI)
- 2-Gruppen-Test nach Kramer (2GTK)
- Standardisierte Link'sche Probe (SLP)

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die klinischen Studien, die die Grundlage der folgenden Empfehlungen bilden, wurden nicht auf der Basis der neuen WHO-Klassifikation durchgeführt. Deshalb wird im Folgenden - wo nötig - noch der römische WHO-Grad verwendet.

Bei allen Therapieentscheidungen sind Risiken und Nutzen für die Patient\*innen abzuwägen. Insbesondere Alter, Allgemein- und neurologischer Zustand (Karnofsky Performance Status) sind in das therapeutische Konzept miteinzubeziehen. Basis der Empfehlungen sind die vorliegende Evidenz und Berücksichtigung weiterer Evidenz-basierter Leitlinien [74, 123, 125].

Zu den Grundpfeilern der Gliomtherapie gehört die, wenn möglich, komplette Resektion, die funktionell nicht einschränkend sein sollte. Im Falle von WHO-Grad 1 Gliomen kann diese kurativ sein. Für diffuse WHO-Grad 2 bis 4 Gliome ist ebenfalls eine bildgebend vollständige Resektion anzustreben, durch den diffus infiltrierenden Charakter dieser Gliome handelt es sich um keine kurative Resektion. Obgleich keine großen prospektiven Studien existieren, die den Wert

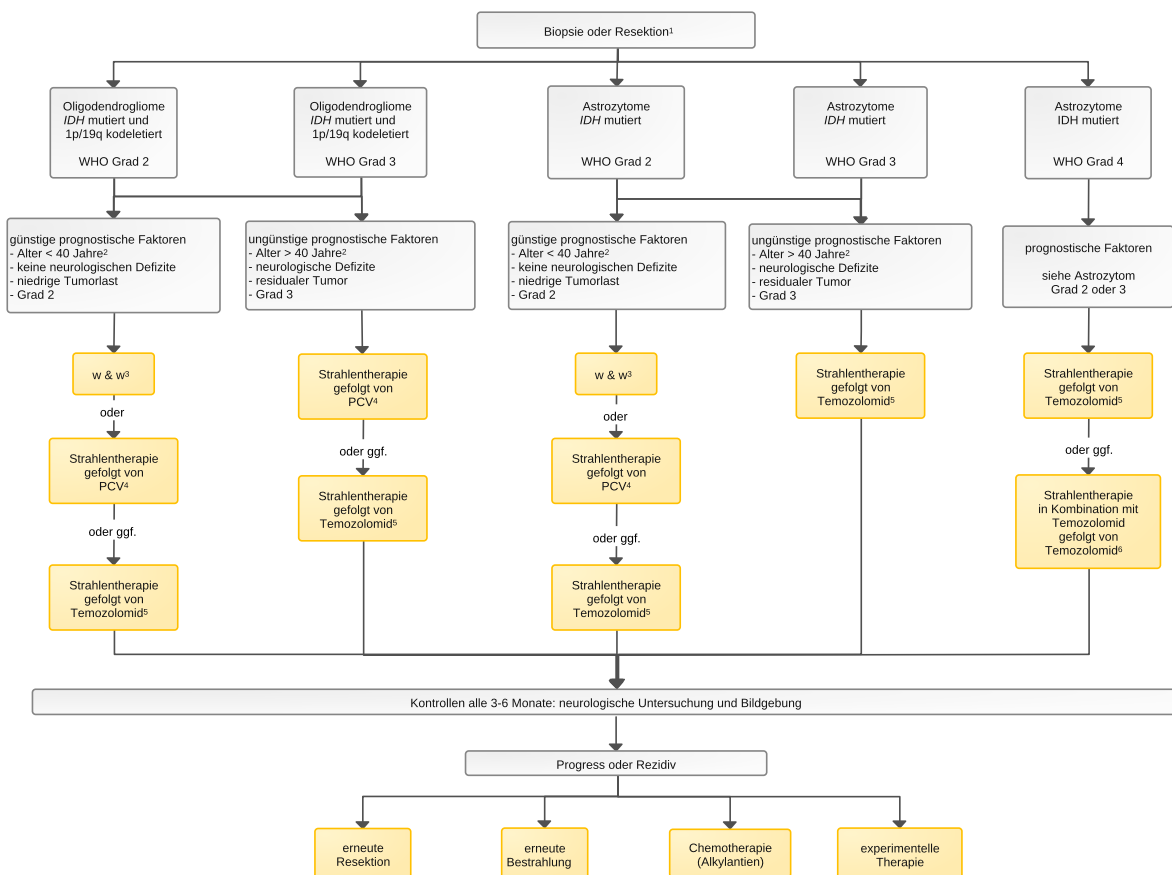
der kompletten Resektion mit hoher Evidenz belegen können, liegen zahlreiche Studien vor, welche einen Zusammenhang mit der Resektionsgüte und dem progressionsfreien- und Gesamtüberleben sowohl in niedriggradigen [53, 58], wie auch bei höhergradigen Gliomen [27, 43, 47] demonstriert haben.

Die Strahlentherapie (RT) ist eine weitere Säule der Therapie, deren Einsatz von Risikofaktoren und WHO-Grad abhängig ist. Der dritte Therapiepfeiler ist die medikamentöse Tumorthherapie. Eine vierte Option - für neu diagnostizierte Glioblastome - ist eine Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern (Tumor Treating Fields, TTF).

Wenn möglich sollten Patient\*innen im Rahmen klinischer Studien behandelt werden [9].

Der Algorithmus für die postoperative Therapie bei Gliomen IDH<sub>mut</sub> WHO Grad 2-4 ist in [Abbildung 7](#), für die Gliome IDH<sub>wt</sub> WHO Grad 1-3 in [Abbildung 8](#) und für Glioblastom IDH<sub>wt</sub> WHO Grad 4 in [Abbildung 9](#) dargestellt.

**Abbildung 7: Algorithmus für postoperative Therapien bei Gliomen IDHmut WHO-Grad 2-4 (adaptiert nach [123])**



Legende:

<sup>1</sup>kurzfristig gefolgt von bildgebender Diagnostik mittels MRT oder CT als Ausgangsbefund für das weitere Therapiemonitoring;

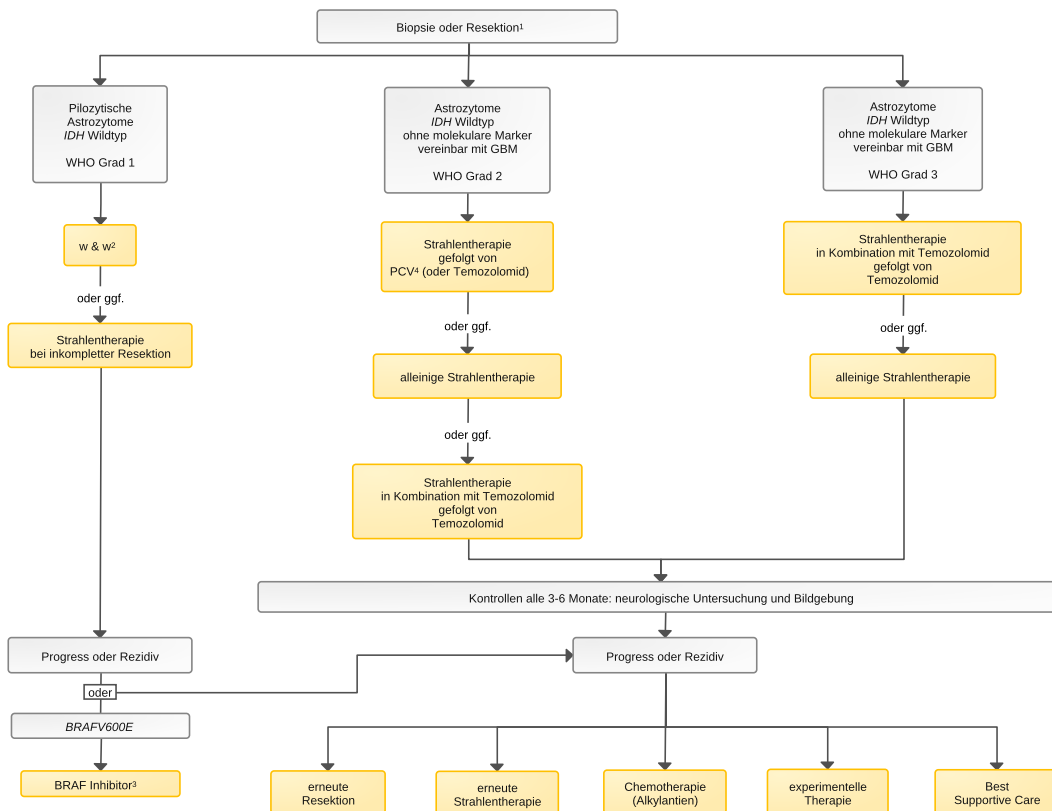
<sup>2</sup>die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.;

<sup>3</sup>w&w - watch & wait (aktive Überwachung);

<sup>4</sup>PCV - Procarbazin, CCNU, Vincristin;

<sup>5</sup>Temozolomid bei Patient\*innen mit Kontraindikationen gegen PCV;

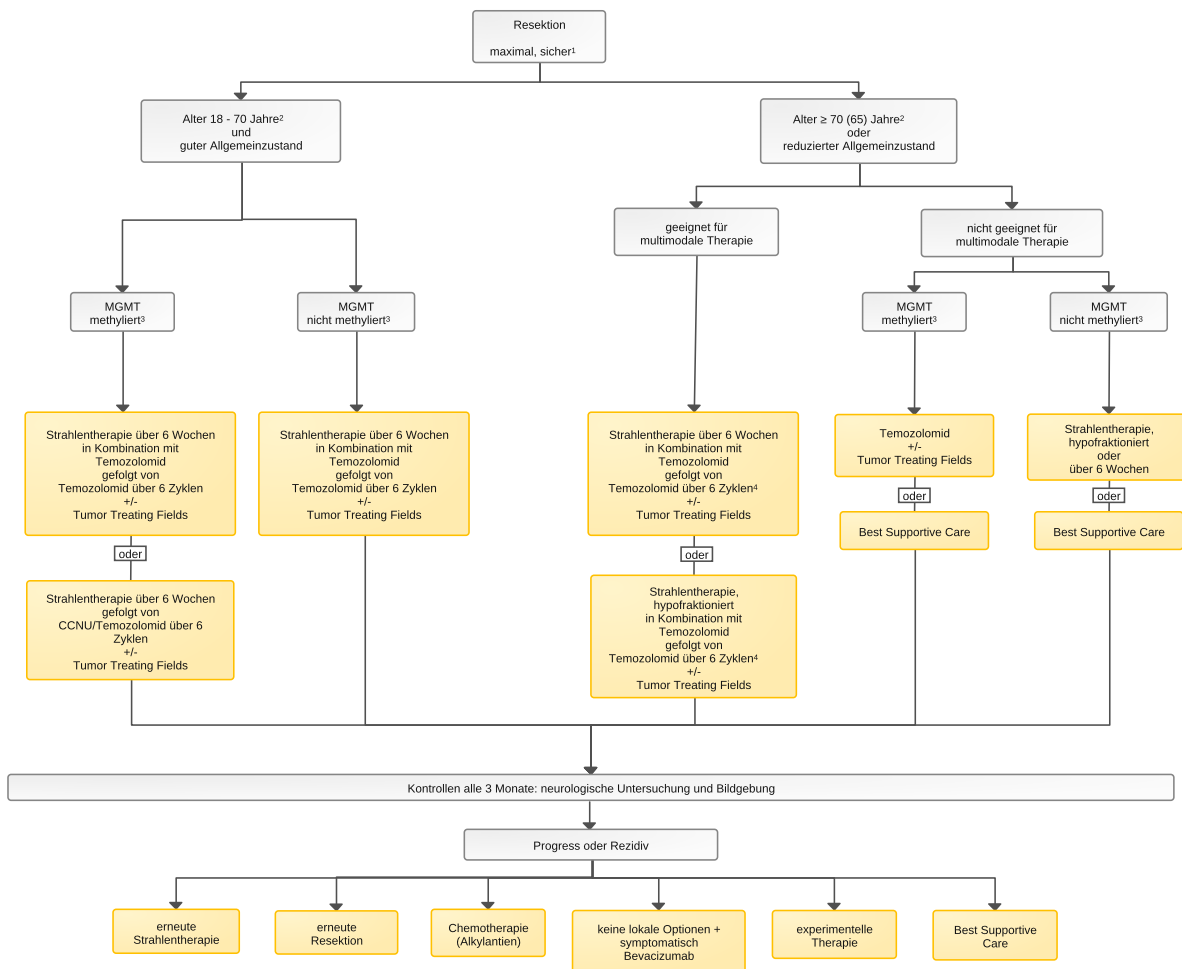
**Abbildung 8: Algorithmus für postoperative Therapien beim Gliomen IDH<sub>wt</sub> WHO-Grad 1-3 (adaptiert nach [123])**



**Legende:**

- <sup>1</sup>Ziel ist die Resektion unter Berücksichtigung der neurologischen Funktionalität;
- <sup>2</sup>w&w - watch & wait (aktive Überwachung);
- <sup>3</sup>Off-Label-Use;
- <sup>4</sup>PCV - Procarbazin, CCNU, Vincristin;
- <sup>5</sup>Temozolomid bei Patient\*innen mit Kontraindikationen gegen PCV;.

**Abbildung 9: Algorithmus für postoperative Therapien beim Glioblastom IDHwt WHO-Grad 4 (adaptiert nach [123])**



**Legende:**

<sup>1</sup>Ziel ist die Resektion unter Berücksichtigung der neurologischen Funktionalität;

<sup>2</sup>die kalendrische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.;

<sup>3</sup>MGMT - Methyl-Guanin-DNA-Methyl-Transferase;

<sup>4</sup>in der zugrunde liegenden Studie waren bis zu 12 Zyklen vorgesehen, im Median wurden 5 Zyklen appliziert [84]; der zusätzliche Wert von mehr als 6 Zyklen ist nicht belegt.

Weitere Therapieempfehlungen, auch zu seltenen Subgruppen der neuen WHO Klassifikation 2021 finden sich in der aktuellen European Association for Neuro-Oncology (EANO) Guideline 2021 [123].

### 6.1.1 Erstdiagnose

#### 6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO-Grad 1

Therapie der Wahl ist die komplette Resektion. Bei inkompletter Resektion kann, je nach funktioneller Lokalisation, eine *watch and wait* Strategie oder eine postoperative Hochpräzisionsstrahlentherapie empfohlen werden. RT wird grundsätzlich bei symptomatischem, nicht resezierbarem Tumor oder in der Rezidivsituation empfohlen (54 Gy, 5 × 1,8-2 Gy/Woche). Die Behandlung soll als Hochpräzisionsstrahlentherapie (Stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie mit Protonen oder Photonen) durchgeführt werden. Bei kleinen, umschriebenen Läsionen kann auch eine interstitielle Brachytherapie mit Seeds empfohlen werden.

Im Rezidiv kann, bei Vorliegen einer *BRAF-V600E* Punktmutation (9-10%), 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 [98]. Häufiger sind *BRAF-KIAA1549*-Fusionen/Duplikationen (bis zu 60%), welche bisher nur diagnostisch relevant sind und für welche in der Klinik noch keine Medikamente zur Verfügung stehen. BRAF-Fusionen sind mit der Tumorklassifikation assoziiert, sie nehmen vom Kleinhirn nach apikal und frontal ab und werden mit steigendem Alter seltener [44].

#### **6.1.1.2 Diffuse Gliome, WHO-Grad 2 und 3**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität sollte nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden, siehe auch Kapitel 6.2.1.2. Obligate molekulare Marker zur weiteren Therapieplanung sind eine IDH-Bestimmung mittels ICH (erfasst die häufigste Mutation *IDH1 R132H*), bei Negativität folgt eine *IDH1* und 2-Sequenzierung. Bei *IDH*-Mutation folgen weitere Tests, so z.B. die IHC Bestimmung von ATRX, falls ATRX erhalten ist (d.h. nicht mutiert), folgt die Bestimmung von LOH 1p/19q.

Bei *IDH*-mutierten Astrozytomen sollte eine Suche nach *CDKN2A/B*-Deletionen und bei Nachweis dieser Deletion und der damit verbundenen schlechten Prognose eine Therapieempfehlung analog den WHO-Grad 4 Gliomen bzw. den Glioblastomen erfolgen unabhängig von morphologischen Kriterien.

Eine unmittelbare postoperative Nachbehandlung bei *IDH*-mutierten WHO-Grad 2 (und 3) Gliomen wird bei folgenden Risikofaktoren (RF) empfohlen [10, 86]:

- Alter  $\geq 40$  Jahre
- Subtotale Resektion
- neurologische Symptome
- unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindeste eine Kombinationstherapie)

Die Art der Nachbehandlung wird durch molekulare Marker stratifiziert, siehe [6]. Rezidive sind die Regel, die Zeit bis zum Rezidiv ist individuell unterschiedlich. Ab WHO-Grad 2 wachsen Gliome langsam, aber stetig und invasiv, es gibt zurzeit keinen kurativen Behandlungsansatz.

#### **6.1.1.3 Oligodendrogliome, IDH mutiert und 1p/19q kodeletiert**

Eine Ko-Deletion von 1p,19q (Synonym: Loss of Heterozygosity LOH 1p, 19q) zusammen mit einer *IDH* Mutation definiert die Diagnose eines Oligodendroglioms des WHO-Grads 2 oder 3 mit einer besseren Prognose im Vergleich zu den diffusen *IDH*-mutierten Astrozytomen ohne Ko-Deletion 1p/19q. Die klinische Bedeutung von WHO-Grad 2 oder 3 wird bei Oligodendrogliomen zunehmend in Frage gestellt. Oligodendrogliome sprechen besonders gut auf eine Strahlentherapie und Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen an. *CDKN2A* homozygote Deletionen bei Oligodendrogliomen WHO-Grad 2 und 3 gehen mit einer schlechteren Prognose einher.

##### **6.1.1.3.1 Oligodendrogliom, WHO-Grad 2**

Nach kompletter Tumoresektion und bei jüngeren Patient\*innen (<40 Jahre), hier auch mit Resttumor und ohne neurologische Symptome mit Ausnahme einer kontrollierten Epilepsie, kann - in Absprache von Vor- und Nachteilen (im Wesentlichen längere progressionsfreie Zeit vs. frühere Nebenwirkungen) - mit den Patient\*innen eine postoperative „watch & wait“ Strategie

gie besprochen werden. Im Kollektiv der Patient\*innen mit Risikofaktoren, (siehe Kapitel 6.1.1.2) zeigte die RTOG 9802 Studie unter einer Chemotherapie mit dem PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin)-Schema über 4-6 Zyklen im Anschluss an die Strahlentherapie (54 Gy in 1,8 Gy/d) eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Jahre) [15]. Dieser Vorteil hängt im untersuchten Teilkollektiv vom Vorhandensein einer *IDH*-Mutation mit oder ohne 1p,19q Ko-Deletion ab [10]. Ob mit Temozolomid nach Strahlentherapie ein ähnlicher Überlebensvorteil erreicht werden kann, ist bisher nicht untersucht und somit spekulativ.

Die EORTC 22033-26033 Studie zeigt für WHO II Gliome eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) unter Strahlentherapie allein gegenüber Temozolomid (TMZ) allein, mit Ausnahme der LOH 1p19q Subgruppe, wo kein Unterschied bestand zwischen RT oder TMZ. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit dieser Studie sind noch ausstehend [8, 35].

Die Strahlentherapie soll in hochkonformaler Technik (stereotaktische Fixation, IMRT, IGRT) durchgeführt werden.

Oligodendrogliome Grad 2 sollen unter diesen Gesichtspunkten eine RT gefolgt von einer PCV-Chemotherapie erhalten. Ohne Risikofaktoren kann initial eine „watch & wait“ Strategie individuell besprochen werden.

### **6.1.1.3.2 Oligodendrogliom, WHO-Grad 3**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. In fast allen Fällen ist eine Strahlentherapie (59,4 Gy in 1,8 Gy/d) gefolgt vom PCV-Schema indiziert, siehe [Abbildung 6](#). Das PCV-Schema über 4 Zyklen vor (RTOG 9402) bzw. 6 Zyklen einer Strahlentherapie nach (EORTC 26951) führte zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Strahlentherapie mit 59,4 Gy (Hazard Ratio 0,59; Median 7,4 Jahre) [18, 113]. In einer Substudie der EORTC 26951 war ein methylierter MGMT-Status prädiktiv für die PCV-Therapie. Die in USA laufende randomisierte CODEL-Studie (NCT00887146) vergleicht Strahlentherapie gefolgt von PCV- oder TMZ- Erhaltung für WHO 2 und 3 Oligodendrogliome. Resultate dieser Studie sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Bis zu diesem Zeitpunkt kann TMZ in begründeten Einzelfällen - bisher jedoch 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. Allgemein üblich ist die Strahlentherapie, gefolgt von Chemotherapie.

Ausnahmsweise empfehlen die EANO-Guidelines auch bei Oligodendrogliomen WHO- Grad 3 nach kompletter Resektion, bei jungen Patient\*innen ohne neurologische Defizite und Tumoren ohne CDKN2A/b-Deletion eine „watch & wait“- Strategie als Option, allerdings ohne entsprechende Studiendaten [123].

### **6.1.1.4 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, keine Deletion 1p/19q, WHO-Grad 2 oder 3**

#### **6.1.1.4.1 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 2**

Therapie der Wahl ist die Resektion. Bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Nach „integrated diagnosis“ (siehe Kapitel 5.3.1 und [Abbildung 5](#)) wird bei den nicht-oligodendroglialen, *IDH*<sub>mut</sub> Gliomen mit Risikofaktoren (subtotale Resektion oder Alter  $\geq 40$  Jahre) im Anschluss an die Strahlentherapie mit (50)-54 Gy in 1,8 Gy/d das PCV-Schema bei guter Verträglichkeit über 6 Zyklen analog den Ergebnissen der RTOG 9802 Studie

empfohlen, mit einer Verbesserung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 7,8 auf 13,3 Jahre [10, 15]. Eine frühe RT versus eine solche bei Tumorprogression zeigte eine verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit in der EORTC 22845 Studie [112]. Die EORTC 22033-26033 Studie zeigte eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit alleiniger Strahlentherapie gegenüber alleinigem Temozolomid (Hazard Ratio 1,86). Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind noch ausstehend [8, 35].

Bei Patient\*innen ohne Risikofaktoren (komplette Resektion, <40 Jahre, asymptomatische Patient\*innen) kann postoperativ eine „watch & wait“ - Strategie verfolgt werden oder Patient\*innen in die laufende EORTC-BTG 1608 IWOT Studie eingeschlossen werden (NCT03763422).

#### **6.1.1.4.2 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 3**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“ durchgeführt werden, siehe Kapitel 5.3.1 und [Abbildung 5](#). Postoperativ (post-Biopsie) ist eine Strahlentherapie (59,4 Gy in 1,8 Gy/d) gefolgt von einer Chemotherapie mit Temozolomid empfohlen.

In der mehrarmigen CATNON-Studie (EORTC 26053) bei nicht-oligodendroglialen, *IDH*-mutierten Gliomen führte die postoperative RT mit 59,4 Gy gefolgt von Temozolomid über 12 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger RT (HR 0,57; 5 Jahres-Überlebensrate 56 vs 44%) [114]. Diese Studie zeigt bisher den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie gerade bei der *IDH*-mutierten Kohorte. Vorläufig unklar bleibt noch ein allfälliger Nutzen einer konkomitanten Temozolomid-Therapie parallel zur Radiotherapie [116].

Bei Patient\*innen ohne Risikofaktoren kann der Einschluss in die EORTC-BTG 1635 IWOT Studie „wait or treat“ in Betracht gezogen werden (NCT03763422).

#### **6.1.1.4.3 Diffuses Astrozytom, IDH mutiert, WHO-Grad 4**

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“ durchgeführt werden, siehe Kapitel 5.3.1. *IDH*<sub>mut</sub> Grad 4 Astrozytome sind definiert durch mikrovaskuläre Proliferation oder Nekrose oder eine *CDKN2A/B* homozygote Deletion oder eine Kombination dieser Eigenschaften. Dieser Tumortyp ist mit einer schlechten Prognose verbunden und wird deshalb analog zu den Glioblastomen behandelt, siehe [Abbildung 5](#).

#### **6.1.1.5 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 2 oder 3**

##### **6.1.1.5.1 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 2**

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 immunhistochemischer Negativität einer *IDH1 R132H* Mutation erfolgt eine Sequenzierung der *IDH 1* und *2* Gene. Bei *IDH*-wild-type Tumoren ist auch ohne Risikofaktoren die folgende postoperative Nachbehandlung empfohlen: hochkonformale Strahlentherapie (Stereotaktische, fraktionierte oder Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)/Image Guided Radiotherapy (IGRT) mit 50,4-54 Gy in 1,8 Gy/Tag), gefolgt von PCV oder Temozolomid (+/- Temozolomid konkomitierend zur RT). Ob eine Dosisescalation mit 59,4 Gy bei dieser Diagnose sinnvoll ist, sollte in weiteren

Studien untersucht werden. Die Abhängigkeit eines Therapieentscheides vom MGMT-Methylierungsstatus ist in dieser Situation nicht geklärt.

Zu beachten gilt, dass ein sehr kleiner Teil an *IDH*-Wildtyp 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*<sub>mut</sub> oder - Fusion) von Glioblastomen abgrenzen, welche ihrerseits typische molekulare Marker aufweisen, siehe Kapitel 6.1.1.6.

#### **6.1.1.5.2 Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO-Grad 3**

Bei immunhistochemischer Negativität einer *IDH1 R132H* Mutation erfolgt eine Sequenzierung der *IDH 1* und *2* Gene. *IDH*-wild-type diffuse Astrozytome verhalten sich biologisch wie Glioblastome oder Glioblastom-Varianten und werden entsprechend behandelt, siehe Kapitel 6.1.1.6. Eine alleinige postoperative RT (59,4 - 60 Gy in 1,8-2Gy/Tag) ist bei nicht-methyliertem MGMT-Status in begründeten Einzelfällen gemäß der NOA-04 Studie möglich. Bei methyliertem MGMT-Promotor ist eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid, gefolgt von Temozolomid, gerechtfertigt [127, 130].

#### **6.1.1.6 Glioblastom, IDH Wildtyp, H3 Wildtyp, WHO-Grad 4**

Glioblastome haben eines oder mehrere der folgenden histologischen und genetischen Eigenschaften: mikrovaskuläre Proliferation und /oder Nekrosen, bei Fehlen dieser beiden diagnostischen histomorphologischen Befunde soll weiter untersucht werden auf: *TERT*-Promoter Mutation, *EGFR* Gen Amplifikation und /oder Zugewinn auf Chromosom 7 (auf dem u.a. die Gene von *PDGFA* und *EGFR* liegen) kombiniert mit einem Verlust auf Chromosom 10 (auf dem die *PTEN* und *MGMT* Gene liegen). Das Vorhandensein eines oder mehrerer dieser molekularen Eigenschaften qualifiziert für die Diagnose Glioblastom auch ohne mikrovaskuläre Proliferation und/oder Nekrosen.

Glioblastom-Varianten beinhalten: Riesenzellglioblastome, Gliosarkome, und epitheloide Glioblastome (letztere weisen in ca. 50% eine *BRAF* V600E Mutation auf, welche in der Rezidivtherapie genutzt werden kann).

Eine *IDH 1* und *2* Gensequenzierung soll bei Patient\*innen <60 Jahre und einem immunhistochemischen *IDH*- wild-type Befund durchgeführt werden zur Abgrenzung gegenüber einem mit IHC nicht erfassten *IDH*-mutierten Astrozytom Grad 4.

##### **6.1.1.6.1 Patient\*innen ≤70 Jahre**

Bei Patient\*innen bis zum 70. Lebensjahr mit einem Karnofsky Performance Score ≥60% wird zunächst die größtmögliche Resektion des in der MRT Kontrastmittel-aufnehmenden Tumors durchgeführt. Bei Inoperabilität erfolgt eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“. Darauf folgt die kombinierte Strahlenchemotherapie mit begleitendem Temozolomid, gefolgt von Erhaltungskemotherapie mit Temozolomid über 6 Zyklen [45, 104, 105]. Der konkomitante Teil umfasst die Strahlentherapie (IMRT/IGRT) mit 60 Gy (2 Gy/d) und parallel dazu täglich Temozolomid, siehe Anhang Gliome Therapieprotokolle. In der EORTC 22981-26981 Studie führte die Strahlenchemotherapie gegenüber alleiniger 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 (TTF, Optune®) führt nach der EF 14-Studie in der 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 [106], siehe Kapitel 6.2.5 .

Bei Glioblastomen führt eine Intensivierung oder Verlängerung der 6-monatigen Erhaltungstherapie mit Temozolomid nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse [6, 12, 41].

In zwei randomisierten Phase-III- Studien bei neu diagnostizierten Glioblastomen verlängerte Bevacizumab zusätzlich zur Radiochemotherapie bei gleichbleibender Lebensqualität zwar das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Steroid-freie Zeit, aber nicht die Gesamtüberlebenszeit [23, 37]. Die Nebenwirkungsrate war unter Bevacizumab erhöht, einschließlich Verschlechterung von kognitiven Funktionen in der amerikanischen RTOG Studie [37].

In der randomisierten Phase III CeTeG Studie bei neu diagnostizierten Glioblastomen mit methylierten MGMT-Promoter-Status brachte 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 (Hazard Ratio 0,6). Diese Option kann bei jüngeren Patient\*innen in sehr gutem Funktionsstatus und hoher Methylierung des MGMT-Promoters und unter Berücksichtigung einer erhöhten hämatologischen Toxizität als auch vermehrter Pseudoprogression in Betracht gezogen werden [46, 126].

Immuntherapien waren bisher nicht erfolgreich bei neudiagnostizierten Glioblastomen [25, 50].

#### **6.1.1.6.2 Patient\*innen >70 Jahre**

Bei älteren Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand soll sich die Empfehlung der medikamentösen Therapie nach dem Methylierungsstatus des MGMT-Promoters richten. Die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität. Die Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern (TTF) kann bei älteren Patient\*innen ebenfalls erwogen werden [106].

##### MGMT-Promoter Status methyliert

Die kombinierte Strahlenchemotherapie, bestehend aus akzelerierter Bestrahlung (40 Gy über 15 Fraktionen, 3 Wochen) mit begleitendem und anschließend adjuvantem Temozolomid über 12 Monate, führte bei Patient\*innen  $\geq$  65 Jahre in gutem KPS gegenüber einer alleinigen RT 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) [84]. In einer Subgruppenanalyse der Studie zeigt sich auch hier eine statistisch signifikante Überlegenheit nur bei Patient\*innen mit methyliertem MGMT-Promoter.

Alternativ kann bei Patient\*innen ab einem Alter >60 Jahre und/oder weiteren Kontraindikationen gegen eine kombinierte Strahlenchemotherapie eine alleinige Chemotherapie bei methyliertem MGMT-Promoter-Status mit Temozolomid 5/28 über 6 Zyklen [65] oder Temozolomid „one week on, one week off“ über 6 Monate [128] indiziert sein, wobei das klassische 5-Tage Schema von TMZ heutzutage bevorzugt wird. Die Strahlentherapie bleibt eine Option bei Rezidiv/Progress.

##### MGMT-Promoter Status unmethyliert

Bei diesen Patient\*innen wird die alleinige Strahlentherapie hypofraktioniert mit 34 Gy mit 3,4 Gy Einzeldosen über 2 Wochen, 40 Gy in 15 Fraktionen oder in Standard-Fraktionen mit 60 Gy und mit 2 Gy Einzeldosen über 6 Wochen empfohlen [65, 93, 128].

#### **6.1.1.7 Gliomatosis cerebri**

Eine Gliomatosis cerebri entspricht einem bioptisch gesicherten, diffusen glialen Tumor, der sich über  $\geq 3$  Hirnlappen ausbreitet. Seit der WHO Klassifikation 2016 ist diese Entität nicht mehr aufgelistet, da sie nur bildgebend definiert ist und verschiedenen Tumortypen sowie einem WHO-Grad 2 bis 4 entsprechen kann.

Die Therapie richtet sich nach der „integrated diagnosis“. Aufgrund der Ausdehnung der Erkrankung sind Resektion und/oder 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 [95]. Falls doch eine Strahlentherapie mit großen Zielvolumina durchgeführt werden muss, werden niedrigere Einzeldosen, z.B. 1,8 Gy/Tag, mit einer Gesamtdosis bis 50,4–54 Gy, und eventuell ein kleinvolumiger simultan integrierter Boost (SIB, 2 Gy/Tag, auf die kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT oder Tracer-aufnehmenden Areale im FET-PET) bis 60 Gy empfohlen.

#### **6.1.1.8 Hirnstammgliome, spinale Gliome und Mittelliniengliome**

Diffuse Mittelliniengliome bzw. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) kommen vor allem bei Kindern vor. Sie sind häufig *H3K27M* mutiert und entsprechen einem WHO-Grad 4 mit schlechter Prognose [22], siehe [Tabelle 4](#). Weniger als 10% der Kinder überleben ein Jahr. Bei Kindern und Erwachsenen sollte die integrierte molekulare und histologische Diagnose, wenn möglich, durch Biopsie gesichert werden.

Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist unter intraoperativem Monitoring eine weitgehende Tumoresektion möglich. Bei diffusen Astrozytomen des Hirnstamms oder des Rückenmarks WHO-Grad 2 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 [48, 70, 94]. Bei fehlender Datenlage kann die Indikation zur Chemotherapie auf individueller Basis nach WHO-Grad und molekularer Diagnostik gemäß den Kriterien für supratentorielle Gliome gestellt werden.

##### **6.1.1.8.1 H3.3 G34 mutierte, diffuse Hemisphärengliome, WHO-Grad 4**

*H3.3 G34<sub>mut</sub>* diffuse Hemisphären-Gliome kommen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor, der MGMT Promotor ist oft methyliert und *IDH* ist wild-type. Die empfohlene Therapie ist eine Radiochemotherapie.

##### **6.1.1.8.2 H3.3 G34 mutierte, diffuse Mittelliniengliome, WHO-Grad 4**

Dieser Tumortyp befindet sich hauptsächlich im Hirnstamm, Thalamus und spinal bei Kindern und Erwachsenen. Resektionen sind aufgrund der Lage limitiert. Außerhalb der Radiotherapie sind keine Therapieoptionen mittels klinischer Studien etabliert. MGMT ist meist nicht methyliert. Die Prognose ist schlecht. Impiridone werden im Rahmen von Studien geprüft.

### 6.1.1.9 Ependymome

Bei den Ependymomen erfolgt neu die Unterscheidung nach anatomischer Lage, welche mit dem Methylo-m-Profild übereinstimmt, siehe unter Kapitel 5.3.2 und Tabelle 4.

Molekular lassen sich 9 Subtypen nach dem Muster der genomischen Methylierung klassifizieren. Diese haben erhebliche prognostische, bisher aber keine therapeutische Relevanz [29]. Da Ependymome meist in der primären Tumorregion rezidivieren, besteht das Therapiekonzept in einer maximal möglichen Resektion. Bei intrakraniellen Ependymomen im Kindes- und Jugendalter ist eine postoperative Strahlentherapie empfohlen (54-59,4 Gy in 1,8 Gy/d), diese wird bei schwacher Datenlage auch bei Erwachsenen durchgeführt im Wissen, dass Ependymome generell auf Strahlentherapie gut ansprechen können [49, 69, 109]. Die Rolle einer medikamentösen Tumorthherapie ist unklar.

Bei Patient\*innen mit spinalem Ependymom existiert bisher kein eindeutiger Therapiestandard, eine postoperative Strahlentherapie (45-54 Gy in 1,8 Gy/d) ist bei schlechten prognostischen Markern und bei inkomplett resezierten Tumoren eine Option z.B. bei Patient\*innen mit einem myxopapillären Ependymom [1, 31, 85, 120]. Bei spinalen Ependymomen mit Assoziation zu einer Neurofibromatose Typ 2 ist eine initiale Beobachtung gerechtfertigt, solange keine klinischen Symptome vorliegen, die eine Therapie erfordern [2, 88].

### 6.1.2 Rezidiv

Nach heutigen Kenntnissen zum molekularen Krankheitsverlauf bei Gliomen, liegen prognostisch führende Veränderungen in der Regel bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vor. Es gibt bisher kaum spezifische Progressionsmuster auf molekularer Ebene.

Für die Therapie von rezidivierten 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-Spektroskopie zum Einsatz kommen.

#### Chirurgie

Einzelne Patient\*innen profitieren von wiederholten chirurgischen Eingriffen. Das Konzept repetitiver Eingriffe bei niedrig-gradigen Gliomen wird im Kapitel 6.2.1.2 beschrieben. Eine Rezidiv-Resektion bei hoch-gradigen Gliomen war in einer Studie dann besonders erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [107].

#### Re-Bestrahlung

Eine erneute Bestrahlung ist sowohl zerebral als auch spinal möglich und sollte abhängig vom zeitlichen Abstand, der Dosis der Vorbestrahlung sowie dem aktuellen Strahlenvolumen diskutiert werden [42]. Besonders relevant ist, ob sich das Rezidiv im oder außerhalb des alten Zielvolumens befindet [75]. Das Hauptrisiko einer Re-Bestrahlung ist die Strahlennekrose, die mit Steroiden, Bevacizumab oder chirurgisch beeinflusst werden kann [57, 64]. Die GLIAA (NOA10, ARO 2013-1) Studie untersucht eine Re-Bestrahlung nach FET-PET oder MRT-T1+Gd bei Rezidiv-Glioblastomen [76].

#### Chemotherapie (Alkylantien)

Bei WHO-Grad 3 Gliomen, die eine alleinige RT als Erstlinientherapie erhalten haben, ist für das Rezidiv die Wirksamkeit einer Systemtherapie belegt. Etwa gleichwertig dürften eine Nitrosourea-Monotherapie, eine PCV-Chemotherapie und Temozolomid sein.

Eine Re-Exposition 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 [121]. Im Allgemeinen ist der Benefit einer Zweitlinien-Chemotherapie weniger ausgeprägt als der einer Erstlinientherapie. Nach Versagen von Temozolomid ist nach internationaler Studienlage CCNU (Lomustin) die am häufigsten eingesetzte Substanz.

### Antiangiogenese

Der antiangiogene Antikörper Bevacizumab wirkt rasch bei Ödem-bedingt symptomatischen Patient\*innen, allerdings ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil in einer randomisierten Phase III Studie [131]. Eine Behandlung mit Bevacizumab kann auch bei Vorliegen einer (symptomatischen) Radionekrose erwogen werden [57, 64].

TAVAREC, eine randomisierte Phase-II-Studie, in der Patient\*innen mit erstem Rezidiv eines WHO-Grad 2- oder 3-Glioms ohne 1p19q-Kodeletion zwischen Temozolomid-Monotherapie und einer Kombination aus Temozolomid und Bevacizumab randomisiert wurden [115], ergab keinen Unterschied für das progressionsfreie oder das Gesamtüberleben. Somit schließt diese Studie eine relevante Wirksamkeit von Bevacizumab bei diesen Erkrankungen aus.

In der REGOMA-Phase-II-Studie wurde mit Regorafenib, einem Multikinase-Inhibitor, eine weitere antiangiogene Substanz mit weiteren Targets im ersten Rezidiv des Glioblastoms geprüft. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, war gegenüber CCNU (Lomustin) besser, Regorafenib ist allerdings nicht für Glioblastome zugelassen [59].

Es lohnt sich gelegentlich - wo verfügbar - Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand mit einem Gliom-Rezidiv an einem molekularen Tumorboard vorzustellen. Allerdings werden bisher bei Gen-Panel- Sequenzierungen und anderen DNA- oder RNA-basierten Methoden nur selten Veränderungen gefunden, die bei Gliomen therapiebar sind. Eine Ausnahme bilden BRAF-Mutationen oder selten NTRK-Fusionen.

### Immuntherapien

Immunbasierte Therapien haben bisher nicht zu Zulassungen bei Patient\*innen mit rezidivierten Gliomen geführt. So führte eine erste randomisierte Studie (CheckMate 143) mit Nivolumab gegenüber Bevacizumab bei rezidivierten Glioblastomen nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [91]. Die Gründe für bisherige Misserfolge könnten in der immunologisch privilegierten Lokalisation von Glioblastomen [26, 96], einer immunsuppressiven Umgebung bei Gliomen [40] einer geringen Häufigkeit von somatischen Mutationen [56] sowie Resistenzmechanismen gegen Checkpoint-Inhibition bestehen [7].

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 Operation

#### 6.2.1.1 Perioperatives 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 epileptischen Anfällen im Sinne einer strukturellen Epilepsie sind nicht-enzyminduzierende Antiepileptika der neueren Generation zu bevorzugen.

Da das Ausmaß der Resektion bzw. des Resttumors bei allen Gliomtypen ein prognostischer Faktor ist, aber neurologische Defizite in jedem Fall vermieden werden sollen, werden diverse prä- und intraoperative funktionelle Untersuchungen eingesetzt. Beispiele sind das präoperative funktionelle MRT (fMRT) und die Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI).

#### 6.2.1.2 Resektion

Die Resektion von Gliomen hat verschiedene Ziele: Sicherung der Diagnose inklusive molekularer Marker, Reduzierung des Masseneffektes mit Reduktion der Symptomlast, und Verbesserung der Prognose. Verschiedene Serien und wenige randomisierte Studie lassen sowohl bei niedrig- als auch bei hochgradigen Gliomen einen Vorteil bei bildgebend vollständiger Resektion vermuten. Ob die bessere Resektabilität dabei mit der Biologie des Glioms korreliert (*IDH<sub>mut</sub>* vs *IDH<sub>wild</sub>*) wird kontrovers beurteilt [17, 19, 58, 132]. Bei niedriggradigen Gliomen werden Gründe für den Überlebensvorteil unter anderem in der zeitlichen Verzögerung einer malignen Transformation gesehen.

Intraoperativ werden die kortikale Stimulation, der intraoperative Ultraschall und das intraoperative MRT eingesetzt mit dem Ziel, eine maximale Resektion mit minimaler Morbidität zu erreichen. Die intraoperative MRT-Bildgebung kann das Resektionsergebnis verbessern [100].

Bei hochgradigen Gliomen, besonders beim Glioblastom, hat sich eine Resektion mit Hilfe von 5-Aminolaevulin Säure (5-ALA) bewährt. 5-ALA wird spezifisch von den Tumorzellen zu Protoporphyrin IX umgesetzt, was die intraoperative Detektion der Tumorzellen mittels Fluoreszenzlicht ermöglicht. Diese Technik verbessert im randomisierten Vergleich die Resektionsergebnisse und verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) [102, 103].

Tumoren, welche in eloquenten Regionen lokalisiert sind, können mittels Wachoperation in Verbindung mit direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation sowie funktioneller Testung mit deutlich verringerter perioperativer Morbidität reseziert werden.

Bei hochgradigen Gliomen, insbesondere beim Glioblastom, führt die alleinige Resektion ohne weitere Nachbehandlung zu einer mittleren Überlebenszeit von 3-6 Monaten [25]. Ist eine Resektion aus funktionellen Gründen nicht möglich, soll mindestens eine bioptische Sicherung

der Diagnose erfolgen, es sei denn, der Allgemeinzustand der Patient\*innen oder die Tumorlokalisation erlauben dies nicht.

Eine erneute Resektion bei Rezidiven hochgradiger Gliome kann je nach Lokalisation bei Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand und Fehlen einer subependymalen Aussaat indiziert sein [4, 81]. Sie war besonders dann erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [107]. Eine konsolidierende postoperative Nachbehandlung (Strahlentherapie oder Systemtherapie) sollte nach Möglichkeit angeschlossen werden.

### 6.2.1.3 Postoperatives Management

Innerhalb von 48 bis maximal 72 Stunden nach der Operation ist ein MRT erforderlich zur Erfassung von Resttumor. Diffusionsgewichtete Sequenzen erlauben den Nachweis von perioperativen Ischämien.

## 6.2.2 Strahlentherapie

Eine postoperative Strahlentherapie führt bei Patient\*innen mit Gliomen Grad 2 bis 4 zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, was seit den späten 60-iger Jahren für die höhergradigen Gliome durch randomisierte Studien der Radiation Therapy Cooperative Group (RTOG) belegt ist [119]. Mit der postoperativen RT erhöht sich das mediane Überleben bei hochgradigen Gliomen auf 12 Monaten. Die Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Bildgebung (MRT, CT und eventuell Aminosäure-PET) und berücksichtigt das begleitende Ödem. Nach der International Commission on Radiation Units (ICRU) werden folgende Volumina auf der Basis ko-registrierter CT/MRT/PET-Bilder definiert:

- a. das Gross Tumor Volume (GTV), dargestellt durch die Tumormassen in der Bildgebung,
- b. das Clinical Target Volume (CTV), die nicht-sichtbare mögliche mikroskopische Tumorfiltration und
- c. das Planning Target Volume (PTV), das Planungszielvolumen, welches die eventuellen Unsicherheiten in der Positionierung der Patient\*innen am Gerät berücksichtigt.

Mithilfe der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) können irreguläre Zielvolumina konformal erfasst und das gesunde Gewebe geschont werden. Die moderne RT erfolgt in stereotaktischen Fixationssystemen und unter Bildkontrolle („image-guided“, IGRT) am Gerät. Die Hochpräzisionsstrahlentherapie reduziert das unnötig bestrahlte gesunde Gewebe und dadurch 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 [56]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Strahlendosis bei der primären Bestrahlung von Glioblastomen auf maximal 60 Gy beschränkt.

Bei der Erstbestrahlung richten sich der Zeitpunkt und die Dosis nach dem WHO-Grad des Glioms und dem Alter der Patient\*innen.

Bei WHO-Grad 2 Gliomen haben die beiden EORTC-Studien 22844 und 22845 in den 90-iger Jahren zeigen können, dass eine höher-dosierte versus eine niedriger-dosierte Strahlentherapie (59,4 Gy versus 45 Gy) beziehungsweise eine sofortige versus eine spätere RT eine maligne Progression eines WHO-Grad 2 zu einem Grad 3 oder 4 Gliom weder begünstigt noch verhindert, und auch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Den fehlenden, klinischen Nutzen einer höheren Strahlendosis (64,8 Gy versus 50,4 Gy) bei Grad 2 Gliomen bestätigte auch die amerikanische NCCTG 86-72-51 Studie. Eine unmittelbar postoperative RT verbesserte hingegen die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben (PFS). Der Zeitpunkt

(früh versus spät) einer Strahlentherapie bei WHO- Grad 2 Gliomen hängt somit vom Vorliegen von Risikofaktoren ab, wie Alter  $\geq 40$  Jahre, Resttumor und andere.

WHO-Grad 3 und 4 Gliome werden postoperativ nach erfolgter Wundheilung und innerhalb von 3-5 Wochen bestrahlt: 59,4-60 Gy in 1,8-2 Gy/d Die Dosis und die Fraktionierung richten sich dabei nach dem Alter der Patient\*innen. Bei Patient\*innen  $\geq 65$  Jahre im reduzierten allgemeinen Zustand kann die Gesamtdosis auf ca. 40 Gy in 15 Fraktionen reduziert werden [84].

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. Die GLIAA (NOA10, ARO 2013-1) Studie untersucht eine Re-Bestrahlung nach FET-PET oder MRT-T1+Gd bei Rezidiv-Glioblastomen [76]. Eine konservative Einschätzung vermutet eine ca. 50%ige 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-Fraktionen) beobachtet. Klinische retrospektive Studien zeigen, dass eine kumulative Gesamtdosis von 100 Gy (EQD2) gut toleriert wird [66]. Späteffekte 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 Strahlen-Dosis ab. Rezidive treten meist in unmittelbarer Nähe des Primärtumors auf, dort sind bereits unspezifische therapiebedingte Veränderungen vorhanden. Funktionelle Untersuchungen, wie Aminosäuren-PET sind hilfreich, um das Zielvolumen genauer zu umschreiben [75, 89, 108]. Die Analyse von Radiomics Eigenschaften, Deep-Learning und Convolutional Neuronal Networks (CNN) werden in Zukunft helfen, biologische Eigenheiten des Tumors mithilfe der Bildgebung zu detektieren und gewonnene Information in die Planung und das Monitoring der Strahlentherapie einzubeziehen [21].

## **6.2.3 Medikamentöse Therapie**

### **6.2.3.1 Bevacizumab**

Bevacizumab, ein intravenös applizierter Antikörper gegen VEGF, besitzt eine weltweit breite Zulassung für verschiedene solide Tumoren, beim rezidierten GBM u. a. in den USA, Kanada und der Schweiz, nicht aber in der EU. Bisher konnte für die Substanz weder bei neu diagnostizierten [23, 37, 129], noch bei rezidierten GBM [131] oder bei rezidierten WHO-Grad II-III-Gliomen ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Tavarec Studie [115]). Bevacizumab verlängert jedoch das progressionsfreie Überleben im Glioblastom-Rezidiv und reduziert den Steroidbedarf [110]. Eine postoperative Radionekrose lässt sich mit Bevacizumab günstig beeinflussen [57, 64].

Relevante Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, vaskuläre Komplikationen einschließlich arterieller und venöser Thrombo-Embolien, gastrointestinale Perforationen und protrahierte Wundheilungsstörungen.

### **6.2.3.2 Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU - Lomustin)**

Nitrosoharnstoffe werden in der Therapie praktisch aller Gliome eingesetzt. Details der Zulassung sind im Anhang [Gliome Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Bei Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombozytopenien ab der 4.-6. Woche nach Einnahme kommen, v.a. bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patient\*innen. Dies erfordert eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, um den

Nadir 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.

### 6.2.3.3 Procarbazin

Procarbazin, eine oral einzunehmende, alkylierende Substanz, wird hauptsächlich in der Therapie oligodendroglialer Gliome eingesetzt. Sie kann neben einer protrahierten Myelosuppression (3-6 Wochen nach Therapiestart) sehr selten zu Hepatopathien und in ca. 5% zu allergischen Reaktionen führen, die ein Absetzen der Therapie erfordern. Tyraminhaltige Nahrungsmittel sollen zusammen mit Procarbazin vermieden werden, da sie zu Blutdruckkrisen führen können. Ein Verlust der Fertilität muss beachtet werden.

### 6.2.3.4 Temozolomid

Temozolomid wird in der Therapie praktisch aller Gliome eingesetzt. Details der Zulassung sind im Anhang [Gliome Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Temozolomid ist eine orale alkylierende Substanz und hat einen CYP-450 unabhängigen Metabolismus und deshalb kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten. Bei guter Verträglichkeit sind die Hauptnebenwirkungen 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 in Kombination mit Dexamethason. 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.

Wie andere alkylierende Substanzen kann Temozolomid zu einem „hypermutator phenotype“ d.h. zu einer Malignisierung des Tumors v.a. bei *IDH*-mutierten Astrozytomen führen [[111](#)].

### 6.2.3.5 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 häufig schon früh. Es entstehen weder Knochenmarkstoxizität noch Übelkeit oder Haarausfall.

## 6.2.4 Supportive Therapie

Supportive Maßnahmen gehören zur Behandlung und sind mitentscheidend für den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität. Palliativmedizinische Maßnahmen und advanced care planing (ACP) sollten frühzeitig in das Therapiekonzept integriert werden [[34](#)].



#### **6.2.4.1 Steroide**

Bei Anstieg des Hirndrucks durch den Tumor oder unter/nach Therapie, v. a. Strahlentherapie, beträgt die initiale Dexamethasondosis 8 mg/Tag, dank der langen Halbwertszeit von Dexamethason reicht eine Morgendosis aus. 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 Patient\*innen 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.

#### **6.2.4.2 Antiepileptika**

Eine prophylaktische antiepileptische Therapie ist bei asymptomatischen Patient\*innen 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 [38]. In letzter Zeit gewinnt Perampanel als selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist an AMPA- an Bedeutung. Letztere vermitteln die Wirkung des erregenden Botenstoffes Glutamat. AMPAR Inhibition wird in Gliomtherapie-Studien untersucht [117].

#### **6.2.4.3 Antikoagulation**

Hirntumoren gehören zu den Tumoren mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung von thrombo-embolischen 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 Patient\*innen mit Gliomen nach einem thrombo-embolischen Ereignis eine Antikoagulation indiziert. Diese sollte in erster Linie mit niedermolekularem Heparin erfolgen, siehe [Onkopedia Venöse Thrombembolien bei Tumorpatient\\*innen](#). Aufgrund mangelnder Daten wird der Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen derzeit (noch) nicht empfohlen. Auch von einer prophylaktischen Antikoagulation vor Auftreten einer Thrombose wird abgeraten, abgesehen von der unmittelbar postoperativen Periode und bei Bettlägerigkeit.

#### **6.2.5 Tumor-Treating Fields (TTF)**

Die Anwendung elektrischer Wechselfelder (TTFs) bei Glioblastom-Patient\*innen beruht auf experimentellen Ansätzen, bei denen ein Arrest der Tumorzellproliferation gezeigt wurde [53]. Bei den Patient\*innen 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. Die Anwendung von TTFs erfolgt kontinuierlich. Aufgrund der Positionierung der Klebepads ist das Device nur bei supratentorieller Lage des Tumors möglich. 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 der Patient\*innen. Es wird empfohlen, die Therapie über 18 Stunden täglich zu tragen. Die Behand-

lung mit TTF ist in Deutschland eine Kassenleistung. In AU und in der CH werden die Kosten von den Kassen auf Anfrage erstattet, dies gilt auch für Schweden, Japan, Israel und die USA.

In einer randomisierten Phase III Studie verlängerten TTFields 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) [106]. Positive Wirksamkeitsdaten für das Glioblastom - Rezidiv gibt es nicht.

## 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) und Aspekte der Krankheitsverarbeitung. Gegebenenfalls sind Versicherungsfragen zu klären und Umschulungen (z.B. bei fehlender Fahreignung) zu prüfen. Psychoonkologische Unterstützung für Betroffene und Angehörige soll niederschwellig angeboten werden. Zudem soll auf unterstützende Organisationen hingewiesen werden (z.B. Deutsche Hirntumorhilfe, Krebsliga Schweiz). Advanced care planning (ACP) ist frühzeitig mit den Patient\*innen und seinen Angehörigen und Fachstellen der Palliativmedizin zu besprechen.

Zur Frage der Wiedererlangung der Fahreignung liegen bei stabiler Tumorerkrankung für Deutschland Empfehlungen vor (siehe [https://www.bast.de/bast\\_2017/de/verkehrssicherheit/fachthemen/u1-bll/begutachtungsleitlinien](https://www.bast.de/bast_2017/de/verkehrssicherheit/fachthemen/u1-bll/begutachtungsleitlinien)).

In der Schweiz sind solche Richtlinien in Bearbeitung. Als Beurteilungskriterien gelten ein stabiler MR Befund, fehlende Kontraindikationen aus der neurologischen Anamnese und Untersuchung unter Berücksichtigung der Richtlinien zu Epilepsie, ein genügender Visus und fehlende Gesichtsfeldeinschränkungen sowie ein fokussiertes neuropsychologisches Assessment, welches kompatibel sein muss mit den Voraussetzungen für sicheres Fahren. Die Fahreignung kann, bei fehlenden Kontraindikationen, von einer Nachsorgeuntersuchung zur nächsten attestiert werden.

## 8 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt Rezidiv-Risiko-adaptiert. Empfehlungen zur strukturierten Nachsorge sind in [Tabelle 7](#), [Tabelle 8](#), [Tabelle 9](#) und [Tabelle 10](#) zusammengefasst.

**Tabelle 7: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO-Grad 1**

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 8: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO-Grad 2**

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)

Legende:

(X) - nach klinischem Befund,

**Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO-Grad 3**

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,

\* alternativ Anpassung der Zeitpunkte an die Intervalle der Systemtherapie oder 2-monatige Intervalle

**Tabelle 10: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO-Grad 4**

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:

(X) - nach klinischem Befund,

\* alternativ Anpassung der Zeitpunkte an die Intervalle der Temozolomid-Therapie oder 2-monatige Intervalle

## 9 Literatur / Referenzen

1. Agbahiwe HC, Wharam M, Batra S et al.: Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(2):421-427, 2013. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.05.001
2. Aguilera DG, Mazewski C, Schniederjan MJ et al.: Neurofibromatosis-2 and spinal cord ependymomas: Report of two cases and review of the literature. Childs Nerv Syst 27:757-764, 2011. DOI:10.1007/s00381-010-1351-3
3. Appay R, Dehais C, Maurage CA et al. for the POLA Network: CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. Neuro Oncol 21:1519-1528.2019. DOI:10.1093/neuonc/noz124
4. 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
5. 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

6. Balana C, Vaz MA, Sepúlveda JM et al.: A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01) *Neuro-Oncology* 22:1851-1861, 2020. DOI:10.1093/neuonc/noaa107
7. Barbari C, Fontaine T, Parajuli P et al.: Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int. J. Mol. Sci* 21: 5009. 2020. DOI:10.3390/ijms21145009
8. 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* 17:1521-1532, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30313-8
9. Becker Buxton M, Alexander BM, Berry DA, et al.: GBM AGILE: A global, phase II/III adaptive platform trial to evaluate multiple regimens in newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 38:15 suppl2: TPS2579, 2020. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS2579
10. Bell EH, Zhang P, Shaw EG et al.: Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation versus Radiation plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low Grade Glioma. *J Clin Oncol* 38:3407-3417, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.02983
11. 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
12. Blumental D, Gorlia T, Gilbert M et al.: Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-Oncology* 19:1119–1126, 2017. DOI:10.1093/neuonc/nox025
13. Brat DJ, Aldape K, Colman H et al.: cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.*136:805-810, 2018. DOI:10.1007/s00401-018-1913-0
14. Brat DJ, Aldape K, Colman H et al.: cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 139:603-608, 2020. DOI:10.1007/s00401-020-02127-9
15. Buckner JC, Chakravarti A, Curran WJ Jr et al.: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in Low-Grade Glioma. *NEJM* 374:1344-1355, 2016. DOI:10.1056/NEJMc1605897
16. Bunse L, Pusch S, Bunse T et al.: Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate *Nat Med* 24:1192-1203, 2018. DOI:10.1038/s41591-018-0095-6
17. Cahill DP: Extent of Resection of Glioblastoma: A Critical Evaluation in the Molecular Era. *Neurosurg Clin N Am* 32, 23-29. 2021 DOI:10.1016/j.nec.2020.09.006
18. 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
19. 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
20. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al.: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.*22;555:469-474, 2018. DOI:10.1038/nature26000
21. Carles M, Popp I, Starke MM et al.: FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation? *Radiat Oncol* 16:46, 2021. DOI:10.1186/s13014-020-01744-8

22. Chen LH, Pan C, Diplas B et al.: The integrated genomic and epigenomic landscape of brainstem glioma. *Nature Communications* 11:3077, 2020. DOI:10.1038/s41467-020-16682-y
23. 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
24. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR et al.: Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med*; 25(3): 477–486.2019 DOI:10.1038/s41591-018-0337-7
25. Davis FG, Freels S, Grutsch J, et al.: 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
26. Desland FA, Hormigo A: The CNS and the Brain Tumor Microenvironment: Implications for Glioblastoma Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 21:7358, 2020. DOI:10.3390/ijms21197358
27. Di L, Heath RN, Shah AH et al.: Resection versus biopsy in the treatment of multifocal glioblastoma: a weighted survival analysis. *Journal of neuro-oncology* 148, 155-164. 2020 DOI:10.1007/s11060-020-03508-6
28. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW et al.: cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF<sup>V600E</sup> mutation *Acta Neuropathol* 137:683-687, 2019. DOI:10.1007/s00401-019-01987-0
29. Ellison DW, Aldape KD, Capper D et al.: cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors, *Brain Pathology* 30: 863–866, 2020. DOI:10.1111/bpa.12866
30. Feldheim J, Kessler AF, Monoranu CM et al.: Changes of O<sup>6</sup>-Methylguanine DNA Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation in Glioblastoma Relapse—A Meta-Analysis Type Literature Review. *Cancers* 11:1837, 2019. DOI:10.3390/cancers11121837
31. Feldman WB, Clark AJ, Safaee M et al.: Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: distinct outcomes in adults versus children: a systematic review. *J Neurosurg Spine*;19(4):471-6. 2013 DOI:10.3171/2013.6.SPINE12927
32. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA et al.: EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncology* 20: e715-28, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30669-2
33. Friedrich M, Bunse L, Wick W et al.: Perspectives of Immunotherapy in isocitrate dehydrogenase-mutant gliomas. *Curr Opin Oncol* 30: 368-374. 2018. DOI:10.1097/CCO.0000000000000478
34. Fritz L, Dirven L, Reijneveld JC et al.: Advance Care Planning in Glioblastoma Patients. *Cancers* 8:E102, 2016. DOI:10.3390/cancers8110102
35. Gao Y, Weenink B, van den Bent MJ et al.: Expression-based intrinsic glioma subtypes are prognostic in low-grade gliomas of the EORTC22033-26033 clinical trial. *Eu J Cancer* 94:168-178. 2018. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.023
36. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage) , Letzte Aktualisierung: 16.03.2021, Abrufdatum: (28.07.2021)
37. 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

38. 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
39. Goodenberger ML, Jenkins RB: Genetics of adult glioma. *Cancer Genet Cytogenet* 205:613-621, 2012. DOI:10.1016/j.cancergen.2012.10.009
40. Grabowski MM, Sankey EW, Ryan KJ et al.: Immune suppression in gliomas. *J Neurooncol* 151, 3-12, 2021. DOI:10.1007/s11060-020-03483-y
41. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B et al.: Limited role for extended maintenance Temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 88:1422-1430, 2017. DOI:10.1212/WNL.0000000000003809
42. 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
43. Hart MG, Grant GR, Solyom EF, Grant R: Biopsy versus resection for high-grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews 2019, Cd002034, DOI:10.1002/14651858.CD002034.pub2
44. Hasselblatt M, Riesmeier B, Lechtape B et al.: BRAF-KIAA1549 fusion transcripts are less frequent in pilocytic astrocytomas diagnosed in adults. *Neuropathology and Applied Neurobiol* 37: 803-806, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2990.2011.01193.x
45. 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
46. 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* 393:678-688, 2019 DOI:10.1016/S0140-6736(18)31791-4
47. Hong JB, Roh TH, Kang SG et al.: Survival, Prognostic Factors, and Volumetric Analysis of Extent of Resection for Anaplastic Gliomas. *Cancer Res. Treat.* 52, 1041-1049, 2020 DOI:10.4143/crt.2020.057
48. Hussain I, Parker WE, Barzilai O et al.: Surgical Management of Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Neurosurg Clin N Am* 31: 237-249, 2020. DOI:10.1016/j.nec.2019.12.004
49. Indelicato DJ, Ioakeim-Ioannidou M, Bradley JA et al.: Proton Therapy for Pediatric Ependymoma: Mature Results From a Bicentric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 110:815-820, 2021. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.01.027
50. Iorgulescu JB, Gokhale PC, Speranza BC et al.: Concurrent Dexamethasone Limits the Clinical Benefit of Immune Checkpoint Blockade in Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 27:276-287. 2021. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2291
51. Jalali A, Amirian ES, Bainbridge MN et al.: Targeted Sequencing in Chromosome 17q Linkage Region Identifies Familial Glioma Candidates in the Gliogene Consortium Scientific Reports 5: 8278, 2015. DOI:10.1038/srep08278
52. Kavouridis VK, Boaro A, Dorr J, Cho EY, Iorgulescu JB, Reardon DA, Arnaout O, Smith TR. Contemporary assessment of extent of resection in molecularly defined categories of diffuse low-grade glioma: a volumetric analysis. *Journal of Neurosurgery* 10.3171/2019.6.jns19972, 1-11, 2019. DOI:10.3171/2019.6.jns19972
53. 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

54. Krebsstatistik Austria: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/index.htmlweb\\_de/](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/index.htmlweb_de/)
55. Krebsstatistik Schweiz: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs.html>;
56. 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
57. Levin VA, Bidaut L, Hou P et al.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1487-1495, 2011. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061
58. Li L, Wang Y, Li Y, Fang S, Jiang T. Role of molecular biomarkers in glioma resection: a systematic review. *Chinese neurosurgical journal* 6: 18, 2020. DOI:10.1186/s41016-020-00198-x
59. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al.: Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 20:110-9.2019. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30675-2
60. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system, Revised 4th ed. Lyon: IARC:10 - 122, 2016.
61. Louis DN, Giannini C, Capper D et al.: cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for Diffuse Midline Glioma, H3 K27M-mutant and Diffuse Astrocytoma/Anaplastic Astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 135:639-642, 2018. DOI:10.1007/s00401-018-1826-y
62. Louis DN, Wesseling P, Paulus W et al.: cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.*135:481-484, 2018. DOI:10.1007/s00401-018-1808-0
63. Louis DN, Wesseling P, Aldape K et al.: cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 30:844-856, 2020. DOI:10.1111/bpa.12832
64. Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ.: 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
65. 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
66. 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
67. Melin B, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR et al.: Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 49(5):789-794, 2017. DOI:10.1038/ng.3823
68. Mellinghoff I, Ellingson BM, Touat M et al.: Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1 Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol* 38,29: 3398-3406, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.03327
69. Merchant TE, Li C, Xiong X et al.: Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 10:258-266, 2009. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70342-5

70. Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW et al.: Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 73 (3):727-733, 2009. DOI:[10.1016/j.ijrobp.2008.04.060](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.060)
71. Mondal G, Lee JC, Ravindranathan A et al.: Pediatric bithalamic gliomas have a distinct epigenetic signature and frequent EGFR exon 20 insertions resulting in potential sensitivity to targeted kinase inhibition. *Acta Neuropathologica* 139:1071-1088. 2020. DOI:[10.1007/s00401-020-02155-5](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02155-5)
72. Natsume A, Wakabayashi T, Miyakita Y et al.: Phase I study of a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001b in patients with recurrent or progressive IDH1 mutant gliomas. *J Clin Oncol* 37:15\_suppl, 2004, 2019. DOI:[10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.2004](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2004)
73. 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](https://doi.org/10.1093/neuonc/nox029)
74. NCCN Practice Guidelines: Glioma 2021. <https://www.nccn.org/>
75. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL: A Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res* 36: 4985-4996, 2016. DOI:[10.21873/anticancerres.11067](https://doi.org/10.21873/anticancerres.11067)
76. Oehlke O, Mix M, Graf E, et al.: Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer* 16:769, 2019. DOI:[10.1186/s12885-016-2806-z](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2806-z)
77. Okada H, Weller M, Huang R et al.: Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology (iRANO): A Report of the RANO Working Group. *Lancet Oncol.* 16:e534-e542, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00088-1)
78. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG et al.: The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review *Neuro-Oncology* 6:896-913, 2014. DOI:[10.1093/neuonc/nou087](https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087)
79. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ et al.: Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology* 21: 1357-1375, 2019. DOI:[10.1093/neuonc/noz123](https://doi.org/10.1093/neuonc/noz123)
80. Pareja-Peña F, Burgos-Molina AM, Sendra-Portero F et al.: Evidences of the (400 MHz – 3 GHz) radiofrequency electromagnetic field influence on brain tumor induction.. *International Journal of Environmental Health Research* 9;1-10, 2020. DOI:[10.1080/09603123.2020.1738352](https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1738352)
81. 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)
82. Patel SH, Bansal AG, Young EB et al.: Extent of Surgical Resection in Lower-Grade Gliomas: Differential Impact Based on Molecular Subtype. *AJNR Am J Neuroradiol* 40: 1149-1155, 2019. DOI:[10.3174/ajnr.A6102](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6102)
83. 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)
84. Perry JR, Laperriere N, 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/NEJ-Moa1611977](https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1611977)
85. Pica A, Miller R, Villà S et al.: The results of surgery, with or without radiotherapy, for primary spinal myxopapillary ependymoma: a retrospective study from the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1114-1120, 2013. DOI:[10.1016/j.ijrobp.2008.09.034](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.034)



86. 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)
87. Platten M, Bunse L, Wick A et al.: A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 592, 463–468, 2021. [DOI:10.1038/s41586-021-03363-z](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03363-z)
88. Plotkin SR, O'Donnell CC, Curry WT et al.: Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients. *J Neurosurg Spine* 14:543-547, 2011. [DOI:10.3171/2010.11.SPINE10350](https://doi.org/10.3171/2010.11.SPINE10350)
89. Popp I, Bott S, Mix M et al.: Diffusion-weighted MRI and ADC versus FET-PET and GdT1w-MRI for gross tumor volume (GTV) delineation in re-irradiation of recurrent glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology* ;130:121-131. 2019. [DOI:10.1016/j.radonc.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.019)
90. 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)
91. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A et al.: Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma, The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 6:1003-1010, 2020. [DOI:10.1001/jamaoncol.2020.1024](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024)
92. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D et al.: Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol* 136:273-291, 2018. [DOI:10.1007/s00401-018-1837-8](https://doi.org/10.1007/s00401-018-1837-8)
93. 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)
94. 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)
95. 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)
96. Sampson JH, Gunn MG, Fecci PE et al.: Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer*;20(1):12–25.2020 [DOI:10.1038/s41568-019-0224-7](https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7)
97. 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)
98. Schreck K, Grossman S, Pratilas CA: BRAF Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers* 11: 1262, 2019. [DOI:10.3390/cancers11091262](https://doi.org/10.3390/cancers11091262)
99. 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)
100. 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)
101. Shirahata M, Ono T, Stichel D et al.: Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.*136(1):153-166, 2018 [DOI:10.1007/s00401-018-1849-4](https://doi.org/10.1007/s00401-018-1849-4)

102. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9)
103. 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](https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17)
104. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330)
105. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
106. Stupp R, Taillibert S, Kanner A 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* 318:2306-2316, 2017. DOI:[10.1001/jama.2017.18718](https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718)
107. 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](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov326)
108. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7562)
109. Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG et al.: Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution. *J Neurooncol* 102:451-457, 2011. DOI:[10.1007/s11060-010-0344-0](https://doi.org/10.1007/s11060-010-0344-0)
110. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70314-6)
111. Touat M, Li YY, Boynton AN et al.: Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature* 580,517-523, 2020. DOI:[10.1038/s41586-020-2209-9](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2209-9)
112. van den Bent, Afra D, de Witte O et al.: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985-990, 2005. DOI:[10.1016/S0140-6736\(05\)67070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67070-5)
113. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229)
114. 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* 390(10103):1645-1653. 2017 DOI:[10.1016/S0140-6736\(17\)31442-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31442-3). Erratum in: *Lancet*. 390(10103):1644, 2017
115. van den Bent M, Klein M, Smits M et al.: Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a

- randomised controlled phase 2 EORTC trial. *Lancet Oncology* 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30362-0
116. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W et al.: 2<sup>nd</sup> interim analysis and IDH status of the EORTC randomized phase III CATNON trial on adjuvant and concurrent temozolomide in anaplastic astrocytoma. *Lancet Oncology* 22813-823, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00090-5
  117. Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C et al.: Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 573:532, 2019. DOI:10.1038/s41586-019-1564-x
  118. Waitkus M, Diplas BH, Yan H: Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell* 34: p186-195, 2018. DOI:10.1016/j.ccell.2018.04.011
  119. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 5:1725-1723, 1979. DOI:10.1016/0360-3016(79)90553-4
  120. Weber DC, Wang Y, Miller R et al.: Long-term outcome of patients with spinal myxopapillary ependymoma: treatment results from the MD Anderson Cancer Center and institutions from the Rare Cancer Network *Neuro Oncol* 17:588-595, 2015 DOI:10.1093/neuonc/nou293
  121. 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
  122. Weller M, Butowski N, Tran DD et al.: Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII- expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18,1373-1385, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30517-X
  123. Weller M, van den Bent M, Preusser M et al.: EANO Guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews | Clinical Oncology* 2020. DOI:10.1038/s41571-020-00447-z
  124. Wen P, Chang SM, Van den Bent MJ et al.: Response assessment in neuro-oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 35:2439-2449, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7511
  125. Wen P et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology* 22: 1073-1113, 2020. DOI:10.1093/neuonc/noaa106
  126. Werner JM, Weller J, Ceccon G et al.: Diagnosis of Pseudoprogression Following Lomustine-Temozolomide Chemoradiation in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Using FET PET. *Clin Cancer Res* 27:3704-3713, 2021. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0471
  127. 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
  128. 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* 13: 707-715, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70164-X
  129. Wick W, 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
  130. Wick W, Roth P, Hartmann C et al.: Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-Oncology* 18(11), 1529-1537, 2016. DOI:10.1093/neuonc/now133

131. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al.: Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med 377:1954-1963, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1707358
132. 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 Therapie - Protokolle

- [Gliome - medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Gliome - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Gliome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Dr. med. Silvia Hofer**

UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Neurologie  
Rämistr. 100  
CH-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)

**Johannes Hoffmann**

PIUS Hospital Oldenburg  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Georgstr. 12  
26121 Oldenburg  
[johannes.hoffmann@pius-hospital.de](mailto:johannes.hoffmann@pius-hospital.de)

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

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

**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 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Bullinger, Lars	Charité Universitätsmedizin Berlin	<b>Ja</b> Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Hexal, Janssen, Jazz, Pharmaceuticals, Menarini, Novartis, Pfizer	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Abbvie, Amgen, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Daiichi Sankyo, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, Sanofi, Seattle Genetics	<b>Ja</b> Bayer, Jazz Pharmaceuticals	<b>Ja</b> Amgen, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche	<b>Nein</b>
Dierlamm, Judith	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Grosu, Anca-Ligia		<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hau, Peter	Universitätsklinikum Regensburg	<b>Ja</b> Novocure BMS	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novocure BMS Pfizer Roche medac	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Novocure medac	<b>Nein</b>
Hense, Jörg	Universitätsklinikum Essen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hofer, Silvia	Universitätsspital Zürich, Klinik für Neurologie	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hoffmann, Johannes	Pius Hospital Oldenburg Klinik für Hämatologie und Onkologie Universitätsklinik Innere Medizin - Onkologie Universitätsmedizin Oldenburg	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Pflughaupt, Tobias	Luzerner Kantonsspital / LUKS Spitalstrasse 6000 Luzern 16 Schweiz	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Preusser, Matthias	Medizinische Universität Wien	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

Autor*in	Anstellung <sup>1</sup>	Beratung / Gutachten <sup>2</sup>	Aktien / Fonds <sup>3</sup>	Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup>	Honorare <sup>5</sup>	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup>	Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup>	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten <sup>8</sup>
		Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Gerson Lehrman Group (GLG), CMC Contrast, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Roche, BMJ Journals, MedMedia, Astra Zeneca, AbbVie, Lilly, Medahead, Daiichi Sankyo, Sanofi, Merck Sharp & Dome, Tocagen, Ad Astra, Gan & Lee Pharmaceuticals.			Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Gerson Lehrman Group (GLG), CMC Contrast, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Roche, BMJ Journals, MedMedia, Astra Zeneca, AbbVie, Lilly, Medahead, Daiichi Sankyo, Sanofi, Merck Sharp & Dome, Tocagen, Ad Astra, Gan & Lee Pharmaceuticals.			
Proescholdt, Martin	Universitätsklinik Regensburg	<b>Ja</b> NOXXON Data Safety Monitoring Board	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> NovoCure Deutschland Referent	<b>Ja</b> NovoCure Deutschland: Comptune Studie	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Pukrop, Tobias	Universitätsklinikum Regensburg	<b>Ja</b> Roche Pharma AG Bristol-Myers Squibb GmbH & Co Novartis Pharma GmbH Boehringer Ingelheim Pharma MSD Sharp & Dohme GmbH	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Roche Pharma AG Takeda Fa. Daiichi Sankyo GmbH Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	<b>Ja</b> BMS Break B5 Studie	<b>Ja</b> Reisekosten	<b>Nein</b>
Rushing, Elisabeth Jane	Rikshospitalet Oslo Universitätsspital Zürich	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätmedizin Berlin	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

**Legende:**

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte



<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

<sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft