

Neurologie up2date

3 · 2019

Neuroonkologie 4

Neues zur Diagnostik und Therapie von Gliomen

*Antje Wick
Wolfgang Wick*

VNR: 2760512019156645267
DOI: 10.1055/a-0803-5596
Neurologie up2date 2019; 2 (3): 283–298
ISSN 2511-3453
© 2019 Georg Thieme Verlag KG

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Neues zur Diagnostik und Therapie von Gliomen A. Wick,
W. Wick Heft 3/2019

ALLES ONLINE LESEN



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift:
online wie offline, am PC und mobil, alle bereits
erschiedenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!
<https://eref.thieme.de/neurologie-u2d>

JETZT FREISCHALTEN



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht
freigeschaltet? Ein Klick genügt:
www.thieme.de/eref-registrierung

Neues zur Diagnostik und Therapie von Gliomen

Antje Wick, Wolfgang Wick



Die zunehmend molekular basierte Klassifikation der hirneigenen Tumoren verspricht eine verbesserte prognostische Einteilung und eröffnet Optionen für neue Behandlungsansätze und molekular stratifizierte Studien. Herausragende grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse in der Molekulargenetik, der Immunologie und nicht zuletzt hinsichtlich der Wachstumsmuster von Gliomen erlauben die Entwicklung innovativer Konzepte.

ABKÜRZUNGEN

ADH	antidiuretisches Hormon
APVAC	aktiv personalisierter Peptidimpfstoff
ATRX	α -Thalassemia mental Retardation X-linked
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin)
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (Lomustin)
dMMR	Mismatch-Repair-Defizienz
EANO	European Association for Neuro Oncology
FLAIR	Fluid attenuated Inversion Recovery
GAPVAC	Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium
HE	Hämatoxylin-Eosin
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IDH	Isozitatdehydrogenase
IL13R	Interleukin-13-Rezeptor
KPS	Karnofsky Performance Status
MGMT	Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase
MSI-H	hohe genomische Mikrosatelliteninstabilität
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft
NOS	not otherwise specified (ohne molekulare Zuordnung)
PCV	Procarbazine + CCNU + Vincristin
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog on Chromosome 10
RT	Radiotherapie
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TMZ	Temozolomid
TTF	Tumor-treating Field (Tumortheraiefeld)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Einleitung

Die Diagnose eines diffusen Glioms wird hauptsächlich aufgrund des mikroskopischen Erscheinungsbildes und aktuell zusätzlicher Bestimmung epigenetischer Parameter sowie Mutationsanalysen gestellt. Der Umfang der molekularen Diagnostik in verschiedenen Zentren ist stark heterogen.

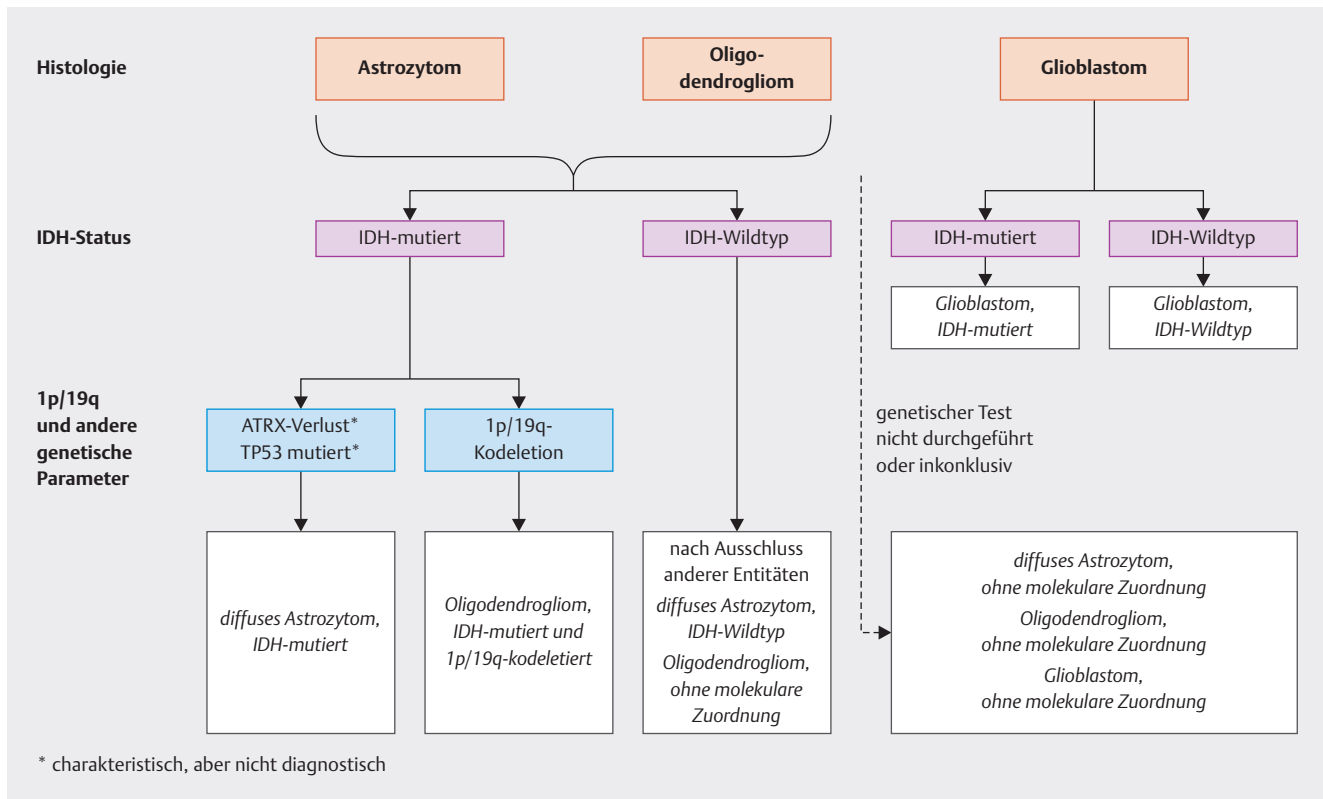
Merke

Gemäß der Revision der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Hirntumoren sollten für Gliome des Erwachsenenalters der Mutationsstatus der Isozitatdehydrogenase (IDH-Mutation oder Wildtyp) sowie die Ko-Deletion von chromosomalem Material auf 1p und 19q im Tumorgewebe berücksichtigt werden.

Die Expression von α -Thalassemia mental Retardation X-linked (ATRX) (ja/nein) sowie der Mutationsstatus von p53 sind charakteristisch für die jeweiligen Gliomsubgruppen, für die Diagnose jedoch nicht gefordert (► **Abb. 1, Tab. 1**) [1].

Zusätzlich sind Gewinne auf Chromosom 7 und Verluste auf Chromosom 10 deutliche Hinweise für Malignität, jedoch ebenfalls nicht diagnostisch gefordert. Die Erhebung von Hochdurchsatzdaten zu epigenetischen Methylierungsmustern im Tumorgewebe scheint die Treffsicherheit der Diagnose zu verbessern und zudem durch Entfaltung mehrerer Subgruppen eine größere Präzision zu erlauben [2]. Inwieweit die jüngste Entdeckung von Tumornetzen neue Therapien stimulieren wird, ist Gegenstand intensiver Forschung [3].

Maßnahmen der Primärprävention stehen nicht zur Verfügung. Es gibt eine diskrete familiäre Komponente bei der Gliomentstehung, die aber nur bei genetisch definier-



► **Abb. 1** Diffuse Gliome: Histologie und molekulare Parameter führen zur Diagnose. Bei Fehlen molekularer Diagnostik können diffuse Gliome weiterhin rein histopathologisch diagnostiziert werden. Um die damit verbundene diagnostische Unsicherheit zum Ausdruck zu bringen, werden diese mit dem Zusatz „ohne molekulare Zuordnung (not otherwise specified; NOS)“ versehen (IDH = Isozitratdehydrogenase). Quelle: Prof. Wolfgang Wick.

► **Tab. 1** Standardtherapieschemata nach Leitlinien der European Association for Neuro Oncology (EANO).

Diagnose	Standardtherapie nach Operation/Diagnosestellung
Astrozytom WHO Grad II	Radiochemotherapie mit PCV (Temozolomid)
Astrozytom WHO Grad III	Radiotherapie gefolgt von 12 Zyklen Temozolomid
Oligodendrogliom WHO Grad II	Radiochemotherapie mit PCV
Oligodendrogliom WHO Grad III	Radiochemotherapie mit PCV
Glioblastom	Radiochemotherapie mit Temozolomid gefolgt von 6 Zyklen Temozolomid
ältere Patienten mit KPS < 70	hypofraktionierte Radiochemotherapie mit Temozolomid gefolgt von 6–12 Zyklen Temozolomid

KPS = Karnofsky Performance Status; PCV = Procarbazin, CCNU (Lomustin) und Vincristin

ten Tumorsyndromen klinisch relevant ist. Dazu zählen u. a. Neurofibromatose Typ I und II, Li-Fraumeni-Syndrom und Turcot-Syndrom. Weitere publizierte genetische Assoziationen [4] sind schwach und ohne Einfluss auf Vorsorge oder Diagnostik.

Einfach zu erhebende Parameter wie z. B. die Bestimmung eines gliomassoziierten Markers im Serum oder Li-

quor stehen noch nicht routinemäßig zur Verfügung, obwohl erste Publikationen eine Bedeutung als Verlaufsparameter nahelegen [5]. Aus kasuistischen Beobachtungen ist bekannt, dass sich zumindest Glioblastome innerhalb weniger Wochen entwickeln können, sodass bildgebende Screening-Untersuchungen nicht sinnvoll erscheinen. Aus diesen Gründen spielt die Früherkennung bisher bei Gliomen klinisch keine Rolle.

Aktuelle Therapieoptionen

Primärtherapie

Bei klinischem Verdacht auf ein Gliom ist die Magnetresonanztomografie (MRT) ohne und mit Kontrastmittel die diagnostische Methode der 1. Wahl (s. a. Fallbeispiel). Die Verwendung eines geeigneten und in der Folge beibehaltenen Protokolls ist für die Qualität der Diagnostik relevant [6]. Eine Computertomografie kommt nur bei Kontraindikationen für die MRT in Betracht.

Wegen der Relevanz kognitiver Veränderungen, der sich entwickelnden neurologischen Funktionsbeeinträchtigung und der Beeinflussung der Lebensqualität sind strukturierte Erhebungen dieser Parameter in Studien, aber insbesondere für die beiden erstgenannten Bereiche auch in der Routine sinnvoll.

THERAPIE

Tumorresektion

Unabhängig vom Alter sollten sich alle Patienten nach Untersuchung und Beratung sowie Vorstellung des Falles in einem interdisziplinär besetzten Tumorboard einer maximalen sicheren Resektion unterziehen.

HINTERGRUNDINFORMATION

Zusammensetzung des interdisziplinären Tumorboards bei Gliomen

- Neurologie
- Neurochirurgie
- Neuroonkologie (ggf. medizinische Onkologie)
- Neuroradiologie
- Radioonkologie

Die Patienten sollten bei Behandlungsbedarf eine Chemoradiotherapie mit Temozolomid oder Procarbazin, CCNU (Lomustin) und Vincristin (PCV) (s. u.: Abschn. „Systemtherapie für Patienten mit Gliomen“) erhalten, wobei Bestrahlungsdetails und die Wahl der Chemotherapie an den WHO-Grad, den Funktionsstatus, das Alter und die anatomische Tumorlage angepasst werden.

Merke

Die Effektstärke der Ergänzung der Chemotherapie zur Strahlentherapie ist interessanterweise *invers* zum WHO-Grad korreliert; d. h., Patienten mit prognostisch günstigeren Tumoren scheinen am stärksten von der intensiveren Therapie zu profitieren.

Die in regelmäßigen Abständen durchzuführende Magnetresonanztomografie ist der Surrogatparameter der Wahl für die Nachuntersuchung (Leitlinien der European Association for Neuro Oncology [EANO]; [7]). Dazu kommen eine idealerweise standardisierte Erhebung der neurologischen Funktionsbeeinträchtigung [8] und eine Bestimmung der neurokognitiven Funktion [9].

Die Bestimmung der Progression oder des Rezidivs eines Glioms ist immer noch eine Herausforderung.

TIPP

Patienten mit klinisch und/oder radiografisch bestätigtem Progress sollten nach Diskussion in einem interdisziplinär besetzten Tumorboard hinsichtlich eines erneuten chirurgischen Eingriffs beraten werden, um eine weitere makroskopische Entfernung des Tumors zu erreichen oder um Gewebe für eine aktualisierte histologische oder molekulare Analyse (s. u.) zu erhalten.

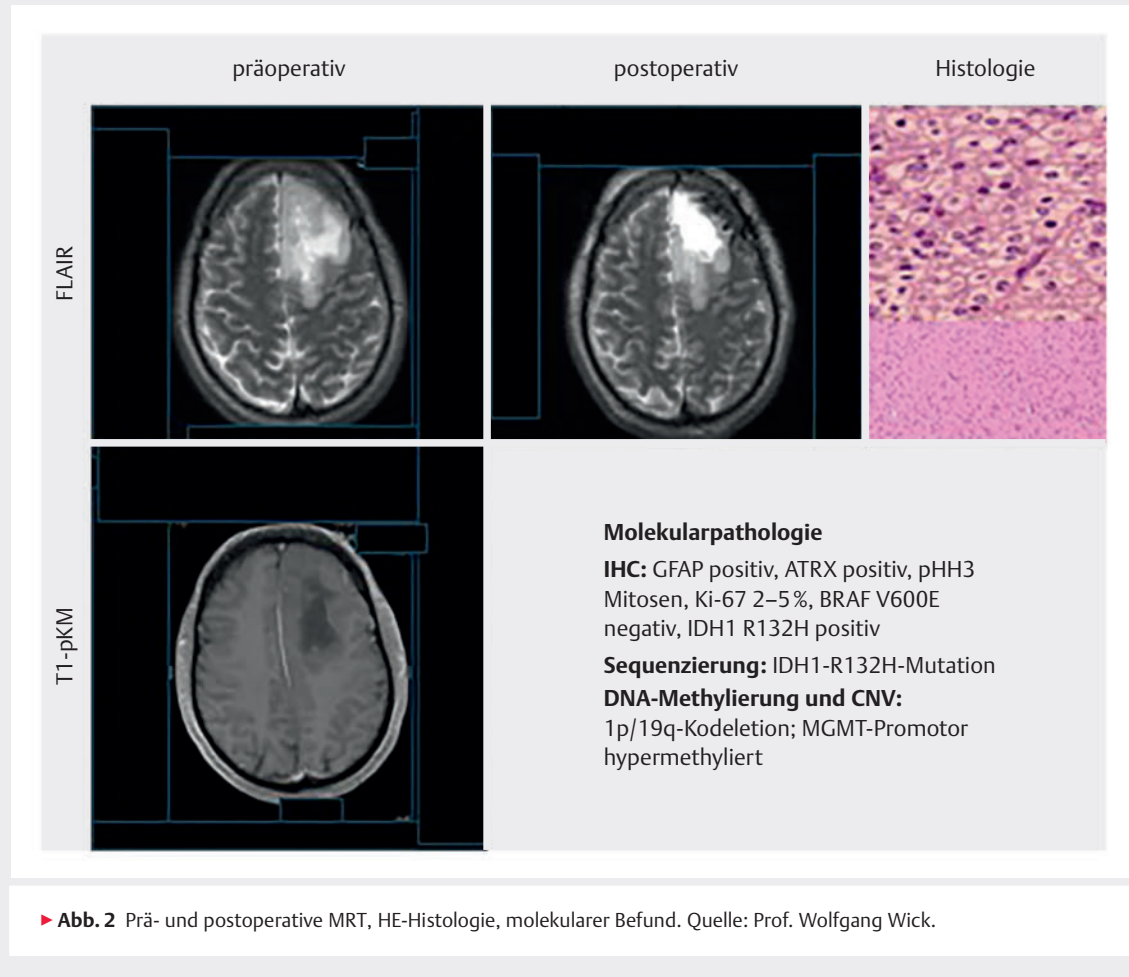
Meist folgt der Operation oder der häufigeren Entscheidung gegen einen erneuten neurochirurgischen Eingriff eine weitere alkylierende Chemotherapie. Einige Patienten profitieren von einer zweiten Strahlentherapie.

Merke

Spätestens in dieser Phase der Erkrankung spielt die ausführliche Beratung zu supportiven und palliativen Maßnahmen eine Rolle für die umfassende Patientenbetreuung.

FALLBEISPIEL

In ▶ **Abb. 2** sind die MRT vor und nach der Teilresektion, eine exemplarische HE-Histologie sowie der ausführliche molekulare Befund dargestellt. Ein 32-jähriger Mann stellte sich nach einem unprovzierten fokale eingeleiteten generalisierenden epileptischen Anfall ohne permanente neurologische Einschränkungen in der Notfallambulanz vor. Die erste Entscheidung zwischen einem initial abwartenden Vorgehen und der Sicherung der Diagnose und initialen (chirurgischen) Therapie wurde leitliniengerecht getroffen. Die histologische und molekulare Aufarbeitung folgt den aktuellen WHO-Vorgaben.



Gebräuchliche Systemtherapieregimes für Patienten mit Gliomen

Temozolomid begleitend zur Strahlentherapie (TMZ/RT)

- **Behandlungsplan:**
 - Temozolomid 75 mg/m², per os 1–2 h vor Strahlentherapie (7 Tage pro Woche) vom ersten bis letzten Tag der Strahlentherapie (inklusive Tage ohne Bestrahlung, z. B. Wochenenden).
 - Nach Ende der Strahlentherapie und einer 4-wöchigen Pause wird TMZ für bis zu 6 Zyklen weitergeführt (s. u.).
 - Die Behandlung wird bei Leukozytenzahlen < 1500/μl oder Thrombozytenzahlen < 100 000/μl pausiert und bei Erreichen dieser Werte wieder aufgenommen.
- **Supportivmaßnahmen:**
 - Antiemese:
 - Während der ersten 2–3 Therapietage erfolgt eine Prophylaxe mit 5-HT₃-Antagonisten, dann ist meist ein Wechsel auf Metoclopramid oder Domperidon oral möglich.
 - Chronische 5-HT₃-Antagonisten-Einnahme führt zu Obstipation.
 - Bei etwa der Hälfte der Patienten kann im Verlauf auf eine antiemetische Prophylaxe verzichtet werden.

- Eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe (3 × pro Woche 1 Tablette Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Pentamidin-Inhalationen alle 4 Wochen) ist notwendig, insbesondere, wenn gleichzeitig Kortikosteroide verabreicht werden.
 - Die Beendigung der Prophylaxe richtet sich nach den Lymphozyten (> 800/μl) bzw. CD4+-Zellzahlen.
- **Kontrollen:**
 - Wöchentlich Blutbild und alle 14 Tage Differenzialblutbild.
 - Vor Beginn einer Behandlung sollte über das Risiko von Fertilitätsstörungen aufgeklärt werden.
- **Unerwünschte Wirkungen:**
 - Myelosuppression,
 - Übelkeit, Erbrechen.

Temozolomid als Erhaltungstherapie oder Monotherapie

- **Behandlungsplan:**
 - 200 mg/m² oral nüchtern, Tag 1–5 eines 28-Tage-Zyklus, 150 mg/m² im 1. Zyklus nach vorausgehender Strahlentherapie oder nach chemotherapeutischer Vorbehandlung, Wiederholung alle 4 Wochen
 - Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozytenzahlen > 100 000/μl liegen.
 - Dosisreduktion auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis bei Abfall der Leukozyten unter 1500/μl oder der Thrombozyten unter 50 000/μl.
 - Dosissteigerung von 150 auf 200 mg/m² bei Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl.
- **Supportivmaßnahmen:**
 - Antiemese mit 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z. B. 4–8 mg Ondansetron oder 5 mg Tropisetron oral.
 - Bei guter Verträglichkeit kann zur Prävention von Obstipation z. B. auch an den Tagen 2, 4 und 5 Metoclopramid eingesetzt werden.
 - Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe begleitend (s. o.), wenn gleichzeitig Steroide gegeben werden, bzw. bei Lymphozytenwerten unter 800/μl.
- **Kontrollen:**
 - Blutbild wöchentlich,
 - Differenzialblutbild an Tag 21 und 28, bei Bedarf häufiger.
 - Vor Beginn einer Behandlung sollte über das Risiko von Fertilitätsstörungen aufgeklärt werden.
- **Unerwünschte Wirkungen:**
 - Myelosuppression,
 - Übelkeit, Erbrechen
- **Therapiedauer:**
 - In der Erhaltungstherapie beim Glioblastom 6 Zyklen (bei älteren Patienten ggf. 12 Zyklen), beim anaplastischen Gliom 12 Zyklen.
 - Im Rezidiv 8–12 Zyklen oder bis zur Progression.

PCV (Procarbazin + Lomustin [CCNU] + Vincristin)

- **Beginn:**
 - Nach oder während der Strahlentherapie.
 - Bei Tumorprogression oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.
- **Behandlungsplan:**
 - **CCNU:**
 - 110 mg/m² oral, Tag 1 (40-mg-Kapseln, daher Rundungen notwendig).
 - **Vincristin:**
 - 1,4 mg/m² (maximal 2 mg) i. v., Tag 8 und Tag 29.
 - **Procarbazin:**
 - 60 mg/m² oral (maximal 100 mg), Tag 8–21.
 - Wiederholung alle 8 Wochen.
 - Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl.
 - Dosisreduktion von CCNU auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus nach dem 25. Tag Abfall der Leukozyten < 1500/μl oder der Thrombozyten < 50 000/μl.
 - Dosisreduktion von Procarbazin auf ⅓ der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus zwischen dem 10. und 20. Tag Abfall der Leukozyten auf < 1500/μl oder der Thrombozyten auf < 50 000/μl.
 - Absetzen von Vincristin bei symptomatischer Polyneuropathie.
- **Supportivtherapie:**
 - 1 h vor CCNU-Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z. B. 4–8 mg Ondansetron oder 5 mg Tropisetron oral.
 - Während der Procarbazin-Therapie Metoclopramid oral bei Bedarf, bei stärkerer Übelkeit auch Ondansetron.
 - Für Vincristin allein ist keine Antiemese erforderlich.
- **Kontrollen:**
 - Wöchentlich Blutbild, Differenzialblutbild alle 2 Wochen.
 - Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Wochen.
 - Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor dem 1. Zyklus, dann nach individuellem Verlauf.
 - Nervenleitgeschwindigkeit vor dem 1. Zyklus, dann ebenfalls individuell bzw. nach Klinik.
 - Vor Beginn einer Behandlung sollte über das Risiko von Fertilitätsstörungen aufgeklärt werden.
- **Unerwünschte Wirkungen:**
 - **Procarbazin:**
 - Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Myelosuppression, allergische Dermatose.
 - Selten Polyneuropathie, Ataxie, orthostatische Hypotension, Leberfunktionsstörungen, anhaltende Infertilität.

- **CCNU:**
 - Übelkeit und Erbrechen, meist 1–8 Stunden nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab.
 - Protrahierte Myelosuppression: Leukozytennadir nach 4–6 Wochen, Thrombozytennadir nach 3–5 Wochen, meist innerhalb von 2 Wochen Erholung, bei wiederholter CCNU-Gabe evtl. kumulative Myelotoxizität.
 - Selten (kumulativ) Lungenfibrose.
 - Anhaltende Infertilität.
 - **Vincristin:**
 - Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Parasthäsien und motorischen Ausfällen, Obstipation, Darmkrämpfe, Ileus.
 - Praktisch nie Myelosuppression.
 - Selten: inadäquate ADH-Sekretion, Unverträglichkeitsreaktion, schwere Gewebenekrosen bei paravenöser Injektion, potenziell tödlich bei intrathekalen Injektion.
- Therapiedauer:**
- In der Primärtherapie bis zu 6 Zyklen.
 - Im Rezidiv bis zur Progression oder protrahierter Myelosuppression.

Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen

- **Beginn:**
 - Nach oder während der Strahlentherapie.
 - Bei Tumorprogression oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie.
- **Behandlungsplan:**
 - **CCNU:**
 - 80–130 mg/m² oral Tag 1 (je nach Vortherapie)
 - **BCNU:**
 - 80 mg/m² i. v. (Kurzinfusion 10 min in 250 ml 0,9% NaCl) Tag 1–3
 - Die Dosis ist generell von der vorherigen Chemotherapie und der erwarteten Knochenmarkreserve abhängig.
 - Wiederholung alle 6–8 Wochen.
 - Beginn des nächsten Zyklus erst, wenn Leukozyten > 3000/μl und Thrombozyten > 100 000/μl.
 - Dosisanpassungen orientieren sich am Nadir, der meist nach 4–6 Wochen eintritt.
 - Dosisreduktion: auf 75% der zuletzt verabreichten Dosis, wenn im letzten Zyklus Abfall der Leukozyten < 1500/μl oder der Thrombozyten < 50 000/μl (s. o.: PCV-Schema).
- **Supportivtherapie:**
 - 1 h vor Applikation 5-HT₃-Rezeptorantagonist, z. B. 4–8 mg Ondansetron oder 5 mg Tropisetron oral oder i. v.
- **Kontrollen:**
 - Differenzialblutbild wöchentlich.
 - Retentionswerte und Leberenzyme alle 2 Monate.

- Lungenfunktionstest (1-Sekunden-Kapazität, Vitalkapazität) vor dem 1. Zyklus, dann nach individuellem Verlauf.
- **Unerwünschte Wirkungen:**
 - Übelkeit und Erbrechen:
 - Meist 1–8 Stunden nach Applikation, klingen meist innerhalb von Stunden ab.
 - Protrahierte Myelosuppression:
 - Leukozytennadir nach 4–6 Wochen, Thrombozytennadir nach 3–5 Wochen.
 - Meist innerhalb von 2 Wochen Erholung.
 - bei wiederholter Gabe evtl. kumulative Toxizität.
 - Lungenfibrose: vermutlich häufiger bei BCNU als bei CCNU.
 - Infertilität: Vor Beginn einer Behandlung sollte über das Risiko von Fertilitätsstörungen aufgeklärt werden.
- **Therapiedauer:**
 - In der Primärtherapie bis zu 6 Zyklen.
 - Im Rezidiv bis zur Progression oder protrahierter Myelosuppression.

Diffuse Astrozytome

Histologisch diffuse Astrozytome des WHO-Grads II sind wegen der diagnostischen Vorgaben meist IDH-mutiert (► **Abb. 1**). Patienten mit IDH-mutierten Tumoren, die 40 Jahre oder jünger sind, deren Tumor bildgebend vollständig reseziert wurde und die außer epileptischen Anfällen keine neurologischen Defizite haben, können postoperativ zunächst beobachtet und klinisch und bildgebend verlaufs kontrolliert werden (s. Fallbeispiel mit ► **Abb. 3**). Bei Patienten mit diffusen Astrozytomen ohne IDH-Mutation bleibt dieses Vorgehen kontrovers, weil viele dieser Tumoren eine ungünstigere Prognose aufweisen. Das allein rechtfertigt aber ohne entsprechende Studiendaten keine intensivere Therapie. Zudem existiert eine Subgruppe von jüngeren Patienten mit diesen Tumoren ohne IDH-Mutation, die keine ungünstige Prognose zeigen. Allerdings sollte insbesondere bei Patienten über 40 Jahren mit diffusen Astrozytomen ohne IDH-Mutation in Erwägung gezogen werden, dass der Tumor eine Glioblastom-ähnliche molekulare Signatur aufweisen könnte.

Generell profitieren Patienten mit diffusen Astrozytomen von einer Strahlentherapie kombiniert mit einer Chemotherapie mit oralem Procarbazin, oralem CCNU und intravenösem Vincristin (PCV) [10]. Alternativ kann eine kombinierte Chemoradiotherapie mit täglichem Temozolomid und nachfolgend bis zu 12 Zyklen Temozolomid an 5 von 28 Tagen eingesetzt werden. Dass Temozolomid in dieser Indikation genauso wirksam ist wie PCV, ist nicht belegt [11].

Procarbazin ist wegen seines allergenen Potenzials diesbezüglich ausführlich aufzuklären.

Vincristin wird wegen seiner peripher neurotoxischen Effekte und seiner unklaren Relevanz in einigen Zentren weggelassen oder bei ersten Hinweisen für eine Neuropathie ausgesetzt. Bei *IDH*-Wildtyp-Tumoren wird an vielen Zentren Temozolomid analog zum Glioblastom allerdings nur bei Patienten mit Tumoren mit methyliertem *O6-Methylguanin DANN-Methyltransferase (MGMT)*-Promotor eingesetzt.

Anaplastische Astrozytome

Die meisten anaplastischen Astrozytome (WHO Grad III) weisen *IDH*-Mutationen auf. Basierend auf den Ergebnissen der CATNON-Studie werden Patienten mit diesen Tumoren nach der Tumorresektion mit einer Strahlentherapie gefolgt von bis zu 12 Zyklen einer Erhaltungstherapie mit Temozolomid behandelt.

Der Stellenwert der begleitenden Temozolomid-Therapie während der Strahlentherapie wurde in der CATNON-Studie in einem 2 × 2-Design untersucht, ließ sich aber in der ersten Analyse der Studie noch nicht beurteilen [12]. Die kleinere Gruppe der Patienten mit *IDH*-Wildtyp-anaplastischen Astrozytomen, die molekular oft Glioblastomen ähneln, profitiert wahrscheinlich nur bei Vorliegen eines hypermethylierten *MGMT*-Promotors von Temozolomid [13].

Oligodendrogliome (WHO Grad II)

Merke

Patienten mit nach WHO-Definition *IDH*-mutierten und 1p/19q-kodeletierten prognostisch besonders günstigen Tumoren profitieren nachweislich von einer Ergänzung der chirurgischen und Strahlentherapie durch eine PCV-Chemotherapie (PCV = Procarbazin + CCNU [Lomustin] + Vincristin).

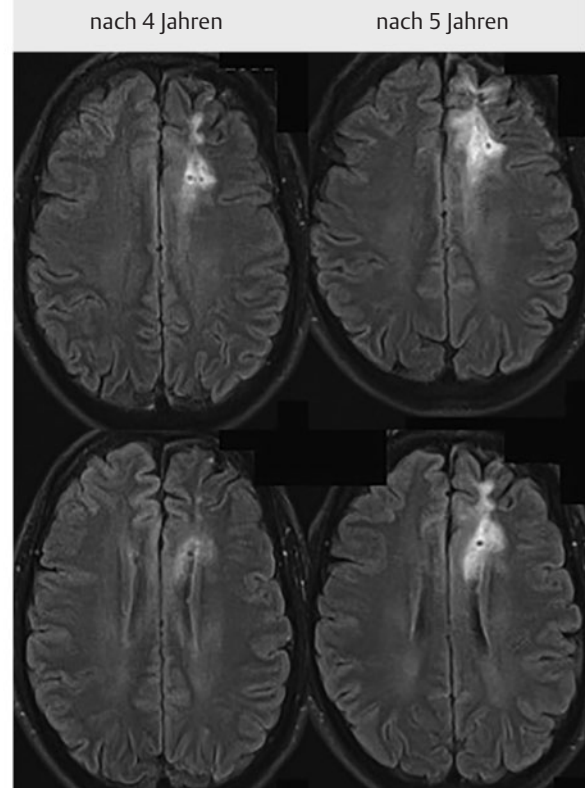
Sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben wurden relevant verlängert (RTOG 9802) [10]. Ähnlich der Situation bei diffusen Astrozytomen erscheint Zuwarten unter regelmäßigen Kontrollen vor allem bei jüngeren Patienten < 40 Jahren, mit vollständiger Resektion sowie ohne neurologische Defizite (mit der Ausnahme epileptischer Anfälle) vertretbar (EANO-Leitlinien; [7]) (s. Fallbeispiel).

Anaplastische Oligodendrogliome

Gemäß zweier randomisierter Studien, RTOG 9402 und EORTC 26951, sollten diese Tumoren, die nach WHO-Definition ebenfalls *IDH*-mutiert und 1p/19q-kodeletiert sind, nach der Tumorresektion mit einer Kombination aus Strahlentherapie und PCV-Chemotherapie behandelt werden [14, 15]. Der Austausch von PCV gegen Temozolomid ist nachvollziehbar und möglicherweise in Einzelfällen sinnvoll, aber nicht evidenzbasiert und hinsichtlich der Effektstärke nicht sicher bewertbar (EANO-Leitlinien; [7]).

FALLBEISPIEL

► **Abb. 3** zeigt die FLAIR-MRT-Dokumentation der asymptomatischen Progression im Zeitverlauf. Zu diesem Zeitpunkt wird die Indikation zu einer Radiotherapie des Teilhirns gestellt. Die Therapie wird aufgrund der Verfügbarkeit in Heidelberg und aufgrund der präklinischen Hinweise für eine höhere Effektivität mit Protonen durchgeführt. Prinzipiell würde heute in einer ähnlichen Situation zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt.



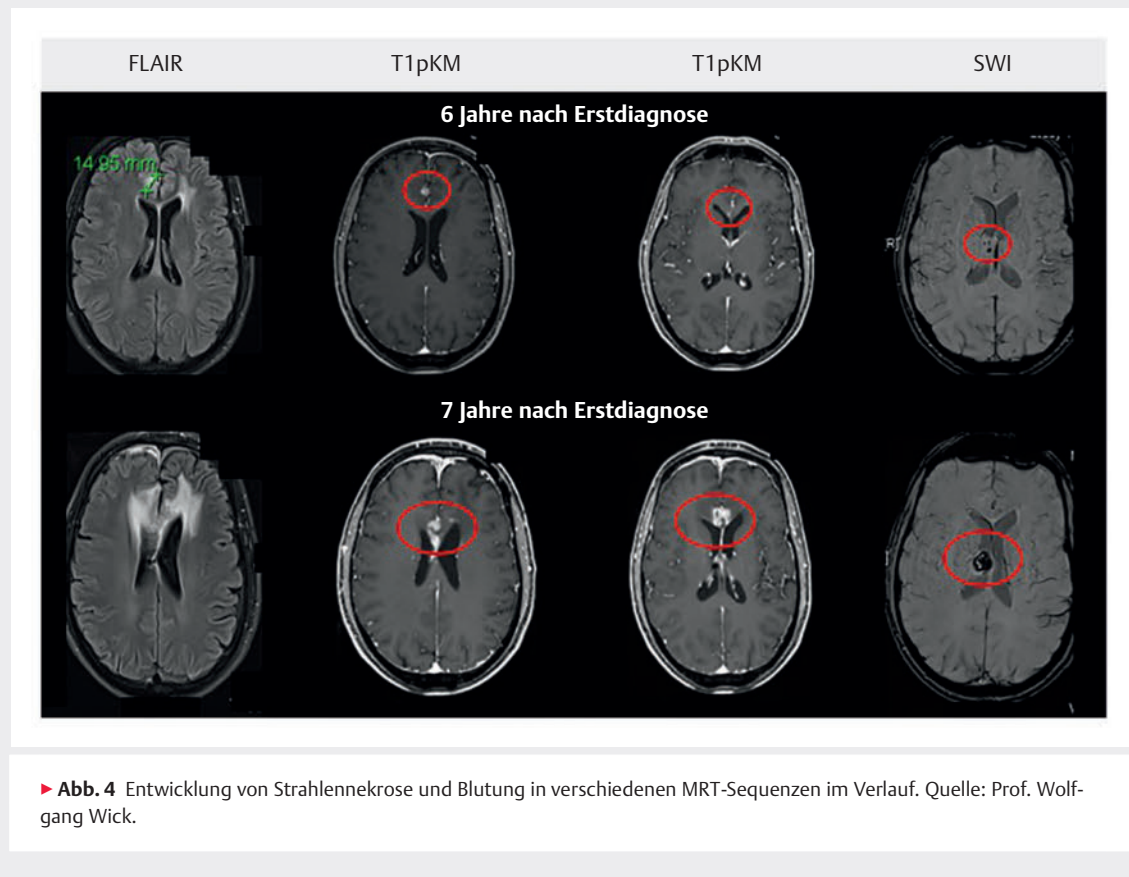
► **Abb. 3** FLAIR MRT-Dokumentation der asymptomatischen Progression nach 4 bzw. 5 Jahren. Quelle: Prof. Wolfgang Wick.

Glioblastom

Patienten mit Glioblastom werden in der Regel nach der Tumorresektion mit der Kombination aus einer z.T. an das Alter und den Funktionsstatus angepassten Strahlentherapie und Temozolomid behandelt, gefolgt von in der Regel bis zu 6 Zyklen einer Erhaltungstherapie mit Temozolomid [16, 17]. Eine Fortführung der Temozolomid-Therapie über 6 Zyklen hinaus ist zumindest für die Mehrzahl der Patienten nicht indiziert [18], wobei vergleichende Daten zur Anzahl der Erhaltungszyklen bei älteren Patienten nach hypofraktioniertem Radiotherapieschema nicht vorliegen und in der relevanten Studie bis zu 12 Zyklen eingesetzt wurden.

FALLBEISPIEL

Im Verlauf von weiteren 2 Jahren – 6 resp. 7 Jahre nach Erstdiagnose – kommt es zur Entwicklung von Strahlennekrose und Blutung, dargestellt in verschiedenen MRT-Sequenzen (► **Abb. 4**).



► **Abb. 4** Entwicklung von Strahlennekrose und Blutung in verschiedenen MRT-Sequenzen im Verlauf. Quelle: Prof. Wolfgang Wick.

Temozolomid verlängert das Gesamtüberleben in relevantem Ausmaß nur, wenn der Tumor einen methylierten MGMT-Promotor aufweist. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Temozolomid erfolgt jedoch bei jungen Patienten in der Regel eine kombinierte Chemoradiotherapie. Insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (oder beidem) kann alternativ zur kombinierten Chemoradiotherapie in Abhängigkeit vom MGMT-Status auch eine Monotherapie mit hypofraktionierter Strahlentherapie (MGMT nicht methyliert) oder Temozolomid (MGMT methyliert) durchgeführt werden [19, 20].

Tumortheraiefelder (TTF) sind eine nicht hirninvasive lokale Hirntumortheraiefelder, bei der ein tragbares Gerät über an der Kopfhaut befestigte Elektroden elektrische Wechselfelder im tumortragenden Gehirn erzeugen soll.

Merke

Die Kombination dieser Tumortheraiefelder mit der Temozolomid-Erhaltungstherapie verlängerte das Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom [21].

Aktuell werden die Kostenerstattung und Patientenakzeptanz dieser Therapie diskutiert. Außerdem gibt es kontroverse Ansichten zur Aussagekraft der Studie, zur Patientenselektion und zu potenziellen Placeboeffekten [22, 23].

Progression

Merke

In der Progression verschwimmen die Grenzen zwischen den Optionen für die verschiedenen WHO-Grade.

Es erscheint plausibel, dass in dieser Phase vor allem Funktionszustand, Zeit seit der Erstlinientherapie und verfügbare Optionen eine Rolle spielen; differenzielle Erwägungen werden vor allem für eine Studienteilnahme getroffen, da hier häufig die Primärdiagnose relevant ist.

Operatives Vorgehen

Wie bereits erwähnt, wird eine Operation in Betracht gezogen, um die Symptome zu verbessern. Dies gilt sowohl für früh progrediente Tumoren oder späte Prognose, wenn jeweils geeignete Rezidivtherapien zur Verfügung stehen. Es ist nicht sicher, wie sich eine zweite Operation auf das Gesamtüberleben auswirkt. Es wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass eine weitere Resektion des gewachsenen Tumors relevant ist, es fehlen jedoch prospektiv kontrollierte Daten. In letzter Zeit gibt es eine zunehmende Nachfrage nach Gewebegewinnung zum Zeitpunkt der Progression, um im Falle der frühen Progression scheinbares Tumorwachstum (Pseudoprogression) auszuschließen und in jedem Fall Material für molekulare Diagnostik zu gewinnen (s. u.).

Re-Bestrahlung

Die Wirksamkeit der Re-Bestrahlung ist bis heute ungewiss. Ihre Einschätzung variiert zwischen Standorten, Ländern, Rezidivmustern und dem Zeitintervall seit der ersten Behandlung. Die Fraktionierung hängt von der Tumorgroße und dem zeitlichen und räumlichen Abstand zur Ersttherapie ab. Es wurden Fraktionen zwischen 2,0 und 2,4 Gy getestet, aber auch höhere Dosen pro Fraktion von 5–6 Gy unter Verwendung einer stereotaktischen hypofraktionierten Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 30–36 Gy sowie eine Radiochirurgie mit einer Einzeldosis von 15–20 Gy. Die Gesamtoxität scheint nicht das Hauptproblem zu sein [24]. Wie bei systemischen Therapien fehlt es an relevanter Wirksamkeit mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 3,8% nach 6 Monaten in der randomisierten APG101-Studie bei 18 Fraktionen von 2 Gy [25].

Es besteht Bedarf an einer Definition für einen Standard für die Wiederbestrahlung, an der Entwicklung von Biomarkern, die an Radioresistenz beteiligt sind, sowie an Studienkonzepten, die kontrollierte Informationen darüber liefern, ob eine Re-Bestrahlung überhaupt ein vernünftiger Ansatz ist oder nicht.

THERAPIE

Die Erwägungen zur Effektivität einer Re-Bestrahlung gelten vor allem für die herkömmliche Photonen-therapie; die Relevanz unterschiedlicher Strahlungsqualitäten wie C12-Ionen oder Protonen ist ebenfalls offen (s. Fallbeispiel, bei dem eine Protonenbestrahlung zu einer bildgebend schwierig zu bewertenden, aber asymptomatischen Strahlennekrose geführt hat).

Aktuell wurde mit der Phosphorylierung von PTEN am Tyrosin 240 (pY240-PTEN) ein erster relevanter Biomarker für eine mögliche Radioresistenz experimentell postuliert [26].

Medikamentöse Therapie

Die meisten Studien zur Progressionstherapie mit systemisch wirksamen Medikamenten sind von begrenzter Größe und daher durch die Heterogenität der Krankheit beeinflusst, nicht vergleichend oder ohne einen Kontrollarm, dem das experimentelle Medikament fehlt.

Zusätzlich zur erneuten Exposition mit Temozolomid bei Standarddosis erhalten die meisten Patienten einen der Nitrosoharnstoffe, d. h. Carmustin [BCNU], Lomustin [CCNU] oder Fotemustin. Sie alkylieren an den N7- und O6-Positionen von Guanin und führen Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen ein; zudem wirken sie durch Carbamoylierung von Aminosäuren, die Transkriptions-, Translations- und Posttranskriptionsprozesse stören. Hierbei handelt es sich um DNA-Alkylierungs- und Methylierungsmedikamente, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und bei der Behandlung von Gliomen intensiv eingesetzt wurden. Sie können eine beträchtliche hämatologische Toxizität mit langanhaltender Knochenmarksuppression, Leber- und Nierentoxizität und -insbesondere Carmustin-interstitielle Lungenerkrankungen verursachen. Die Wirksamkeit hängt sowohl in der AVAREG-Studie [27] als auch in der EORTC-26101-Studie [28] vom *MGMT*-Status ab.

Eine erneute Exposition mit Temozolomid ist nur von Bedeutung, wenn bei Patienten ein progredientes *MGMT*-hypermethyliertes Glioblastom diagnostiziert wird [29].

Die vorliegenden Daten lassen keine Empfehlung für die Verwendung dosisintensivierter Temozolomid-Schemata zu.

Pragmatische Optionen

Sicherlich können viele Behandlungen bei Patienten mit progredientem Glioblastom nach den o.g. Konzepten versucht werden.

TIPP

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir wann immer gemäß Funktionsstatus und allgemeiner medizinischer Einschränkungen möglich als erste Option eine Studienteilnahme empfehlen.

Nachdem weitere Medikamente nicht zugelassen sind und freie Heilversuche limitierte Optionen darstellen, empfehlen wir einen weiteren pragmatischen Ansatz, in dem das Gewebe – der Primäroperation oder präferenziell nach der Progression – gewonnen wird und mögliche molekular fundierte Behandlungsentscheidungen untersucht werden [30]. Für die Frage der Wertigkeit molekularer Untersuchungen aus dem Primärgewebe für die Rezidivsituation existieren allerdings aktuell unterschiedliche Vorstellungen; eine kürzlich erschienene Arbeit relativiert den molekularen Selektionsdruck in der Progression von Gliomen [31].

Cave

Die elektrischen Therapiefelder sind keine Option im Progress, wenngleich sie manchmal anders beworben wurden [32].

Therapieentwicklung

Aus unserer Sicht wird die nahe Zukunft dazu beitragen, den erstaunlichen Fortschritt beim Verständnis des molekularen Hintergrunds von Glioblastomen in komplexere, aber vielversprechendere Therapiekonzepte umzusetzen.

Antiangiogenese

Der antiangiogene Antikörper Bevacizumab, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) neutralisiert, verlängert bei Neudiagnose oder im Rezidiv eines Glioblastoms nicht das Gesamtüberleben, hat möglicherweise steroidsparende Effekte und verlängert das progressionsfreie Überleben bei vermutlich erhaltener Lebensqualität [33–35]. Ob die Auswahl auf der Grundlage molekularer oder bildgebender Parameter erfolgen kann, muss noch festgelegt werden.

MGMT-abhängige Therapie

Die Verwendung von Temozolomid kann entsprechend dem Methylierungsstatus des *Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT-)*Promotors überdacht werden; Patienten mit einem aktiven Promotor können, falls verfügbar, hinsichtlich der Teilnahme an einer Studie oder einer weiteren molekularen Aufarbeitung des Gewebes aufgeklärt werden, um Temozolomid möglicherweise zu er-

setzen. Die Kombination von Temozolomid mit CCNU verstärkt vermutlich in der Erstlinientherapie die Wirksamkeit der Chemostrahlentherapie bei Glioblastompatienten mit methyliertem MGMT-Promoter [36]. Daher kann Patienten mit einem inaktiven (hypermethylierten) MGMT-Promotor für die Begleitbehandlung mit der Methylierungs- und Alkylierungsverbindung Lomustin zusätzlich zu Temozolomid empfohlen werden.

Immuntherapie

Immuntherapeutische Ansätze können von Tumortypen und molekularen Signaturen abhängen. Die Immuntherapie wird als eine gültige Option für Patienten mit Glioblastom angesehen, obwohl die Daten zum Nachweis dieser Hypothese weitgehend auf Fallberichte beschränkt sind und analog zu den Erfolgen bei anderen Malignomen formuliert wurden.

Unabhängig vom Ansatz (z.B. Checkpoint-Hemmung, gezielter Impfstoff, adoptiver T-Zelltransfer) müssen die klonale Repräsentation des Zielantigens und die immun-suppressive Mikroumgebung für die klinische Entwicklung berücksichtigt werden. Beispielsweise ist EGFRvIII ein subklonales Antigen mit heterogener Expression im Tumorgewebe, das theoretisch einer Immunevasion unterliegt. Trotz vielversprechender, wenngleich unkontrollierter Daten aus einer kleinen monozentrischen Studie scheiterte eine Phase-III-Studie.

VXM01 kodiert für den vaskulären Endothel-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (VEGFR2), um eine Immunreaktion hervorzurufen, die spezifisch gegen die Tumorgefäße gerichtet ist. Es befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung zur Behandlung solider Krebstypen.

Eine aktuell in Studien untersuchte orale DNA-Impfstoffplattform basiert auf dem zugelassenen, abgeschwächten *Salmonella-typhi*-Impfstoffstamm Ty21a, der bei Millionen von Menschen zur prophylaktischen Impfung gegen Typhus eingesetzt wurde. Die Plattform erlaubt eine Integration gegen unterschiedliche Tumorantigene gerichteter Sequenzen.

IDH1R132H und H3.3K27M als frühe Gründermutationen repräsentieren klonale Antigene, jedoch müssen noch kontrollierte klinische Daten über ihre Relevanz generiert werden. Das *Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium (GAPVAC)* realisierte eine Immuntherapie, bei der die Auswahl aktiv personalisierter Peptidimpfstoffe (APVAC) für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nicht nur auf der Sequenzierung des gesamten Exoms, sondern auch auf Präsentation der Antigene und Immunogenität beruhte. Liganalysen lieferten Informationen über die tatsächliche Darstellung relevanter Epitope im Tumor. Durch Sequenzierung und Massenspektrometrie identifizierte mutierte Peptide wurden nicht nur für die Peptidimpfung

verwendet, sondern dienen als Plattform für personalisierte Immuntherapien mit potenziell aggressiveren zellbasierten Behandlungen [37].

Kontrollierte klinische Studien untersuchen die Wirksamkeit von Nivolumab bei Patienten mit progredienten und neu diagnostizierten Glioblastomen. Während die Studien mit neu diagnostizierten Patienten, die nach dem *MGMT*-Promotor-Methylierungsstatus aufgetrennt wurden, noch laufen, wurden Ergebnisse der Studie mit progredientem Glioblastom, in denen Nivolumab und Bevacizumab verglichen wurden, berichtet. 369 Patienten, deren Tumor nach einer Standardbehandlung progredient war, wurden alle 2 Wochen ($n = 184$) mit 3 mg/kgKG Nivolumab oder alle 2 Wochen ($n = 185$) mit 10 mg/kgKG Bevacizumab behandelt. Das progressionsfreie Überleben war im Bevacizumab-Arm [HR = 1,97 (1,57, 2,48)] mit einem Median von 3,5 Monaten [2,9, 4,6] bzw. 1,5 Monaten [1,5, 1,6] überlegen.

Es gab kein Signal für einen Unterschied im Gesamtüberleben bei dieser nicht selektionierten Patientenpopulation (HR = 1,04 [0,83, 1,30], $p = 076$) mit einem Median von 10,0 Monaten (9,0, 11,8) für Bevacizumab und 9,8 Monaten (8,2, 11,8) Nivolumab [38].

Nivolumab oder Temozolomid in Kombination mit einer Strahlentherapie bei neu diagnostizierten Patienten mit *MGMT*-unmethyliertem Glioblastom werden in CheckMate 498 behandelt. CheckMate 548 untersucht Nivolumab oder Placebo in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid bei Patienten mit *MGMT*-methyliertem oder hinsichtlich *MGMT* nicht bestimmbarem Glioblastom.

Checkpoint-Inhibitoren bei Glioblastomen arbeiten möglicherweise nur mit einem spezifischen immunogenen Hintergrund, der möglicherweise durch hohe genomische Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) definiert wird, oder bei einer immunaktivierenden Behandlung, z. B. Impfung oder Strahlentherapie. Die prominentesten sogenannten Checkpoints bei anderen Malignomen sind möglicherweise nicht die wichtigsten beim Glioblastom; andere Faktoren wie das CD95-System oder Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) oder andere können von größerer Bedeutung sein.

Neben der Beschränkung auf der Grundlage der molekularen Stratifizierung gibt es Konzepte, die einen stärkeren Immuneffekt versprechen. Mehrere chimäre Antigenrezeptoren befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung für Patienten mit Glioblastom. Die derzeit verfügbaren Daten beziehen sich auf Interleukin-13-Rezeptor (IL13R)- $\alpha 2$, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Variante III und HER2 als Zielmoleküle. Es gibt bereits Fälle und Kleinserien, die die Durchführbarkeit und

die überschaubare Toxizität belegen, die translationalen Forschungen hinsichtlich der Wirksamkeit und der Resistenzmechanismen laufen jedoch weiter.

Molekular zielgerichtete Therapie

Biomarker, die das Ansprechen vorhersagen und letztendlich von einer gegebenen Therapie sowie einer effektiven Behandlung profitieren, sind die Eckpfeiler der präzisen Neuroonkologie.

TIPP

MGMT ist ein gutes Beispiel für einen prädiktiven Biomarker im Bereich der Gliome.

Es gibt jedoch keinen offiziell anerkannten (akkreditierten) Test. Es ist außerdem möglich, dass die Vorhersage der Reaktion auf Temozolomid komplexer ist, als die Bestimmung des *MGMT*-Methylierungsstatus nahelegt. Die Abgrenzung der korrekten Untergruppen kann nach aktuellen Daten auch globale Methylierungsprofile und den TERT-Status umfassen.

Eine Strategie für die Behandlung neu diagnostizierter oder rezidivierender Glioblastome sowie Beispiele für mutmaßliche prädiktive Biomarker (► **Tab. 2**) lässt sich wie folgt skizzieren:

- molekulare Analyse eines für die aktuelle Progression repräsentativen Gewebes; d. h. ggf. neue Gewebeprobe/Operation für die Durchführung der Analytik;
- Verwendung von Hochdurchsatzverfahren, möglicherweise standortabhängigen Genpanels oder gezielter molekularer Tests oder Immunhistochemie.

Es existieren einzelne zielgerichtete Medikamente bzw. Wirkprinzipien (► **Tab. 2**) und interessante Beispiele für die Umwidmung von Medikamenten mit weniger intuitiven Verbindungen für das Glioblastom-Feld (Repurposing). Diese Medikamente sollten in einer ansonsten ausweglosen klinischen Situation und mit assoziierten Biomarkern getestet werden. In einer Pilotuntersuchung, die als Modell für die in der aktuellen Übersicht enthaltenen Beispiele dient, wurden sogar häufig Medikamentenkombinationen empfohlen, womit dem Konzept gefolgt wird, dass das Blockieren mehrerer Signalwege mit einer Kombinationstherapie möglicherweise wirksamer ist als die Einzelwirkstofftherapie, insbesondere bei der Behandlung von rezidivierenden, progressiven Glioblastomen [39].

Eine gut definierte Zuordnung von Patienten mit neu diagnostiziertem und progredienten Gliomen in klinische Studien, die auf molekularen Charakteristika des Tumors basieren, sowie die notwendige retrospektive Validierung potenzieller Biomarker im klinischen Umfeld erscheinen unerlässlich. Ein aktuelles Konzept, das prospektiv Bio-

► **Tab. 2** Beispiele für biomarkerassoziierte Therapien aus der N²M²-Studie.

vermuteter Biomarker	Medikation	Wirkmechanismus
Alk-Fusion/Punktmutation	Alk-Inhibitor	Alk-Kinase-Hemmung
CDK4/6-Amplifikation, CDKN2A/B-Deletion, Rb-Wildtyp	CDK4/6-Inhibitor	CDK4/6-Hemmung
mTOR Ser2448-Phosphorylierung	mTOR-Inhibitor	mTOR-Hemmung
P53-Wildtyp und MDM2-Amplifikation	MDM2-Inhibitor	MDM2-Hemmung
SHH-Amplifikation	SHH-Inhibitor	SHH-Hemmung

CDK = Cyclin-dependent Kinase; CDKN = Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A; MDM = Mouse Double Minute 2 Homolog; mTOR = Mechanistic Target of Rapamycin; SHH = Sonic Hedgehog

marker zur Anreicherung für potenziell vorteilhafte Patienten nutzt, ist das Neuro Master Match (N²M²/NOA-20) des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) und der NOA. Es handelt sich um eine Studie mit molekular abgestimmten zielgerichteten Therapien plus Strahlentherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom ohne Methylierung des *MGMT*-Promotors.

Das AGILE-Konsortium für ein adaptives, globales, innovatives Lernumfeld für Glioblastoma (AGILE) plant einen differenziellen Ansatz, indem es potenzielle Biomarker aus einer nicht ausgewählten Kohorte mit den gegebenen Therapien zuerst bewertet und diese Informationen über adaptive Prozesse integriert, um die Anreicherung während der Studie zu steigern.

Schlussfolgerungen und Zukunftsvisionen

Die Heterogenität und eine auf verschiedenen Ebenen greifende primäre und erworbene Resistenz gegenüber allen bekannten Therapieformen (zumindest bei Patienten

mit Glioblastom) lassen an der Effektivität aller bekannten Ansätze zweifeln. Ausnahmen könnten nach heutigem Stand immuntherapeutische Konzepte gegenüber multiplen Antigenen und starker Entzündungsreaktion sowie Angriffe gegen übergeordnete Prinzipien des Gliomwachstums darstellen. Hier stellen die Tumornetzwerke besonders beachtenswerte Zielstrukturen dar. Zum einen ist es möglich, dass andere als die bisher untersuchten Substanzklassen, wie z.B. Modulatoren von Ionenkanälen oder Neurotransmittern, eine wichtige Funktion haben, und zum anderen die Netzwerke als Vehikel für die Verbreitung relevanter Therapien im Tumor genutzt werden können.

Ein letzter, auf den ersten Blick trivialer, aber mit Blick auf aktuell auch in Deutschland laufende oder geplante Studien relevanter Punkt betrifft die Frage nach der prinzipiellen Geeignetheit der jeweils untersuchten Medikamente und deren Dosierung mit Blick auf die Blut-Tumor-Schranke und den interstitiellen Druck.

KERNAUSSAGEN

Bei Vorliegen des Verdachts einer Hirntumorerkrankung nach Durchführung der Bildgebung der Wahl – MRT – ist prinzipiell eine histologische Sicherung anzustreben.

- Eine leitliniengerechte Diagnostik erfordert gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation auch die Bestimmung molekularer Marker.
- Patienten mit einem Hirntumor sollten vor einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme in einem interdisziplinär besetzten Tumorboard beraten werden. Dies gilt auch für die Planung eines chirurgischen Eingriffs (außer in Notfallsituationen).
- Prinzipiell ist eine leitliniengerechte Therapie anzustreben. Hierbei unterscheiden sich die nationalen und die europäischen Leitlinien nicht.
- Insbesondere Patienten mit prognostisch günstigen (gem. WHO-Grad oder molekular) Tumoren profitieren von einer Ergänzung der Strahlentherapie durch eine Chemotherapie.
- Tumortheraiefelder verlängern in einer Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom das Gesamtüberleben, stellen allerdings keinen Therapiestandard dar.
- In der Progression kommen in Abhängigkeit vom Gesamtzustand, einer Möglichkeit für Re-Operation oder Re-Bestrahlung, Studienoptionen, Patientenwunsch und bisher eingesetzten Therapien sehr individuelle und nicht mehr formal nach WHO-Grad differenzierte Schemata zum Einsatz.
- Für keine der molekular zielgerichteten Therapien oder Immuntherapien liegen bisher vergleichende Daten mit Signalen für Effektivität vor. Dennoch stellen molekulare Untersuchungen, Immunintervention und die aktuell erforschten Gliomnetzwerke attraktive Konzepte für eine wissenschaftliche Beschäftigung mit Gliomen dar.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Antje Wick

PD Dr. med. Antje Wick ist Oberärztin und Leiterin des Bereichs Neuroonkologischer Studien der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Heidelberg. Medizinstudium 1992–1999 in Bonn, Boston und Tübingen. Facharztausbildung zur Neurologin 2000–2006 Universitätsklinikum Tübingen, 2008 Universitätsklinikum Heidelberg. Habilitation 2015.



Wolfgang Wick

Prof. Dr. med. Wolfgang Wick ist Ärztlicher Direktor der Neurologischen Universitätsklinik in Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperations-einheit Neuroonkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum. Medizinstudium 1990–1997 in Bonn, London und Boston. Facharztanerkennung und Habilitation 2003 nach Ausbildung in der Neurologie in Tübingen. Nach Tätigkeit als Oberarzt und Stellv. Ärztlicher Direktor in Tübingen von 2007–2014 Professor für Neuroonkologie und Ärztlicher Direktor der Abteilung Neuroonkologie in Heidelberg.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Neurologische Klinik, Universitätsklinik Heidelberg
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
wolfgang.wick@med.uni-heidelberg.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Wolfgang Wick, Heidelberg.

Literatur

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016; 131: 803–820
- [2] Capper D, Jones DTW, Sill M et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018; 555 (7697): 469–474
- [3] Osswald M, Jung E, Sahm F et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 2015; 528 (7580): 93–98
- [4] Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 789–794
- [5] Miller AM, Shah RH, Pentsova EI et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. *Nature* 2019; 565 (7741): 654–658
- [6] Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J et al.; Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1188–1198

- [7] Weller M, van den Bent M, Tonn JC et al., for the European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas. European Association for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; 18: e315–e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- [8] Nayak L, DeAngelis 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 Oncol* 2017; 19: 625–635
- [9] Harrison RA, Wefel JS. Neurocognitive Function in Adult Cancer Patients. *Neurol Clin* 2018; 36: 653–674
- [10] Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1344–1355
- [11] Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1529–1537
- [12] van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017; 390: 1645–1653
- [13] Wick W, Meisner C, Hentschel B et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013; 81: 1515–1522
- [14] Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337–343
- [15] 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* 2013; 31: 344–350
- [16] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996
- [17] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1027–1037
- [18] Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2017; 88: 1422–1430
- [19] Malmstrom 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* 2012; 13: 916–926
- [20] Wick W, Platten M, Meisner C et al., for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Chemotherapy versus radiotherapy for malignant astrocytoma in the elderly. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707–715
- [21] Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs. maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2306–2316
- [22] Wick W. TTFields: where does all the skepticism come from? *Neuro-Oncology* 2016; 18: 303–305
- [23] Weller M. Tumor-treating fields: time for demystification. *Ann Oncol* 2018; 29: 1628–1630
- [24] Ryu S, Buatti JM, Morris A et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014; 118: 489–499
- [25] Wick W, Fricke H, Junge K et al. A phase II, randomised, study of weekly APG101 + reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6304–6313
- [26] Ma J, Benitez JA, Li J et al. Inhibition of Nuclear PTEN Tyrosine Phosphorylation Enhances Glioma Radiation Sensitivity through Attenuated DNA Repair. *Cancer Cell* 2019; 35: 504–518
- [27] Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1304–1312. doi:10.1093/neuonc/now035
- [28] Wick W, Gorlia T, Bendszus M et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1954–1963
- [29] 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* 2015; 21: 2057–2064
- [30] Byron SA, Tran NL, Halperin RF et al. Prospective feasibility trial for genomics-informed treatment in recurrent and progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 295–305. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0963
- [31] Körber V, Yang J, Barah P et al. Evolutionary trajectories of IDHWT glioblastomas reveal a common path of early tumorigenesis instigated years ahead of initial diagnosis. *Cancer Cell* 2019; 35: 692–704.e12. doi:10.1016/j.ccell.2019.02.007
- [32] Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2192–2202
- [33] Chinot OL, Wick W, Mason W et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 709–722
- [34] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 699–708
- [35] Wick W, Gorlia T, Bendszus M et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1954–1963
- [36] Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al.; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 678–688
- [37] Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature* 2019; 565: 240–245
- [38] Reardon DA, Omuro A, Brandes AA et al. Randomized Phase 3 Study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs. bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro-Oncology* 2017; 19: iii21. doi:10.1093/neuonc/nox036.071
- [39] Byron SA, Tran NL, Halperin RF et al. Prospective feasibility trial for genomics-informed treatment in recurrent and progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2017; pii: clincanres.0963.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0803-5596>
 Neurologie up2date 2019; 2: 283–298
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 2511-3453

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXCAH96>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXCAH96> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156645267



Frage 1

Nach der WHO-Klassifikation von 2016 sind für die korrekte Bestimmung eines diffusen Glioms welche molekularen Informationen essenziell?

- A IDH-Status, 1p19 q-Status
- B MGMT-Status
- C MGMT-Status, IDH-Status, 1p19 q-Status
- D Bislang sind molekulare Informationen freiwillig.
- E Nur der IDH-Status ist ausreichend.

Frage 2

Welche Maßnahmen der Primärprävention von Gliomen stehen zur Verfügung?

- A Vermeidung allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktoren
- B Nikotinkarenz
- C Vermeidung der Nutzung von Mobiltelefonen ohne Freisprecheinrichtung
- D Neben einer geringen familiären Prädisposition sind bislang keine Risikofaktoren bekannt.
- E Vermeidung von Hormonersatzpräparaten

Frage 3

Diagnostisches Vorgehen der Wahl bei Verdacht auf Gliom ist ...

- A die CCT.
- B die EEG.
- C die Liquoruntersuchung und CCT.
- D die MRT.
- E die zerebrale Angiografie.

Frage 4

Welche Disziplinen sollten bei einem interdisziplinären Tumorboard vertreten sein?

- A Neurologie ist ausreichend.
- B Neurologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie sind ausreichend.
- C Neuroradiologie, Neurochirurgie, Neurologie, Radioonkologie und, falls kein Neuroonkologe verfügbar ist, medizinische Onkologie.
- D Medizinische Onkologie ist ausreichend.
- E Neurochirurgie und Neurologie sind die beiden im interdisziplinären Tumorboard bei Gliomen ausschließlich vertretenen Disziplinen.

Frage 5

Welches ist die Standardtherapie für ein Gliom WHO Grad II mit Behandlungsbedarf?

- A alleinige Operation
- B Operation und nachfolgende Radiotherapie
- C Operation, nachfolgende Radiochemotherapie mit PCV (= Procarbazin + CCNU [Lomustin] + Vincristin) (oder Temozolomid)
- D Operation und Chemotherapie mit PCV (oder Temozolomid)
- E alleinige Biopsie und Chemotherapie

Frage 6

Welches ist die Standardtherapie für ein anaplastisches Oligodendrogliom?

- A makroskopische Resektion
- B Operation und nachfolgende Radiochemotherapie mit PCV (Procarbazin + CCNU [Lomustin] + Vincristin)
- C Operation und nachfolgende Chemotherapie
- D Operation und nachfolgende Radiotherapie
- E Operation, Radiotherapie und Therapie mit elektrischen Wechselfeldern

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

Frage 7

Welches ist die Standardtherapie für einen Patienten mit Glioblastom?

- A Biopsie und nachfolgende Radiotherapie
- B Biopsie und nachfolgende Therapie nach MGMT-Status
- C Operation und Radiochemotherapie mit Temozolomid
- D Radiochemotherapie mit PCV
- E Radiotherapie und elektrische Wechselfelder

Frage 8

Welche der nachfolgenden Therapien ist für einen Patienten mit progredientem Glioblastom in Deutschland zur Therapie zugelassen?

- A Tumor-treating Fields (NovoTTF)
- B Avastin
- C Checkpoint-Inhibitoren
- D Temozolomid und CCNU
- E Temozolomid

Frage 9

Welche pragmatischen Optionen für die Rezidivbehandlung eines Patienten mit malignem Gliom werden aktuell *nicht* empfohlen?

- A Re-Operation
- B Re-Bestrahlung
- C Re-Exposition mit einer alkylierenden Chemotherapie
- D elektrische Wechselfeldbehandlung (TTF)
- E Studienteilnahme

Frage 10

Eine der im Folgenden genannten Supportivtherapieoptionen für Patienten mit Glioblastom wird aktuell *nicht* empfohlen. Welche?

- A Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie mit Cotrim forte oder Pentamidin
- B Methadonbehandlung
- C Steroidbehandlung abhängig von der klinischen Situation
- D Ondansetron
- E Tropisetron