

Gliome im Erwachsenenalter

Leitlinie

ICD-10 C71

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	4
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformationen	4
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	7
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	8
4 Klinisches Bild	8
5 Diagnose	8
5.2 Diagnostik	8
5.2.1 Erstdiagnose	8
5.2.1.1 Bildgebung	8
5.2.1.2 Liquor-Diagnostik	9
5.2.1.3 EEG (Elektroenzephalografie)	9
5.2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung	9
5.2.2 Krankheitsverlauf	9
5.2.2.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)	9
5.2.2.1.1 RANO Kriterien für hochgradige Gliome	10
5.2.2.1.2 RANO Kriterien für niedriggradige Gliome	11
5.3 Klassifikation	11
5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik	11
5.4 Prognostische Faktoren	14
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	14
5.6.1 Karnofsky Performance Score	14
5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test)	14
5.6.3 Neuropsychologische Assessments	15
6 Therapie	15
6.1 Therapiestruktur	15
6.1.1 Erstdiagnose	16
6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO Grad I	16
6.1.1.2 Diffuse Gliome WHO Grad II und III, Typ I-III	16
6.1.1.3 Typ I Gliome: WHO Grad II und III (IDH)	17
6.1.1.3.1 Typ I Gliome: WHO-Grad II, Oligodendrogliome	17
6.1.1.3.2 Typ I Gliome: WHO-Grad III, anaplastische Oligodendrogliome	17
6.1.1.4 Typ II Gliome: WHO Grad II und III (IDH)	18
6.1.1.4.1 Typ II Gliome: WHO Grad II (Astrozytome)	18

6.1.1.4.2	Typ II Gliome: WHO Grad III.....	18
6.1.1.5	Typ III Gliome: WHO Grad II und III (IDH.....	18
6.1.1.5.1	Typ III Gliome: WHO Grad II (Astrozytome)	18
6.1.1.5.2	Typ III Gliome: WHO Grad III (Astrozytome)	18
6.1.1.6	Glioblastom, WHO Grad IV.....	19
6.1.1.6.1	Patienten ≤ 70 Jahre.....	19
6.1.1.6.2	Patienten > 70 Jahre.....	19
6.1.1.7	Gliomatosis cerebri	20
6.1.1.8	Hirnstammgliome	20
6.1.1.9	Ependymome	20
6.2	Rezidivtherapie.....	20
6.3	Therapiemodalitäten.....	21
6.3.1	Operation.....	21
6.3.1.1	Präoperatives Management.....	21
6.3.1.2	Resektion	22
6.3.1.3	Postoperatives Management	22
6.3.2	Strahlentherapie	22
6.3.3	Medikamentöse Tumorthherapie	24
6.3.3.1	Prädiktive Marker	24
6.3.3.1.1	MGMT-(O.....	24
6.3.3.1.2	1p/19q Kodeletion (LOH 1p/19q).....	24
6.3.3.1.3	BRAF-Mutation	24
6.3.3.1.4	IDH-Mutationen.....	24
6.3.3.1.5	EGFR-Alterationen	25
6.3.3.1.6	FGFR-TACC Fusionen	25
6.3.3.2	Substanzen	25
6.3.3.2.1	Bevacizumab	25
6.3.3.2.2	Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU).....	25
6.3.3.2.3	Procarbazin	26
6.3.3.2.4	Temozolomid (TMZ).....	26
6.3.3.2.5	Vincristin.....	26
6.3.3.3	Supportive Therapie	26
6.3.3.3.1	Steroide	26
6.3.3.3.2	Antiepileptika.....	27
6.3.3.3.3	Antikoagulation.....	27
6.3.4	Tumor Treating Fields	27
7	Rehabilitation.....	28
8	Nachsorge.....	28
9	Literatur	29

11 Therapieprotokolle	34
12 Studienergebnisse.....	34
13 Zulassungsstatus	34
15 Anschriften der Autoren.....	34
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	36

Gliome im Erwachsenenalter

ICD-10 C71

Stand: August 2017

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

1 Zusammenfassung

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

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Als primäre Hirntumoren werden Neoplasien bezeichnet, die von Zellen des Gehirns oder der Meningen ausgehen, im Unterschied zu sekundären Hirntumoren wie Hirnmetastasen oder malignen Lymphome (PCSNL), deren Ursprung außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegt. Letztere werden in separaten DGHO- Leitlinien beschrieben, siehe [Onkopedia](#). Gliome sind mit ca. 50% die häufigsten primären Hirntumoren beim Erwachsenen. Sie werden in der neuen WHO Klassifikation 2016 histomorphologisch und molekulargenetisch definiert, und in WHO-Grad I bis IV eingeteilt [31, 32].

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

Diffus ins normale Hirngewebe infiltrierenden WHO-Grad II bis III Gliome werden biologisch und prognostisch durch das Vorhandensein oder Fehlen von somatischen Mutationen in den IDH1 oder seltener IDH2 Genen, sowie durch das Vorhandensein oder Fehlen einer LOH 1p/19q in drei Typen eingeteilt, siehe Kapitel [5. 3. 1](#).

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

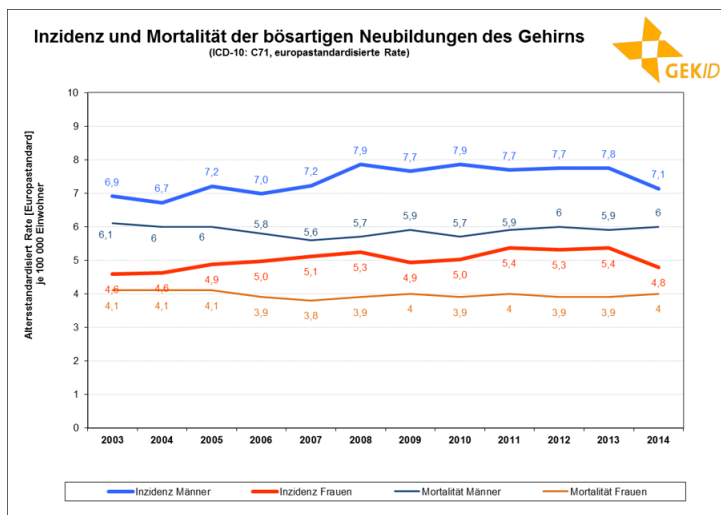
Die WHO-Gradierung (I-IV) wird bei jedem histopathologischen Befund angegeben, tritt aber in der prognostischen Bedeutung gegenüber den molekularen Markern in den Hintergrund. Die integrierte Diagnostik (Histo-Morphologie und molekulare Marker) eignet sich für den klinischen Alltag zur Prognoseeinschätzung,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

2.2 Epidemiologie

In der Routineauswertung der Krebsregister werden die Daten zu den bösartigen Tumoren des Gehirns (ICD-10: C71) üblicherweise zusammen mit denen der bösartigen Neubildungen der Hirnhäute (ICD-10: C70) und denen der bösartigen Neubildungen des Zentralen Nervensystems (ICD-10: C72) publiziert. Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.200 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [13]. In Österreich und der Schweiz liegt die Zahl der Neuerkrankungen etwas über 400 [18, 26, 27]. Diese Gruppe (ICD-10: C70-C72) liegt damit bei Frauen an 16. Stelle, bei Männern an 15. Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Etwa 95% der Fälle sind dabei bösartige Tumoren des Gehirns. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtgruppe (C70-C72) wird mit 19% (Männer) bzw. 21% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 21% (Männer) bzw. 22% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 15% (Männer) bzw. 19% (Frauen) [13].

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

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

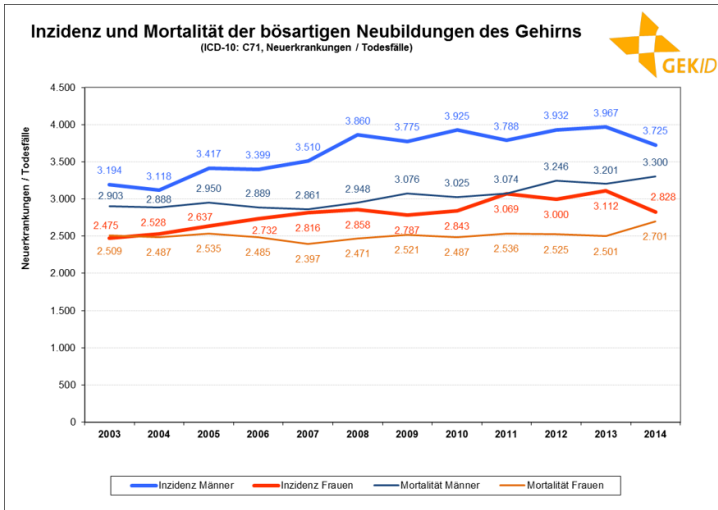


Legende:

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

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

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

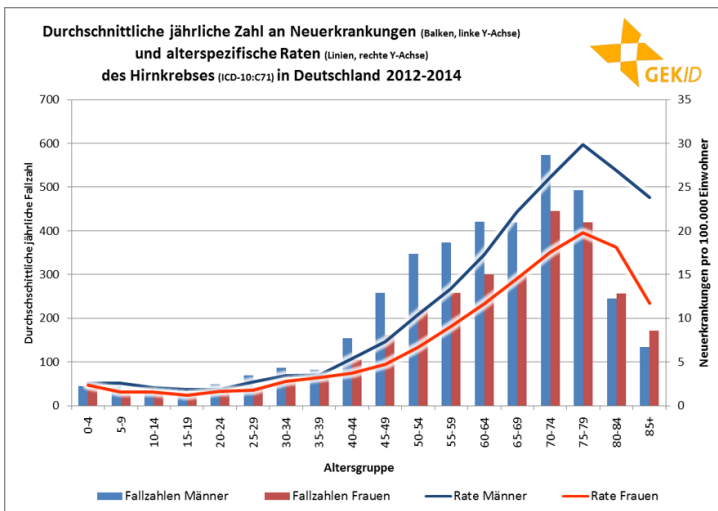


Legende:

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

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

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



Legende:

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

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

2.3 Pathogenese

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

Physiologisch katalysieren IDH-Enzyme Isocitrat zu α -Ketoglutarat (α -KG). Das tumorigene Potential bei mutiertem *IDH* wird assoziiert mit einem metabolischen Shift in den Gliomzellen, wobei α -KG in 2-Hydroxyglutarat (2-HG) umgewandelt wird, welches als Onkometabolit wirkt und unter anderem eine genomweite Histon- und DNS-Methylierung in Gang setzen kann [42]. Des Weiteren soll 2-HG indirekt über HIF (Hypoxia-Inducible Factor) eine Proliferation von Astrozyten bewirken.

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

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

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

2.4 Risikofaktoren

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

- Definierte genetische Krankheitsbilder (< 5%):
 - Neurofibromatose Typ 1: Risiko für pilozytische Astrozytome und Gliome im Bereich des Nervus opticus; seltener für hochmaligne Gliome oder maligne periphere Nervenscheidentumoren
 - Neurofibromatose Typ 2: Risiko für Akustikusneurinome, andere Schwannome, Meningeome, Ependymome, seltener Astrozytome
 - Tuberöse Sklerose: Risiko für subependymale Riesenzell-Astrozytome, Hamartome
 - Lynch- und Li-Fraumeni Syndrom: Risiko für Glioblastome und anderen Gliome
 - Melanoma-Neural System Tumor Syndrom und Ollier/Maffucci Syndrom: Risiko für Gliome
 - Turcot Syndrom: Zusammentreffen von Tumoren des GI-Trakts und des ZNS
- Familiäre Cluster (etwa 5-10%):
 - Verwandte ersten Grades von Patienten mit Gliomen haben ein zweifach erhöhtes Risiko für Hirntumoren, v.a. wenn der betroffene Indexpatient in jungem Alter erkrankt ist [17]. Linkage Studien in familiären Clustern haben bisher keine definierbaren Risikovarianten finden können [44, 45]

- Ionisierende Strahlen:
 - nach therapeutischer Bestrahlung; Gliome und Meningeome können bereits 7-9 Jahre nach einer Bestrahlung auftreten [43]. Das Risiko scheint für Kinder besonders hoch zu sein.
- Mobile Telefone:
 - Ob mobile Telefone ein Risiko für die Gliom-Entwicklung darstellen, ist nicht eindeutig belegt [4]. Die IARC (International Agency for Research on Cancer) hat 2011 Radiofrequenz-Felder als möglicherweise karzinogen definiert [2].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt bei Gliomen keine anerkannten Vorbeugungs- oder Früherkennungsmaßnahmen.

4 Klinisches Bild

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Bildgebung

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

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

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

Untersuchung	Empfehlung
Staging	Staginguntersuchung mit der Frage nach Tumormanifestationen des Glioms außerhalb des ZNS gehört nicht zur Standardabklärung

Legende:

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

5.2.1.2 Liquor-Diagnostik

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

5.2.1.3 EEG (Elektroenzephalografie)

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

5.2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung

Eine neuropsychologische Untersuchung sollte früh in die Diagnostik integriert werden. Sie dient später als Ausgangsbefund für weitere Verlaufsuntersuchungen, für Wiedereingliederungs-Beurteilungen in den Arbeitsprozess und für die Fahreignung. Sie sollte bei Patienten fokussiert auf deren Bedürfnisse angeboten werden. Die klinisch-neuropsychologische Diagnostik ist eine umfassende qualitative und quantitative Prüfung und Beurteilung verschiedener kognitiver Funktionsbereiche (u.a. Wahrnehmung, Konzentration/Aufmerksamkeit, Lernen/Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Visuokonstruktion, Sprache) sowie eine Beschreibung von Verhalten und Affekt. Als Instrumentarium steht ein Inventar standardisierter neuropsychologischer Testverfahren zur Verfügung.

5.2.2 Krankheitsverlauf

5.2.2.1 RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)

Seit den 1990er Jahren gehört sowohl der klinisch-neurologische Status als auch der Steroidbedarf mit zur radiologischen Beurteilung des Remissionsstatus bei Gliomen [34, 79]. Der NANO Scale (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) erlaubt ein einfaches klinisches Assessment [39, 71].

Die RANO Working Group adaptiert laufend radiologische Kriterien, um Therapieeffekte bei verschiedenen Tumoren im Gehirn zu messen und unter Studienbedingungen vergleichbar zu machen. Die Gruppe setzt sich aus Mitgliedern der wichtigsten Neuro-Onkologie Organisationen und Brain Tumor Cooperative Groups in den USA und Europa zusammen [79]. Seit der Einführung der kombinierten Radiochemotherapie als Standard für neudiagnostizierte Glioblastome und mit dem Einsatz von antiangiogenen Substanzen sind Begriffe wie „Pseudoprogression“, respektive „Pseudoresponse“, entstanden. Diese spiegeln therapiebedingte und nicht tumorbedingte Kontrastmittelaufnahme oder -abnahme wider, welche eine entsprechende Definition notwendig machen.

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

5.2.2.1.1 RANO Kriterien für hochgradige Gliome

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

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

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

Legende:

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

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

- weniger als 12 Wochen nach RT/CT:
 - neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfeldes oder erneute histologische Sicherung
 - Pseudoprogressionen kommen in 20-30% nach RT/CT vor, meist innerhalb von 12 Wochen. Patienten sollten in dieser Zeit nicht als Rezidiv behandelt oder in Rezidivstudien eingeschlossen werden, solange eine echte Progression nach obigen Kriterien nicht nachgewiesen ist.
- mehr als 12 Wochen nach RT/CT:
 - neue Kontrastmittelaufnahme außerhalb des Bestrahlungsfeldes, unabhängig vom Steroidbedarf
 - Zunahme der Summe senkrecht aufeinander stehender Diameter um ≥25% zwischen einem ersten Bild nach Strahlentherapie (RT) und einem weiteren Bild ≥12 Wochen nach RT bei stabilem oder steigendem Steroidbedarf
 - klinische Verschlechterung, unabhängig von Medikamenten oder Komorbiditäten; dieses Kriterium reicht nicht für den Beginn einer Rezidivbehandlung oder den Einschluss in eine Rezidivstudie.
 - Bei Patienten unter antiangiogener Therapie wird eine signifikante Vergrößerung des T2/FLAIR-Areals als Progression bezeichnet, wenn der Patient dabei einen stabilen oder vermehrten Steroidbedarf hat und keine Folgen von Komorbiditäten, z. B.

Anfälle, vermutet werden. Hinweise für einen Masseneffekt wie z.B. Aufhebung von Sulci, Ventrikelkompression, Verdickung des Corpus callosum und Infiltration des Kortex sowie Läsionen außerhalb der RT-Feldes sprechen für einen echten Tumorprogress. Im Zweifelsfall sind Verlaufsaufnahmen notwendig.

Definition einer Remission (CR, PR):

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

5.2.2.1.2 RANO Kriterien für niedriggradige Gliome

Niedriggradige Gliome stellen sich in den bildgebenden Verfahren als mehr oder weniger umschriebene fokale Signal- (MRT) oder Dichte- (CT) Änderung dar, meist ohne (in ca. 20% der Fälle in der MRT auch mit) Kontrastmittelaufnahme. Ein perifokales Ödem ist selten exakt abgrenzbar.

Tabelle 3: RANO-Kriterien für niedriggradige Gliome [79]

Kriterium	CR ¹	PR ¹	MR ¹	SD ¹	PD ¹
MRT ² T2 FLAIR ³	nicht nachweisbar	$\geq 50\% \downarrow$	25 - 50% \downarrow	$<25\% \downarrow$ - $<25\% \uparrow$	$\geq 25\% \uparrow$
Neue Läsionen	nein	nein	nein	nein	nachweisbar
Kortikosteroide	keine	stabil oder \downarrow	stabil oder \downarrow	stabil oder \downarrow	n. z. ⁴
Klinischer Status	stabil oder \uparrow	stabil oder \uparrow	stabil oder \uparrow	stabil oder \uparrow	Verschlechterung
erforderlich für Ansprechen	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens ein Kriterium

Legende:

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

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie und molekularpathologische Diagnostik

Gliome werden in der WHO Klassifikation 2016 histomorphologisch und molekulargenetisch definiert und in WHO-Grad I bis IV eingeteilt [31, 32], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: WHO Klassifikation 2016 Gliome [31, 32]

Tumorentität/Variante	WHO Grad
Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren	
Diffuses Astrozytom, IDH mutiert	II
Gemistozytisches Astrozytom, IDH mutiert	II
Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp	II
Diffuses Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified (NOS))	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp	III
Anaplastisches Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
Glioblastom, IDH Wildtyp	IV
Riesenzell-Glioblastom	IV
Gliosarkom	IV
Epitheloides Glioblastom	IV

Tumorentität/Variante	WHO Grad
Glioblastom, IDH Mutation Glioblastom, nicht weiter spezifiziert (NOS) Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M mutiert Oligodendrogliom, IDH Mutation und 1p/19q kodeletiert Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS) Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH mutiert und 1p/19q-kodeletiert Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS) Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS) Anaplastisches Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	IV IV IV II II III III II III
Andere astrozytische Tumoren Pilozytisches Astrozytom Piloxyoides Astrozytom Subependymales Riesenzell-Astrozytom Pleomorphes Xanthoastrozytom Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	I II I II III
Ependymale Tumore Subependymom Myxopapilläres Ependymom Ependymom Papilläres Ependymom Klarzelliges Ependymom Tanzytisches Ependymom Ependymom, C11orf95-RELA Fusion positiv Anaplastisches Ependymom	I I II II II II II oder III III
Andere Gliome Chordoides Gliom des dritten Ventrikels	II

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

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

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

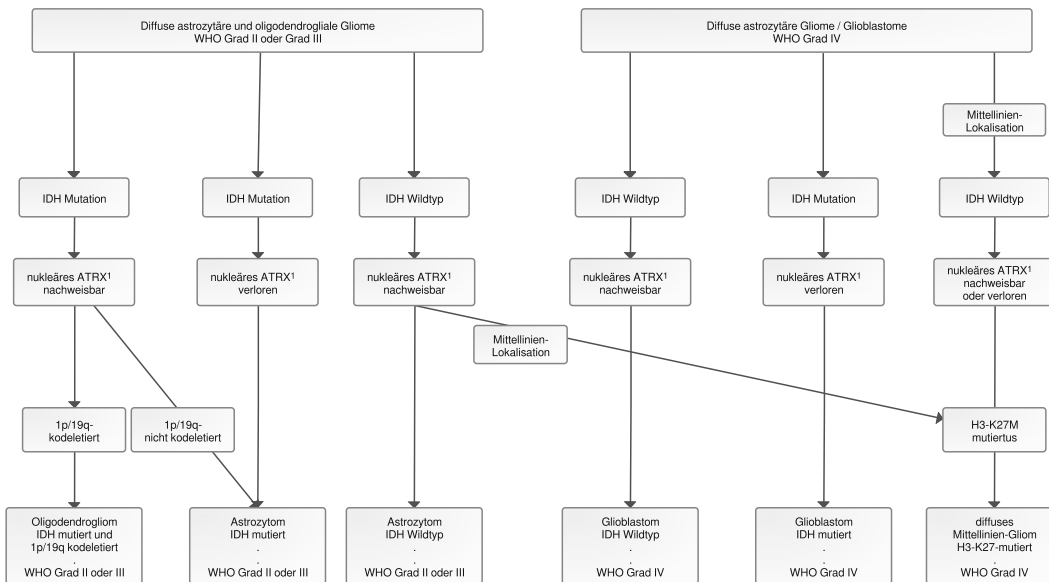
WHO-Grad IV Glioblastome (GBM) sind hauptsächlich IDH_{wt} und nur in wenigen Fällen (<10%) IDH_{mut}. Letztere werden als sekundäre GBM bezeichnet, die aus niedriggradigen Gliomen hervorgegangen sind. Alterationen im *EGFR*-Gen (meist Amplifikationen) finden sich in ca. 50% der primären GBM.

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

Die WHO-Klassifikation 2016 [31, 32] integriert molekulare Marker zu den histomorphologischen Befunden, siehe [Tabelle 4](#). Die dazu benötigten Marker können routinemäßig an Formalinfixiertem Gewebe mit weitverbreiteten diagnostischen Techniken bestimmt werden. Dazu gehö-

ren immunhistochemische Färbungen (z.B. für *IDH*- und *H3-K27M* Mutationsstatus), FISH (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung, z.B. für LOH 1p/19q), und DNA Sequenzierung (z.B. zur Erfassung von immunhistochemisch nicht detektierbaren *IDH*-Mutationen). Die erweiterte Klassifikation diffuser Gliome der WHO Grade II-IV unter Einbeziehung molekularer Marker ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Integrierte histologische und molekulare Klassifikation der Gliome WHO Grad II - IV
[31, 32, 52]



Legende:

¹ Der Nachweis von Mutationen im Telomer-Protein ATRX bzw. dessen nukleäre Expression ermöglichen eine weitere Differenzierung innerhalb der Gliome Grad II oder III mit IDH Mutationen. Die ATRX-Analyse ist nicht Bestandteil der aktuellen WHO Klassifikation.

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

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

- diffuses Mittellinien-Gliom mit *H3-K27M* Mutation: Das diffuse Mittellinien-Gliom mit einer somatischen Histon *H3-K27M* Mutation kommt am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen vor und ist in Mittellinienstrukturen wie Hirnstamm, Thalamus oder Myelon lokalisiert. Das klinische Verhalten ist aggressiv und entspricht biologisch einem WHO-Grad IV Gliom [58]
- anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO Grad III)
- *RELA*-Fusion positives Ependymom: *RELA*-Fusion positive Ependymome sind die häufigsten supratentoriellen Ependymome bei Kindern und gehen mit schlechtem Verlauf einher, unabhängig vom WHO Grad.
- Epithelioides GBM: kommt bei jungen Erwachsenen vor und weist, wie das anaplastische pleomorphe Astro- oder das Xanthoastrozytom, häufig eine *BRAF-V600E* Punktmutation auf.

In der Praxis soll das „integrated diagnosis“-Konzept der WHO umgesetzt werden [31, 32]:

- Top Level: integrierte Diagnose mit Informationen von Level 1-3
- Level 1 histologischer Tumortyp

- Level 2 histologischer WHO-Grad
- Level 3 molekulare Information

Trotz zunehmend genauerer molekularer Einteilung, verbleibt immer noch ein Rest an unklassifizierbaren Gliomen (not otherwise specified, NOS), die histomorphologisch beschrieben werden müssen [36]. Der Begriff NOS wird auch dann verwendet, wenn notwendige Untersuchungsmethoden nicht zur Verfügung stehen.

5.4 Prognostische Faktoren

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

Tabelle 5: Prognose bei Gliomen [65, 66, 74]

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

Legende:

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

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

5.6.1 Karnofsky Performance Score

Zur Erfassung des funktionellen Zustands eines Patienten wird der Karnofsky Performance Score (KPS) empfohlen [47], <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/allgemeinzustand>. Zu beachten gilt, dass bei Patienten mit einem Handicap, wie z. B. einer Halbseitenlähmung bei voller Berufstätigkeit, ein nicht zu tiefer KPS zuzuordnen. Die NANO-Skala (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) fasst die häufigsten Symptomgruppen zusammen [39], siehe auch Kapitel 5. 2. 2. 1.

5.6.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA Test)

Der MoCA-Test wurde entwickelt als ein zeitlich limitiertes Screening-Instrument für leichte kognitive Einbußen (www.mocatest.org/pdf_files/test/MOCA-Test-German2.pdf). Alternativ wird die Mini-Mental State Examination eingesetzt, siehe [Wissensdatenbank](#). Beide Tests berücksichtigen folgende kognitive Bereiche: Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung. Die Durchführung dauert ungefähr 10 Minuten. Das höchstmögliche Auswertungsergebnis beträgt 30 Punkte.

gebnis sind 30 Punkte, ein Ergebnis von 26 oder mehr Punkten wird als normal betrachtet, www.mocatest.org/pdf_files/test/MOCA-Test-German2.pdf

5.6.3 Neuropsychologische Assessments

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

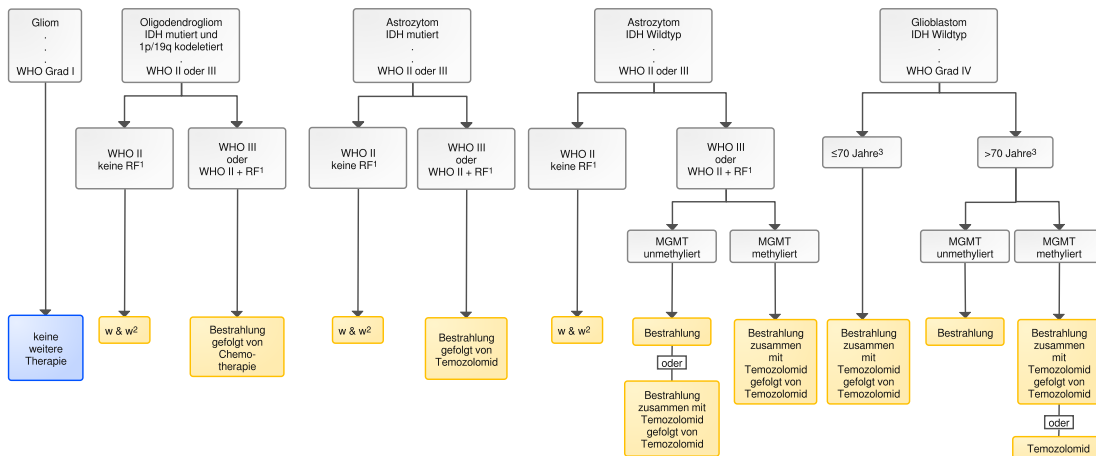
- Aufmerksamkeit
 - diverse Untertests aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung/TAP 2.3, z.B. Alertness, Go-No/Go, geteilte Aufmerksamkeit
- Visuokonstruktion
 - Rey Complex Figure Test /RCFT
- Gedächtnis
 - Verbale und visuelle Merkspanne aus dem Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung/WMS-R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

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Bei allen Therapieentscheidungen sind Risiken und Nutzen für den Patienten abzuwägen. Insbesondere Alter, Allgemein- und neurologischer Zustand sind in das Konzept miteinzubeziehen. Zu den Grundpfeilern der Gliomtherapie gehört die größtmögliche, jedoch funktionell nicht einschränkende Resektion, die im Falle von WHO-Grad I Gliomen kurativ sein kann. Für diffuse WHO Grad II bis IV Gliome ist eine makroskopisch vollständige Resektion oft möglich, durch den diffus infiltrierenden Charakter der Krankheit handelt es sich aber in der Regel nicht um eine kurative Resektion. Bei Gliomen ist das Ausmaß der Resektion ein prognosebestimmender Faktor. Die postoperative Strahlentherapie (RT) verbessert die Überlebenszeit, der Zeitpunkt der RT kann je nach Risikofaktoren und WHO-Grad variieren. Der dritte Therapiepfeiler ist die medikamentöse Tumorthherapie. Prädiktive Marker sind LOH1p/1iq-Status und MGMT-Promoter-Methylierung. Der Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

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



Legende:

¹RF – Risikofaktoren;

² w&w – watch & wait (aktive Überwachung)

³ die kalendarische Altersangabe basiert auf Einschlusskriterien klinischer Studien. Sie dient der Orientierung, entscheidend sind biologisches Alter und Komorbidität.

Therapieempfehlungen auch zu seltenen Subgruppen der neuen WHO Klassifikation finden sich in den aktuellen Empfehlungen der European Association for Neuro-Oncology (EANO) [78].

6.1.1 Erstdiagnose

6.1.1.1 Pilozytische Astrozytome WHO Grad I

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

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

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

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden, siehe auch Kapitel 5. 2. 2. 1. Obligate molekulare Marker zur weiteren Therapieplanung sind *IDH* mittels Immunhistochemie (*IDH1 R132H*), bei Negativität gefolgt von einer *IDH1/2*-Sequenzierung), und *LOH 1p/19q* Bestimmung bei *IDH_{mut}* mit FISH oder PCR.

Eine postoperative Nachbehandlung bei WHO-Grad II Gliomen wird bei folgenden Risikofaktoren (RF) empfohlen [40, 50]:

- Alter >40 Jahre
- neurologische Ausfälle

- unkontrollierbare Anfälle
- Tumorgröße > 6 cm oder Überschreiten der Mittellinie
- subtotale Resektion.

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

6.1.1.3 Typ I Gliome: WHO Grad II und III (IDH_{mut} und LOH 1p/19q, Oligodendrogliome)

6.1.1.3.1 Typ I Gliome: WHO-Grad II, Oligodendrogliome

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Nach „integrated diagnosis“ (siehe Kapitel [5.3.1.](#)) ist eine Strahlentherapie indiziert (siehe Kapitel [6.3.2.](#)). Bei Vorhandensein von Risikofaktoren führt eine Chemotherapie mit dem PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin)-Schema über 4-6 Zyklen im Anschluss an die Strahlentherapie (54 Gy) zur einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie (Hazard Ratio 0,59; Median 5,5 Jahre), siehe Anhang Gliome Studienergebnisse. Ob mit Temozolomid nach Strahlentherapie ein ähnlicher Überlebensvorteil erreicht werden kann, ist spekulativ. Präliminäre Daten der EORTC 22033-26033 Studie zeigen eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit unter Strahlentherapie gegenüber Temozolomid [3].

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

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie durchgeführt werden. Nach „integrated diagnosis“ (siehe Kapitel [5.3.1.](#)) ist eine Strahlentherapie indiziert (siehe Kapitel [6.3.2.](#)). Die kombinierte Chemotherapie mit dem PCV-Schema über 4-6 Zyklen vor bzw. nach Strahlentherapie führt zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Strahlentherapie mit 60 Gy (Hazard Ratio 0,59; Median 7,4 Jahre) [6, 72]. In einer Substudie der EORTC 26951 war ein methylierter MGMT-Status prädiktiv für die PCV-Therapie. Die laufende randomisierte CODEL-Studie (NCT00887146) vergleicht Strahlentherapie gefolgt von additiver PCV- oder TMZ-Behandlung für WHO II und III Oligodendrogliome. Resultate dieser Studie werden in den nächsten Jahren erwartet. Bis zu diesem Zeitpunkt kann TMZ in begründeten Einzelfällen nicht-evidenzbasiert anstelle des toxischeren PCV-Schema verwendet werden.

Die Reihenfolge von Strahlentherapie und Chemotherapie wird durch die erwähnten Studien (RTOG 9402 bzw. EORTC 26951) nicht geklärt. In RTOG 9402 wird PCV-Schema (4 Zyklen) vor der Strahlentherapie, in der EORTC Studie bis zu 6 Zyklen PCV nach der Strahlentherapie eingesetzt.

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

6.1.1.4.1 Typ II Gliome: WHO Grad II (Astrozytome)

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

6.1.1.4.2 Typ II Gliome: WHO Grad III

Therapie der Wahl ist die Resektion, bei Inoperabilität soll nach Möglichkeit eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“ durchgeführt werden, siehe Kapitel 5.3.1. In der CATNON-Studie bei den nicht-oligodendroglialen Gliomen führt die Strahlentherapie mit 59,4 Gy gefolgt von Temozolomid über 12 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Strahlentherapie [HR 0,57; 5 Jahres-Überlebensrate 56 vs 44%] [73], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Die Rolle einer konkometierenden Chemostrahlentherapie ist noch nicht geklärt.

Postoperativ kann gemäß den älteren, 2009 publizierten Daten der NOA-04 Studie bei WHO-Grad III Gliomen eine Chemotherapie mit TMZ über 8 Zyklen, PCV über 4 Zyklen oder Strahlentherapie als erste postoperative Modalität eingesetzt werden [81]. Die bisher vorliegenden Daten zur Gesamtüberlebenszeit deuten an, dass „Strahlentherapie gefolgt von Chemotherapie“ die Gesamtüberlebenszeit gegenüber einer Monotherapie weiter verbessert.

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

6.1.1.5.1 Typ III Gliome: WHO Grad II (Astrozytome)

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

6.1.1.5.2 Typ III Gliome: WHO Grad III (Astrozytome)

IDH_{wt} diffuse Astrozytome verhalten sich biologisch wie Glioblastome oder Glioblastom-Varianten und werden entsprechend behandelt, siehe Kapitel 6.1.1.6. Eine alleinige postoperative RT (60Gy) ist bei nicht-methyliertem MGMT-Status in begründeten Einzelfällen möglich (NOA-04).

6.1.1.6 Glioblastom, WHO Grad IV

6.1.1.6.1 Patienten ≤70 Jahre

Bei Patienten bis zum 70. Lebensjahr mit einem Karnofsky Performance Score $\geq 60\%$ wird zunächst die größtmögliche Resektion des im MRT Kontrastmittel-aufnehmenden Tumors durchgeführt. Bei Inoperabilität erfolgt eine diagnostische Biopsie mit „integrated diagnosis“. Darauf folgt die kombinierte Strahlenchemotherapie mit begleitendem Temozolomid, gefolgt von weiterführender Chemotherapie mit Temozolomid über 6 Zyklen [64]. Der konkurrenzfähige Teil umfasst die Strahlentherapie mit 60 Gy (33x2 Gy) und parallel dazu Temozolomid, siehe Anhang Medikamentöse Tumortherapie Protokolle. In der EORTC 22981-26981 Studie führte die Strahlenchemotherapie gegenüber der Strahlentherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 2,3 Monate). Die Toxizität betrifft vor allem das hämatopoetische System. Eine zusätzliche Behandlung mit Tumortherapiefeldern (Optune®) führt nach der EF 14-Studie bei ITT Population zu einem verlängertem progressionsfreien (Hazard Ratio 0,62; Median 3,1 Monate) und Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,74; Median 3 Monate) und kann daher unabhängig vom MGMT Promoter-Methylierungsstatus erwogen werden [66].

Eine Intensivierung oder Verlängerung von Temozolomid führt nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse [14], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). In zwei randomisierten Phase-III-Studien verlängert Bevacizumab zusätzlich zur Radiochemotherapie zwar das progressionsfreie Überleben und die Steroid-freie Zeit, aber nicht die Gesamtüberlebenszeit [8, 15], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Die Nebenwirkungsrate war unter Bevacizumab erhöht, einschließlich Verschlechterung von kognitiven Funktionen in der amerikanischen Studie [15].

6.1.1.6.2 Patienten >70 Jahre

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

MGMT-Promoter Status methyliert

Die kombinierte Strahlenchemotherapie, bestehend aus akzelerierter Bestrahlung (40 Gy über 15 Fraktionen) mit begleitendem und adjuvantischem Temozolomid, führt bei Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,67; Median 1,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,50; Median 1,4 Monate) [48, 49], siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#).

Alternative bei Kontraindikationen gegen die Strahlenchemotherapie kann die alleinige Chemotherapie bei methyliertem MGMT-Promoter-Status mit Temozolomid 5/28 über 6 Zyklen [35] oder Temozolomid „one week on, one week off“ über 6 Monate [80] sein. Die Strahlentherapie bleibt eine Option bei Rezidiv/Progress.

MGMT-Promoter Status unmethyliert

Bei diesen Patienten wird die alleinige Strahlentherapie hypofraktioniert mit 34 Gy mit 3,4 Gy Einzeldosen über 2 Wochen oder in Standard-Fraktionen mit 60 Gy und mit 2 Gy Einzeldosen über 6 Wochen empfohlen [35, 53, 80].

6.1.1.7 Gliomatosis cerebri

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

Die Therapie richtet sich nach der „integrated diagnosis“. Aufgrund der Ausdehnung der Erkrankung sind Resektion und Strahlentherapie meist nicht möglich. Eine primäre Systemtherapie ist indiziert, erste Wahl ist Temozolomid 5/28, bis zu 12 Zyklen. Ein experimenteller Ansatz prüft das Therapieansprechen mittels eines Aminosäuren-PET zum Zeitpunkt Baseline und nach 3 Monaten [55]. Falls doch eine Strahlentherapie mit großen Zielvolumina durchgeführt werden muss, werden niedrigere Einzeldosen, z.B. 1,8 Gy, mit einer Gesamtdosis bis 50,4–54 Gy, und eventuell ein kleinvolumiger Boost bis 60 Gy empfohlen.

6.1.1.8 Hirnstammgliome

Diffuse Mittelliniengliome bzw. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) kommen vor allem bei Kindern vor. Sie sind häufig H3K27M mutiert und entsprechen einem WHO Grad IV mit schlechter Prognose. Weniger als 10% der Kinder überleben ein Jahr. Bei Kindern und Erwachsenen sollte die histologische Diagnose, wenn möglich, durch Biopsie gesichert werden. Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist unter intraoperativem Monitoring eine weitgehende Tumorsektion möglich. Bei diffusen Astrozytomen des Hirnstamms oder des Rückenmarks WHO-Grad II ist unabhängig vom Ausmaß der Resektion eine Strahlentherapie mit 45–54 Gy bei Einzeldosen von 1,8 Gy indiziert, um lokale Progression und neurologische Beeinträchtigung zu verzögern [38, 54]. Die Indikation zur Chemotherapie kann auf individueller Basis nach WHO-Grad gemäß den Kriterien für supratentorielle Gliome gestellt werden.

6.1.1.9 Ependymome

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

6.2 Rezidivtherapie

Für die Therapie von rezidierten Gliomen gibt es derzeit keinen Standard. Vor Einleitung einer Rezidivtherapie muss radiologisch eine Pseudoprogression ausgeschlossen werden, siehe Kapitel 5. 2. 1. Bei unklarem MRT-Befund können ggfs. innovative diagnostische Verfahren wie die Aminosäuren-PET zum Einsatz kommen [20].

Einzelne Patienten profitieren von wiederholten chirurgischen Eingriffen. Das Konzept repetitiver Eingriffe bei niedriggradigen Gliomen wird im Abschnitt 6. 3. 1. 2. beschrieben. Eine Rezidiv-Resektion bei hochgradigen Gliomen war in einer Studie dann besonders erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [67].

Eine erneute Bestrahlung sollte abhängig vom zeitlichen Abstand, der Dosis der Vorbestrahlung sowie dem aktuellen Strahlenvolumen diskutiert werden. Besonders relevant ist, ob sich das Rezidiv im oder außerhalb des alten Zielvolumens befindet [41].

Bei WHO-Grad III Gliomen mit alleiniger RT als Erstlinientherapie ist für das Rezidiv die Wirksamkeit einer Systemtherapie belegt. Etwa gleichwertig dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie und Temozolomid sein. Eine Reexposition mit Temozolomid hängt vom zeitlichen Abstand zur Vortherapie ab. Sie hat vermutlich mehr Erfolg, wenn dieser mehr als ein Jahr beträgt und wenn gleichzeitig ein methylierter MGMT-Promoter Status vorliegt [77]. Im Allgemeinen ist der Benefit einer Zweitlinien-Chemotherapie weniger ausgeprägt als der einer Erstlinientherapie.

In Ländern, wo eine Zulassung für Bevacizumab besteht, ist dieser antiangiogenetische Antikörper eine rasch wirksame Option bei symptomatischen Patienten, allerdings ohne nachgewiesenem Überlebensvorteil in einer randomisierten Phase III Studie, siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Wenig effektive Substanzen im Rezidiv sind Paclitaxel, Irinotecan, Carboplatin oder die Kombination Etoposid mit einem Platinderivatn.

Bisher galt die Annahme, dass gliale Tumorantigene nicht durch das periphere Immunsystem erkannt werden, bis die Gliome größer geworden sind und eine inflammatorische Reaktion auslösen, welche die komplexe Bluthirnschranke durchgängig macht. Es gibt aber inzwischen Hinweise, dass Immunzellen durch weniger komplexe Barrieren, wie z.B. die Blut-Liquor Schranke via dem Plexus choroideus in ZNS- Kompartimente eindringen können ohne die Notwendigkeit eines inflammatorischen Zustands. Der Plexus choroideus könnte u.a. eine selektive Rolle beim Transfer von Immunzellen spielen [61]. Zu beachten sind ferner diverse, durch Gliome selbst vermittelte immunosuppressive Mechanismen. Trotz der erwähnten Hindernisse steckt viel Hoffnung in verschiedenen immuntherapeutischen Ansätzen. In einer ersten randomisierten Studie führte Nivolumab gegenüber Bevacizumab nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, siehe [Anhang Gliome Studienergebnisse](#). Studien zur Ersttherapie in Ergänzung zur Standardtherapie bei GBM sind an verschiedenen Zentren zum Einschluss von Patienten offen. Aktive Impfstudien gegen spezifische Tumorantigene sind ebenfalls bei Gliomen in klinischer Prüfung.

6.3 Therapiemodalitäten

6.3.1 Operation

6.3.1.1 Präoperatives Management

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

6.3.1.2 Resektion

Die Resektion von Gliomen hat verschiedene Ziele: Sicherung der Diagnose inklusive der Durchführung von Biomarker-Analysen, Reduzierung des Masseneffektes mit Reduktion der Symptomlast, und Verlängerung der Überlebenszeit. Verschiedene Serien und wenige randomisierte Studie haben einen Vorteil bei makroskopisch vollständiger Resektion belegen können, dies sowohl bei niedrig- als auch bei hochgradigen Gliomen [7, 24, 28, 30, 62, 82].

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

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

Bei niedriggradigen Gliomen ist eine Reorganisation neurologischer Funktionen möglich, was zum Konzept repetitiver Eingriffe geführt hat unter dem Begriff: „surgery-induced plasticity for low grade glioma“ [10]. Dieses Konzept ist kein Therapiestandard.

Bei hochgradigen Gliomen, insbesondere beim Glioblastom, führt die alleinige Resektion ohne weitere Nachbehandlung zu einer mittleren Überlebenszeit von lediglich 3-6 Monaten [9]. Ist eine Resektion aus funktionellen Gründen nicht möglich, soll mindestens eine bioptische Sicherung der Diagnose erfolgen, es sei denn, der Allgemeinzustand des Patienten oder die Tumorlokalisation erlauben dies nicht. Bei hochgradigen Gliomen, besonders beim Glioblastom, hat sich eine Resektion mit Hilfe von 5-Aminolaevulin Säure (5-ALA) bewährt, welche intraoperativ das Tumorgewebe unter fluoreszierendem Licht rot anfärbt und damit vom normalen Hirngewebe abgrenzt. Diese Technik verbessert im randomisierten Vergleich die Resektionsergebnisse und verlängert das progressionsfreien Überleben [62, 63]. Die intraoperative MRT-Bildgebung kann das Resektionsergebnis sowie die Gesamtüberlebenszeit signifikant verbessern [59].

Eine erneute Resektion beim Rezidiv hochgradiger Gliome ist bei Patienten im guten Allgemeinzustand und dem Fehlen einer subependymalen Aussaat indiziert [1, 46]. Sie war besonders dann erfolgreich, wenn die Kontrastmittel-aufnehmende Läsion vollständig entfernt werden konnte [67].

6.3.1.3 Postoperatives Management

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

6.3.2 Strahlentherapie

Eine postoperative Strahlentherapie (RT) führt bei Patienten mit Gliomen Grad II bis IV zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, was seit den späten 60-iger Jahren für die hochgradigen Gliome durch randomisierte Studien der Radiation Therapy Cooperative Group (RTOG) belegt ist. Mit der postoperativen RT erhöht sich das mediane Überleben bei hochgradigen Gliomen auf 12 Monaten [75, 76]. Eine Ganzhirnbestrahlung zeigte gegenüber einer „involved field“ Bestrahlung keinen Überlebensvorteil trotz des infiltrativen Charakters dieser Tumoren. Die „involved field“ Bestrahlung gilt deshalb als Standard. Die Festlegung des Zielvolumens erfolgt anhand der prä- und postoperativen Bildgebung und berücksichtigt das begleitende Ödem. In der Regel wird zur Tumorregion ein Sicherheitssaum von 0,5-2 cm, abhängig von der Histologie

und unter Berücksichtigung anatomischer Tumorgrenzen, in die Planung miteinbezogen. Mit Hilfe der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie können irreguläre Zielvolumina konformal erfasst werden und das gesunde Gewebe kann geschont werden. Die moderne Bestrahlung erfolgt unter Bildkontrolle („image-guided“) am Gerät. Die Hochpräzisionsstrahlentherapie reduziert erheblich die Nebenwirkungen der Behandlung.

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 [29]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Strahlendosis bei der Erstbestrahlung maligner Gliome auf maximal 60 Gy beschränkt.

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

Bei WHO-Grad II Gliomen haben die beiden EORTC-Studien 22844 und 22845 zeigen können, dass eine höherdosierte versus eine niedriger-dosierte Strahlentherapie (59,4 Gy versus 45 Gy) beziehungsweise eine sofortige versus eine spätere RT eine maligne Progression eines WHO-Grad II zu einem Grad III oder IV Gliom weder begünstigt noch verhindert, und auch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat [22, 23, 70]. Den fehlenden, klinischen Nutzen einer höheren Strahlendosis (64,8 Gy versus 50,4 Gy) bei Grad II Gliomen bestätigte auch die amerikanische NCCTG 86-72-51 Studie [60]. Eine unmittelbar postoperative RT verbesserte hingegen die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben (PFS) [70]. Der Zeitpunkt (früh versus spät) einer Strahlentherapie bei WHO- Grad II Gliomen hängt somit vom Vorliegen von Risikofaktoren ab, wie Alter >40 Jahre, Tumordurchmesser >6 cm, Überschreiten der Mittellinie und neurologischen Defiziten [50].

WHO-Grad III und IV Gliome werden direkt postoperativ nach erfolgter Wundheilung bestrahlt, die Dosis und die Fraktionierung richten sich dabei nach dem Alter und der Prognose des Patienten. Bei Patienten >65 Jahre kann die Gesamtdosis auf ca. 40 Gy in 15 Fraktionen reduziert werden [48, 49].

Eine spätere Re-Bestrahlung hängt von der initialen Dosis, dem Strahlenvolumen und der Zeit zwischen Initialbestrahlung und Re-Bestrahlung ab. Studien dazu sind vorwiegend retrospektiv und heterogen in Bezug auf Technik und Dosen, so dass es zurzeit kein Standardvorgehen gibt. Eine konservative Einschätzung vermutet eine ca. 50% Erholung von toxischen Veränderungen während 1-2 Jahren 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 ≤ 100 Gy (EQD2, Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fraktionen) beobachtet. Klinische retrospektive Studien zeigen, dass eine kumulative Gesamtdosis von 100 Gy (EQD2) gut toleriert wird [37]. 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, das Zielvolumen genauer zu umschreiben [19, 41, 68].

6.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie

6.3.3.1 Prädiktive Marker

6.3.3.1.1 MGMT-(O⁶-Methylguanin-DNS- Methyltransferase) Promoter Methylierung

Die Expression des *MGMT*-Genprodukts geht einher mit der Kapazität, die DNS am zellulären 6-*O*-Methylguanin und anderen Positionen zu reparieren. Entsprechend sind Tumorzellen mit wenig oder gar keiner *MGMT* Expression empfindlicher auf alkylierende Substanzen. Etwa 40% der *IDH*_{wt} 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*_{wt} Glioblastome und Temozolomid nachgewiesen [21]. Die prädiktive Bedeutung bei den prognostisch günstigeren *IDH*_{mut} 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 stabil zu sein. Die MGMT-Testung ist in verschiedenen Laboratorien zurzeit noch nicht einheitlich, eine Harmonisierung wird aber angestrebt. Temozolomid-Resistenzen durch Erwerb weiterer Mutationen sind bekannt und führen zur praktisch obligaten Entwicklung von Tumor-Rezidiven.

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

Eine 1p/19q Kodeletion in Kombination mit einer IDH Mutation gilt als prädiktiver Marker für den Benefit einer PCV-(Procarbazin, CCNU, Vincristin) haltigen Chemotherapie zusätzlich zur RT bei anaplastischen Oligodendrogliomen [6, 72] wahrscheinlich auch bei WHO-Grad II Gliomen, auch wenn die Ergebnisse der Bestimmung von der Kodeletionen bei der größten randomisierten Studie nicht vollständig vorliegen [5]. Wichtig ist, dass nur eine vollständige Kodeletion zusammen mit einer *IDH*_{mut} prognostisch günstig ist.

6.3.3.1.3 BRAF-Mutation

BRAF V600E-Mutationen treten bei neuroepithelialen Hirntumoren mit unterschiedlicher Häufigkeit von 2 bis >50% auf [56]. Bei einigen Gliomen mit einer *BRAF-V600E* Punktmutation ist diese prädiktiv für das Ansprechen auf BRAF-Inhibitoren [51, 56]. Ob in Analogie zur Behandlung bei Melanomen eine Kombination eines BRAF Inhibitors mit einem MEK Inhibitor auch bei ZNS Tumoren einen weiteren Vorteil bringt, bleibt nachzuweisen. Für *BRAF* Gen-Fusionen gibt es bisher noch keine gezielte Therapie in der Klinik.

6.3.3.1.4 IDH-Mutationen

Im Rahmen von frühen klinischen Studien werden bei *IDH*_{mut} Gliomen IDH-Inhibitoren und Peptide-Vakzinierungen gegen IDH1-R132H geprüft [57]. Eine aktuelle randomisierte Studie aus Japan zur Vakzinierung mit personalisierten Peptiden bei Patienten mit Temozolomid-Refraktärität erreichte ihr Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit nicht, siehe [Studienergebnisse Gliome](#).

6.3.3.1.5 EGFR-Alterationen

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

6.3.3.1.6 FGFR-TACC Fusionen

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

6.3.3.2 Substanzen

6.3.3.2.1 Bevacizumab

Bevacizumab, ein intravenös applizierter Antikörper gegen VEGF, besitzt eine Zulassung für verschiedene solide Tumoren, einschließlich des rezidierten GBM u. a. in den USA, Kanada und in der Schweiz, nicht aber in der EU. Bisher konnte für die Substanz weder bei neudiagnostizierten, noch bei rezidierten GBM ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, siehe Anhang [Gliome Studienergebnisse](#). Bevacizumab verlängert jedoch das progressionsfreie Überleben im Rezidiv und reduziert den Steroidbedarf [11, 69]. Eine postoperative Radionekrose lässt sich mit Bevacizumab ebenfalls günstig beeinflussen [33]. Relevante Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, vaskuläre Komplikationen einschließlich arterieller und venöser Thrombembolien, gastrointestinale Perforationen und protrahierte Wundheilungsstörungen.

6.3.3.2.2 Nitrosoharnstoffe (ACNU, BCNU, CCNU)

Bei Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien ab der 4.-6. Woche nach Einnahme kommen, v.a. bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Dies erfordert eine regelmäßige Analyse des Blutbildes, um den Nadir der Blutwerte, v.a. von Leukozyten und Thrombozyten zu erfassen und ggf. die Dosis im folgenden Zyklus anzupassen. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit/Erbrechen, welche mit Antiemetika weitgehend verhindert werden können und Leberschäden. Alle Nitrosoharnstoffe bergen das kumulative Risiko einer Lungenfibrose. Durch eine Beschränkung der Anzahl von Zyklen, z.B. nicht mehr als 6-7 Zyklen à 6 Wochen bei CCNU, lässt sich ein solches Risiko deutlich minimieren. Ein Verlust der Fertilität muss beachtet werden. Details der Zulassung sind im Anhang [Gliome Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.3.3.2.3 Procarbazin

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

6.3.3.2.4 Temozolomid (TMZ)

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

6.3.3.2.5 Vincristin

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

6.3.3.3 Supportive Therapie

Supportive Maßnahmen gehören zur Behandlung und sind mitentscheidend für den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität. Palliativmedizinische Maßnahmen sollen frühzeitig in das Therapiekonzept integriert werden [12].

6.3.3.3.1 Steroide

Bei Anstieg des Hirndrucks durch den Tumor oder unter/nach Therapie, v. a. Strahlentherapie, beträgt die initiale Dexamethasondosis 8-16 mg/Tag, wobei dank der langen Halbwertszeit von Dexamethason eine Morgendosis ausreicht. Im Therapieverlauf muss die Indikation für Steroide immer wieder kritisch überprüft und sobald als möglich reduziert bzw. abgesetzt werden, um

Steroid-induzierte Nebenwirkungen mit Einschränkungen der Lebensqualität, wie zum Beispiel die Steroidmyopathie oder erhöhte Infektionsneigung, zu minimieren. Bei asymptomatischen Patienten besteht keine Therapieindikation für eine prophylaktische Steroid-Gabe, auch nicht während der Bestrahlung. Um die Entwicklung einer sekundären Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden, sollte die Steroidtherapie nach längerer (>2Wochen) Einnahme langsam ausgeschlichen oder bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz vorübergehend mit Hydrocortison ersetzt werden.

6.3.3.3.2 Antiepileptika

Eine prophylaktische antiepileptische Therapie ist bei asymptomatischen Patienten mit Gliomen nicht indiziert. Falls Anfälle auftreten, werden nicht-enzyminduzierende Antiepileptika wie Levetiracetam, Lacosamid, Lamotrigin oder Valproinsäure, oder eventuell auch eine Kombination dieser Medikamente bevorzugt, da sie weniger Interaktionen verursachen [16].

6.3.3.3.3 Antikoagulation

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

6.3.4 Tumor Treating Fields

Wenn Tumorzellen elektrischen Wechselfeldern mit mittlerer Frequenz (200 kHz) ausgesetzt werden, behindert dies die Zellfunktion, besonders während der Mitose. Der Aufbau des Spindelapparates und die Zellteilung werden wesentlich gestört und es kann zur Apoptose kommen [25].

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

Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von Tumor Treating Fields in Kombination mit Temozolomid gegenüber Temozolomid-Erhaltungstherapie führte in der ITT-Population zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 3,1 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 3,0 Monate) [66].

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

7 Rehabilitation

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

8 Nachsorge

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

Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad I

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

Legende:

(X) - nach klinischem Befund

Tabelle 7: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad II

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

Tabelle 8: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad III

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

Legende:

(X) - nach klinischem Befund

Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge bei Gliomen WHO Grad IV

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

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

Legende:

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

(X) – nach klinischem Befund

9 Literatur

1. Azoulay M, Santos F, Shenouda G et al.: Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. J Neurooncol 132:419-426, 2017. DOI:10.1007/s11060-017-2383-2
2. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B et al.: Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. Lancet Oncol 12:624-626, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70147-4
3. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ et al.: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Lancet Oncol 17(11):1521-1532. 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30313-8
4. Benson VS, Pirie K, Schüz J, et al.: Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. Int J Epidemiol 42: 792-802, 2013. DOI:10.1093/ije/dyt072
5. Buckner JC, Chakravarti A, Curran WJ Jr: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in Low-Grade Glioma. NEJM 374:1344-1355, 2016. DOI:10.1056/NEJMc1605897
6. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al.: Phase III trial of chemo- radiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term re- sults of RTOG 9402. J Clin Oncol 31: 337-343, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2674
7. Capelle L Fontaine D, Mandonnet E et al: Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. J Neurosurg 118:1157-1168, 2013. DOI:10.3171/2013.1.JNS121
8. 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
9. Davis FG, Freels S, Grutsch J, et al: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. J Neurosurg 88:1-10, 1998. DOI:10.3171/jns.1998.88.1.0001
10. Duffau H, Taillandier L: New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. Neuro Oncol 17:332-342, 2015. DOI:10.1093/neuonc/nou153
11. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al.: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 27:4733-4740, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.19.8721
12. Fritz L, Dirven L, Reijneveld JC et al.: Advance Care Planning in Glioblastoma Patients. Cancers 8:E102, 2016. DOI:10.3390/cancers8110102

13. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: Darm, 10. Auflage 2015; 38 - 41, 2015. www.gekid.de
14. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al: Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 31:4085-4091, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2013.49.6968](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968)
15. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308573)
16. 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](https://doi.org/10.1212/WNL.54.10.1886)
17. Goodenberger ML, Jenkins RB: Genetics of adult glioma. *Cancer Genet Cytogenet* 205:613-621, 2012. DOI:[10.1016/j.cancergen.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.10.009)
18. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ et al.: Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland, revisited (2005-2009) *Cancer* 122:2206-2215, 2016. DOI:[10.1002/cncr.30023](https://doi.org/10.1002/cncr.30023)
19. 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](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.056)
20. Grosu AL, Astner ST, Riedel E et al.: An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1049-1058, 2011. DOI:[10.1016/j.ijrobp.2010.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.002)
21. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331)
22. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al.: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low grade cerebral glioma. EORTC STUDY 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:549-556, 1996. PMID:[8948338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8948338/)
23. Karim AB, Afra D, Cornu P et al.: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 52:316-324, 2002. PMID:[11872276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872276/)
24. Khan MB, Chakraborty S and Boockvar JA: Gross total resection of glioblastoma improves overall survival and progression-free survival compared to subtotal resection or biopsy alone. *Neurosurgery* 79:N12-N13, 2016. DOI:[10.1227/01.neu.0000508600.08200.c1](https://doi.org/10.1227/01.neu.0000508600.08200.c1)
25. 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](https://doi.org/10.1073/pnas.0702916104)
26. Krebsstatistik Austria: http://www.statistik.at/web_de/
27. Krebsstatistik Schweiz: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/de>
28. Kreth FW, Thon N, Simon M et al.: Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 24:3117-3123, 2013. DOI:[10.1093/annonc/mdt388](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt388)
29. 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](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091)

30. Li YM Suki D, Hess K, Sawaya R: The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 124:977-988, 2016. DOI:10.3171/2015.5.JNS142087
31. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1
32. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system, Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016:10 – 122, 2016.
33. Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF: Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 115:317-322, 2013. DOI:10.1007/s11060-013-1233-0
34. Macdonald D, Cascino T, Schold SJ et al: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990. DOI:10.1200/JCO.1990.8.7.1277
35. 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
36. Malzkorn B and Reifenberger G: Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016, *Curr Opin Oncol* 28:494–501, 2016. DOI:10.1097/CCO.0000000000000327
37. 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
38. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW et al. Spinal cord astrocytoma: Pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 83:590 –595, 1995. DOI:10.3171/jns.1995.83.4.0590
39. 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
40. NCCN Practice Guidelines: Glioma 2017. <https://www.nccn.org/>
41. Nieder C, Andratschke, Grosu AL: A Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer Res* 36: 4985-4996, 2016. DOI:10.21873/anticancer.11067
42. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K et al.: Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 17:510–522, 2010. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.03.017
43. Ohgaki H: Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472:323–342, 2009. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_14
44. Ostrom QT, Bauchet L, Davis F et al.: The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncol* 16:896–913, 2014. DOI:10.1093/neuonc/nou087
45. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17:Suppl 4:iv1- iv62, 2015. DOI:10.1093/neuonc/nov189
46. 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

47. 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
48. Perry A JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ et al.: A Randomized Phase III Study of Temozolomide and Short-Course Radiation vs. Short-Course Radiation Alone in the Treatment of newly diagnosed Glioblastoma in Elderly Patients. ASCO 2016, Abstract. <http://meetinglibrary.asco.org/record/125203/abstract>
49. Perry JR, Laperriere N, M.D. O'Callaghan CJ et al.: Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376:1027-1037, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977
50. 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
51. 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
52. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M: Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 14:434-452, 2017. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.204
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482:226-231, 2012. DOI: 10.1038/nature10833
59. 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
60. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al: Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low- grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/ Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20:2267-2276, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.09.126

61. Shechter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates *Nat Rev Immunol*13:206-218, 2013. DOI:10.1038/nri3391
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. Stupp R. Taillibert S, Kanner AA et al.: Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 314: 2535-2543, 2015. DOI:10.1001/jama.2015.16669
67. 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
68. 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
69. 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
70. van den Bent et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985-990, 2005. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67070-5
71. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al.: Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 12: 583-593, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70057-2
72. 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
73. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol* 34 (suppl):abstract LBA2000, 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/record/125219/abstract>
74. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Shang S: Diffuse infiltrating oligodendroglioma and astrocytoma. *J Clin Oncol* 35: 2394-2401, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6737

75. Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al.: Evaluation of BCNU and/ or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 49:333-343, 1978. DOI:[10.3171/jns.1978.49.3.0333](https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333)
76. Walker MD, Green SB, Byar DP et al.: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 303:1323-1329, 1980. DOI:[10.1056/NEJM198012043032303](https://doi.org/10.1056/NEJM198012043032303)
77. 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](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2737)
78. Weller M, van den Bent M, Tonn JC et al.: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol 2017 May 5. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8)
79. Wen P, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA et al.: Response assessment in neuro-oncology clinical trials. J Clin Oncol 35:2439-2449, 2017. DOI:[10.1200/JCO.2017.72.7511](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7511)
80. Wick W, Platten M, Meisner C et al.: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 707-715, 2012. DOI:[10.1016/S1470-2045\(12\)70164-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70164-X)
81. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6497)
82. 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](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063682)

11 Therapieprotokolle

- [Gliome - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Gliome - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

- [Gliome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

15 Anschriften der Autoren

Dr. med. Silvia Hofer

Luzerner Kantonsspital

Medizinische Onkologie

Spitalstr.

CH-6000 Luzern 16

Tel: 0041 41 20558-60

Fax: 0041 41 20558-62

silvia.hofer@luks.ch

Prof. Dr. med. Lars Bullinger

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum (CVK)
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030-450-553192
Fax: 030-450-553987
lars.bullinger@charite.de

Prof. Dr. med. Judith Dierlamm

UKE
Zentrum für Onkologie
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410-59782
Fax: 040 7410-52830
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
Tel: 0761 270-94610
Fax: 0761 270-94720
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Peter Hau

Universitätsklinikum Regensburg
NeuroOnkologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941 941-8464
Fax: 0941 941-3292
peter.hau@ukr.de

Dr. med. Jörg Hense

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik und Poliklinik
(Tumorforschung)
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel: 0201 723-2024
Fax: 0201 723-5925
joerg.hense@uni-duisburg-essen.de

Prof. Dr. Matthias Preusser

Allgemeines Krankenhaus - Universitätskliniken Wien
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
matthias.preusser@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Martin Proescholdt

Universitätsklinikum Regensburg
Neurochirurgie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941 944-9010
martin.proescholdt@ukr.de

Prof. Dr. med. Tobias Pukrop

Universität Regensburg
Klinik und Poliklinik f.Innere Medizin III
Hämatologie und Medizinische Onkologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: 0941 944-5599
Fax: 0941 944-5502
tobias.pukrop@ukr.de

Prof. Dr. med. Elisabeth Jane Rushing

UniversitätsSpital Zürich
Institut für Neuropathologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
Tel: 0041 44 255-4381
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
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen