

## Gliome

### Was gibt es Neues?

- Die RTOG-Studie 94–02 und die EORTC-Studie 26951 belegen im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie anaplastischer oligodendroglialer Tumoren eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit, wenn zusätzlich zur Strahlentherapie in der Primärtherapie die PCV-Chemotherapie eingesetzt wird (Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006). In beiden Studien war die mediane Überlebenszeit bei Verlust genetischen Materials auf den Chromosomen 1 p und 19q deutlich höher als bei Fehlen dieses Verlusts (Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006).
- Die fluoreszenzgestützte Operation maligner Gliome verbessert die Rate kompletter Resektionen und erhöht die Rate der Progressionsfreiheit nach 6 Monaten (Stummer et al. 2006).
- Die Strahlentherapie ist der alleinigen supportiven Therapie bei älteren Patienten mit malignen Astrozytomen überlegen (Keime-Guibert et al. 2007).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

#### Allgemein

- Früherkennung und Prävention besitzen bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert (↑, **B**).
- Bei hereditären Tumorsyndromen sollte eine humangenetische Beratung erfolgen und ggf. eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden (**B**).
- Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die MRT ohne und mit Kontrastmittel (**A**).
- Vor allem bei der ersten MRT- oder CT-Verlaufskontrolle nach der Strahlentherapie muss bei Vergrößerung der Raumforderung eine Pseudoprogression differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (↑, **B**).
- Nur in sehr seltenen Ausnahmen sollte auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden (**A**).
- Histologische Diagnosen sollten sich an der aktuellen WHO-Klassifikation orientieren (**A**).
- Molekulare Marker sollten außerhalb klinischer Studien (noch) nicht zur Entscheidung über Strahlen- und Chemotherapie herangezogen werden (**B**).
- Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität (**B**).

#### Grad-II-Tumoren

- Biopsisch/operativ gesicherte diffuse Astrozytome (WHO-Grad II), die klinisch bis auf zerebrorganische Anfälle asymptomatisch sind, können insbesondere bei jüngeren Patienten < 40 Jahre beobachtet werden (↔, **C**).
- Klinisch symptomatische, radiologisch zirkumskripte WHO-Grad-II-Astrozytome an operativ gut

- zugänglicher Stelle sollten mikrochirurgisch reseziert werden ( $\leftrightarrow$ , **C**).
- Klinisch symptomatische oder progrediente WHO-Grad-II-Astrozytome werden bestrahlt, wenn chirurgische Optionen mit einem hohen Risiko neurologischer Morbidität verbunden sind ( $\uparrow$ , **B**).
  - Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms sollte die Reoperation erwogen und in der Regel (falls noch nicht erfolgt) die Strahlentherapie angeschlossen werden ( $\uparrow$ , **B**).
  - Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms nach Strahlentherapie soll auf individueller Basis die Indikation zur Chemotherapie geprüft werden ( $\uparrow$ , **B**).
  - Oligoastrozytome des WHO-Grads II werden analog zu den Strategien bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II behandelt ( $\leftrightarrow$ , **C**).
  - Sollte bei oligodendroglialen Tumoren des WHO-Grads II eine über operative Maßnahmen hinausgehende Therapie indiziert sein, so sind Chemotherapie (am ehesten PCV-Schema oder Temozolomid) und Strahlentherapie vermutlich als ähnlich wirksam einzuschätzen ( $\leftrightarrow$ , **C**).

### Grad-III-Tumoren

- Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion ( $\uparrow\uparrow$ , **A**).
- Chemotherapie ist beim anaplastischen Astrozytom wirksam, aber der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie ist ungewiss (Primärtherapie oder Rezidivtherapie) ( $\uparrow$ , **B**).
- Anaplastische Oligoastrozytome des WHO-Grads III werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendrogliomen des WHO-Grads III behandelt ( $\leftrightarrow$ , **C**).
- Standardtherapie der anaplastischen oligodendroglialen Tumoren bleibt die alleinige Strahlentherapie, wenngleich die primäre Chemotherapie, am ehesten nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid, vermutlich ähnlich wirksam ist. Die primäre Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie ist nicht indiziert ( $\leftrightarrow$ , **C**).

### Glioblastom

- Standardtherapie des Glioblastoms sind Resektion (wenn möglich) oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und der begleitenden sowie erhaltenden (adjuvanten) Chemotherapie mit Temozolomid mit 6 Zyklen ( $\uparrow$ , **A**).
- Im Rezidiv sollte auf individueller Basis die Indikation zu Reoperation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie geprüft werden ( $\uparrow$ , **B**).

### Definition

Die vorliegende Leitlinie zu den Gliomen des Erwachsenenalters befasst sich in Anlehnung an die dritte Auflage der histologischen Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Louis et al. 2007) mit Gliomen des WHO-Grads I (pilozytisches Astrozytom), des WHO-Grads II (diffuse Astrozytome, fibrillär, gemistozytisch, protoplasmatisch, pilomyxoides Astrozytom, Oligodendrogliome, Oligoastrozytome) und des WHO-Grads III (anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome, anaplastische Oligoastrozytome) sowie mit Glioblastomen (WHO-Grad IV), der Gliomatosis cerebri, Hirnstammgliomen und spinalen Gliomen.

## Früherkennung und Prävention

Die Inzidenz der Gliome beträgt insgesamt etwa 5–6/100000 Einwohner pro Jahr. Einfach zu erhebende Parameter wie z. B. die Bestimmung eines gliomassoziierten Proteins im Serum stehen nicht zur Verfügung. Für den Nachweis eines Glioms sind bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erforderlich. Schließlich ist aus kasuistischen Beobachtungen bekannt, dass sich Glioblastome innerhalb weniger Wochen entwickeln können. Aus diesen Gründen spielt die Früherkennung bei Gliomen klinisch derzeit keine Rolle. Lediglich bei seltenen hereditären Syndromen mit Neigung zur Entwicklung von Gliomen (Neurofibromatose I/II, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) werden bildgebende Verfahren als Screening-Methode eingesetzt (**B**). Ob die Bildgebung auch im weiteren Verlauf ohne klinische Hinweise auf einen Hirntumor wiederholt werden sollte, ist ungewiss.

## Diagnostik

### Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung ist die Erfassung der ersten, durch den Tumor bedingten Symptome und deren weiteren Entwicklung wichtig. Die Anamnese kann auch im Vorfeld der diagnostischen Abklärung Risikofaktoren wie Immunschwäche oder chronische Alkoholkrankheit erfassen, die für differenzialdiagnostisch in Frage kommende, nichttumoröse Raumforderungen Bedeutung haben. Je nach psychopathologischem Status des Patienten kommt der Fremdanamnese größeres Gewicht zu. Klinische Verdachtssymptome für eine intrakranielle Raumforderung sind neu auftretende fokale oder generalisierte zerebraloorganische Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und Zeichen erhöhten Hirndrucks.

### Klinische Untersuchung

Die klinisch-internistische Untersuchung erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnose primär extrazerebraler, metastasierender Tumoren und wird bei Bedarf zur Beurteilung der Operationsfähigkeit durchgeführt. Die sorgfältige neurologische Untersuchung dient der Dokumentation der durch den Tumor bereits bei Diagnosestellung verursachten Defizite. Sie ist zur Beurteilung späterer Folgen von Tumorprogression und Therapie (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) von großer Bedeutung. In dieser Hinsicht ist es auch erstrebenswert, in Zukunft häufiger als derzeit üblich eine neuropsychologische Untersuchung zu veranlassen. Als ein Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung ist der Karnofsky-Index festzulegen.

### Neuroradiologische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor wird eine CT- oder MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. Die MRT ist bei Beachtung ihrer Kontraindikationen die Methode der Wahl. Falls das zunächst angewandte bildgebende Verfahren Fragen offen lässt, deren Beantwortung für die Planung des weiteren Procedere relevant ist, müssen weitere bildgebende Verfahren (ggf. CT, MRT, jeweils ohne und mit Kontrastmittel, nach Maßgabe des Operateurs Angiographie) durchgeführt werden. Die CT ist z. B. deutlich besser zum Nachweis von Verkalkungen geeignet, die besonders bei

der Differenzialdiagnose von Oligodendrogliomen wichtig sind. Die Pseudoprogression, eine scheinbare Größenzunahme des Tumors bei Vergrößerung des kontrastmittelaufnehmenden Areals, ist ein relevantes differenzialdiagnostisches Problem vor allem bei der erster Kontrolluntersuchung maligner Gliome nach der Strahlentherapie (de Wit et al. 2004). Die fälschliche Annahme einer solchen Progression birgt die Gefahr, dass potenziell wirksame Therapien zu früh beendet werden. Die potenzielle Bedeutung anderer moderner bildgebender Methoden (Single photon emission computed tomography [SPECT], Positronenemissionstomographie [PET], Magnetresonanztomographie [MRS], funktionelle MRT) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Funktionelle MR-Untersuchungen werden bei entsprechender Tumorlokalisation zunehmend zur Operationsplanung eingesetzt.

#### **Liquordiagnostik**

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer entzündlichen Erkrankung einschließlich Hirnabszess, eines primären zerebralen Lymphoms, eines zerebral metastasierenden Tumors oder eines Keimzelltumors oder zum Nachweis einer Liquoraussaat kann die Liquordiagnostik wesentliche Hinweise geben. Bei Zeichen intrakranieller Drucksteigerung und vor allem bei infratentoriellen Raumforderungen ist die Lumbalpunktion kontraindiziert. Sie gehört nicht zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf Gliom.

#### **EEG**

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

#### **Biopsie/Operation**

Die Erstellung eines spezifischen neuroonkologischen Therapiekonzepts setzt eine mikroskopische morphologische Diagnostik voraus. Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme. Abwartendes oder palliatives Vorgehen ohne histologische Sicherung der Diagnose ist lediglich indiziert, wenn das Interventionsrisiko gegenüber dem Gewinn durch eine histologische oder zytologische Diagnose als gravierender eingeschätzt wird als das Informationsdefizit durch mangelnde morphologische Sicherung der Diagnose.

Mittels einer in Lokalanästhesie durchgeführten stereotaktischen Biopsie ist auch bei Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand eine definitive morphologische Diagnose möglich, um eine Grundlage für therapeutische Entscheidungen sowie die Beratung des Patienten oder der Angehörigen herzustellen – auch im Falle einer infausten Prognose ohne weitere Interventionsmöglichkeiten. Dabei ist die Treffsicherheit der stereotaktischen Biopsie mit Entnahme konsekutiver Biopsiezylinder oder kleiner serieller Proben entlang des gesamten stereotaktischen Zieltrajektes sehr hoch, ebenso wie die diagnostische Zuverlässigkeit im Vergleich zu größeren Resektatstücken. Stereotaktische Biopsien führen bei mehr als 90% aller Patienten zu einer sicheren Diagnose. Sie sind mit Morbiditätsraten von 3–4% und Mortalitätsraten unter 1% assoziiert.

Wichtig für die Entscheidungsfindung zum geplanten Eingriff sind Art und Ausmaß neurologischer Defizite und die Wahrscheinlichkeit ihrer Besserung durch den Eingriff. Einschränkungen bestehen

hier vor allem für offene Operationen. Empfehlungen bezüglich Indikation und Kontraindikation sind besonders schwierig, da die Erhaltung von Funktion und gesunder Struktur neben der Lage des Tumors weitgehend von der angewandten operativen Technik und der Erfahrung des Operateurs bzw. des Zentrums abhängig ist. Generell gilt, dass zusätzliche neurologische Defizite zu vermeiden sind und dass Werkzeugleistungen erhalten bleiben sollen. Der Allgemeinzustand des Patienten, vor allem Alter und Begleiterkrankungen, kann die Therapiemöglichkeiten ebenfalls begrenzen. Eine allgemeine Altersbegrenzung kann nicht angegeben werden. Diese Gesichtspunkte sollten in die Beurteilung der Operationsindikation eingehen. Schlechter Allgemeinzustand – beurteilt als Karnofsky-Index – und höheres Alter sind negative prognostische Faktoren.

#### **Präoperative Behandlung**

In der Neuroonkologie ist die präoperative Behandlung vor dem eigentlichen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff von besonderer Bedeutung. Zur Behandlung der peritumoralen raumfordernden Hirnschwellung sowie zur Prophylaxe oder zur Reduktion des durch die operative Manipulation hervorgerufenen postoperativen Hirnödems ist die medikamentöse antiödematöse Behandlung erforderlich. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Fällen eines ausgeprägten Hirnödems durch die zusätzliche Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen (Mannitol, Glycerol) unterstützt werden. Das Mittel der Wahl in der Akuttherapie ist Dexamethason, bei ausgeprägtem Hirndruck initial mit einer intravenösen Bolusdosis von 40 mg, danach mit 16–32 mg oral täglich, ggf. mit weiterer Reduktion bis zur Operation. Wegen der langen Halbwertszeit ist die einmalige Gabe am Morgen ausreichend. Die maximale Wirkung ist nach 2–3 Tagen zu erwarten. Wenn aufgrund der bildgebenden Befunde differenzialdiagnostisch ein primäres zerebrales Lymphom wahrscheinlich ist, sollte auf die Gabe von Kortikosteroiden verzichtet werden, weil die lympholytische Aktivität der Kortikosteroide die histopathologische Diagnostik deutlich erschwert oder sogar unmöglich machen kann. Hier sollten nur osmotisch aktive Substanzen eingesetzt und rasch eine Sicherung der Diagnose angestrebt werden.

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

#### **Zytologische Diagnostik und Grading**

Der operative Eingriff ist bei Gliomen meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme.

Auf die therapeutischen Ziele der Operation wird weiter unten eingegangen. Bei entsprechender Konstellation ist zunächst die alleinige **Diagnosesicherung mittels stereotaktischer Serienbiopsie** angezeigt. Die Diagnostik wird im Falle der stereotaktischen Gewebsentnahme als zytologisches Verfahren mittels Quetschtechnik und Supravitalfärbung während der Operation durchgeführt. Optimale Ergebnisse sind nur bei einer gemeinsamen Beurteilung der im bildgebenden Verfahren dargestellten Morphologie, der definierten Entnahmestellen und der entsprechenden Präparationen durch den Operateur und den neuropathologischen Diagnostiker zu erwarten. Ist eine intraoperative zytologische Diagnostik nicht möglich, sollte durch Schnellschnittuntersuchung sichergestellt werden, dass diagnostisch verwertbares Gewebe entnommen wurde, bevor der Eingriff beendet wird.

In jedem Fall sollte eine für die jeweilige Raumforderung repräsentative Tumorgewebeentnahme erfolgen. Das nativ oder fixiert asservierte Gewebe wird neuropathologisch makroskopisch und histologisch beurteilt. Aufgrund der zunehmenden Relevanz molekulargenetischer Untersuchungen auch außerhalb klinischer Studien sollte versucht werden, zusätzlich Kryopräparate zu asservieren. Der **makroskopischen Beurteilung** kommt die Aufgabe zu, repräsentative Teile (Zentrum, Randzone, Reaktion) zu bezeichnen und der histologischen Untersuchung zugänglich zu machen. Die **histologische Standarduntersuchung** erfolgt in einem ersten Durchgang mit der HE-Färbung am Paraffinschnitt. Danach wird die Diagnose entsprechend den Richtlinien der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems gestellt. Wesentlich ist neben der Artdiagnose die Zuordnung der biologischen Wertigkeit des Tumorgewebes, das **Grading**, zu den Tumorgraden WHO-Grad I-IV (Louis et al. 2007). Dabei werden Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen als Zeichen der Anaplasie gewertet.

Im Einzelfall sind neurohistologische Spezialfärbungen und insbesondere immunhistochemische Reaktionen notwendig. Folgende **Spezialfärbungen** sind gebräuchlich: Bindegewebsfärbungen (Elastica – van-Gieson-Färbung, Trichrom-Färbung nach Masson) zur Differenzialdiagnose mesodermaler versus glialer Tumoren und zum Nachweis der Bindegewebsbeteiligung bei höhergradigen Gliomen sowie Silberfaserimprägnation zur gleichen Fragestellung und zur Differenzierung zerebraler Lymphome. Zusätzlich zur konventionellen Lichtmikroskopie hat der immunhistochemische Nachweis zell- bzw. gewebsspezifischer Differenzierungsmarker im Einzelfall, insbesondere auch bei der Beurteilung kleiner stereotaktischer Biopsieproben, eine wichtige Bedeutung für die Differenzialdiagnostik erlangt. Häufig eingesetzte **immunhistochemische Marker** für supratentorielle Gliome sind das saure **Gliafaserprotein (GFAP)** und das **Protein S 100**. Supratentorielle Gliome sind im Regelfall GFAP- und/oder S 100-positiv und negativ für epitheliale (Zytokeratine) und lymphozytäre (CD 20, CD 45) Marker. Dies erlaubt die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinometastasen und Lymphomen. Auch maligne Melanome, Meningeome, sarkomatöse Tumoren und Keimzelltumoren können immunhistochemisch anhand spezifischer Markerexpressionsprofile von Gliomen unterschieden werden. Innerhalb der Gruppe der supratentoriellen Gliome erlaubt die Immunhistochemie jedoch keine zuverlässige Unterscheidung zwischen astrozytären, oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumoren. Die Expression von GFAP ist in astrozytären Gliomen meist stärker ausgeprägt als in den Oligodendroglionen.

Zur Beurteilung der Proliferationsaktivität der Gliome wird häufig die Markierungsrate für das

proliferationsassoziierte **nukleäre Antigen Ki-67** mit Hilfe des MIB1-Antikörpers bestimmt. Diese Untersuchung kann z. B. bei der Differenzierung zwischen WHO-Grad-II- und WHO-Grad-III-Gliomen hilfreiche Zusatzinformationen liefern. Die Gradierung der Gliome besitzt große prognostische Bedeutung (**Tab. 1**).

**Tabelle 1** Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors (Davis et al. 1999)

Tumor	Häufigkeit (% der hirneigenen Hirntumoren)	Inzidenz pro 100000/ Jahr	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	2-Jahres- Überleben (%)	5-Jahres- Überleben (%)
Diffuses Astrozytom	1,3	0,17	47	67	49
Oligodendrogliom	2,6	0,32	41	80	63
Anaplastisches Astrozytom	4,3	0,54	50	46	31
Anaplastisches Oligodendrogliom	0,6	0,07	46	61	38
Glioblastom	22,6	2,94	62	9	3

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

## Allgemeine Hinweise zur Gliomtherapie

### Operative Therapie

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

Bei Verdacht auf ein supratentorielles Gliom und Indikation zur offenen Operation sollte möglichst eine Tumorresektion zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion erfolgen (**Tab. 2**) (↑, **C**). Bei der offenen Operation und Resektion ist die Berücksichtigung eines für die Funktionserhaltung günstigen Zugangswegs besonders wichtig. Im Interesse der Funktionserhaltung sind mikrochirurgische Operationstechniken erforderlich. In funktionell wichtigen Arealen ist ein Monitoring der jeweiligen Hirnfunktion nützlich. Hier befinden sich einige Verfahren in der Phase der Validierung, z. B. die intraoperative Stimulation und Registrierung des Sprachvermögens.

**Tabelle 2** Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome<sup>1</sup>

Tumor	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten <i>oder</i> Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (↑, <b>C</b> )	Resektion und Strahlentherapie ( <i>oder</i> Chemotherapie <i>oder</i> Zuwarten) (↑, <b>C</b> )
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Zuwarten <i>oder</i> Resektion oder Biopsie und Chemotherapie <i>oder</i> Strahlentherapie (↑, <b>C</b> )	Resektion und Chemotherapie <i>oder</i> Strahlentherapie <i>oder</i> Zuwarten (↑, <b>C</b> )
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie <i>und</i> Strahlentherapie (↑↑, <b>B</b> ) ( <i>und/oder</i> <sup>2</sup> Chemotherapie)	Resektion und Chemotherapie <i>oder</i> Strahlentherapie (↑, <b>C</b> )
Anaplastisches	Resektion oder Biopsie und	Resektion und Chemotherapie

Tumor	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III	Chemotherapie oder Strahlentherapie <sup>2</sup> (↑, <b>B</b> ) (oder kombinierte Behandlung <sup>3</sup> )	oder Strahlentherapie (↑, <b>C</b> )
Glioblastom WHO-Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie (↑↑, <b>A</b> ) und Chemotherapie (↑, <b>B</b> )	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie (↑, <b>C</b> )

<sup>1</sup> siehe auch Erläuterungen im Text

<sup>2</sup> Fragestellung der NOA-04-Studie

<sup>3</sup> Fragestellung der EORTC-Studie 26951 und der RTOG-Studie 94-02 (Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006)

Für die **intraoperative Tumorkonfektion** können Neuronavigation, Ultraschalldiagnostik, MRT und fluoreszenzgestützte Verfahren nützlich sein. Der Nutzen der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) wurde in einer prospektiven randomisierten Studie validiert und die Zulassung für 5-ALA in dieser Indikation erwirkt (Stummer et al. 2006) (↑, **B**). In einigen Zentren werden Methoden zur Resektionsoptimierung als Standard in der Gliomchirurgie angesehen. Die Prävention neuer neurologischer Defizite hat bei den Gliomen, die nicht kurativ resezierbar sind, höhere Priorität als die Radikalität der Operation. Eine wesentliche Einschränkung der operativen Therapie ist das biologische Kennzeichen der Gliome, dass die Tumorzellinfiltration im Allgemeinen deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreicht und dass die Radikalität der Operation unter funktionellem Aspekt limitiert ist.

Zur Bestimmung und Dokumentation des Ergebnisses der operativen Resektion sowie zum Nachweis möglicher postoperativer Frühkomplikationen ist innerhalb der ersten 72 Stunden ein postoperatives MRT ohne und mit Kontrastmittel anzustreben. Wenn die MRT nicht verfügbar ist oder Kontraindikationen vorliegen, sollte zumindest eine CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen (↑, **B**).

#### Strahlentherapie

Die meisten Gliome wachsen primär unifokal. Die lokale Kontrolle des Tumorwachstums hat deshalb besondere Relevanz. Obwohl Gliome nur eine mäßige bis geringe Strahlenempfindlichkeit besitzen, verlängert die Strahlentherapie, insbesondere bei geringer Resttumormasse, die Überlebenszeit der Patienten bei guter Lebensqualität. Indikation und Durchführung der Strahlentherapie richten sich nach der histologischen Gradierung (WHO-Klassifikation) und nach Prognoseparametern wie Alter, Karnofsky-Index und Radikalität der Operation. Neuere Methoden der fokussierten, z. B. stereotaktischen Strahlentherapie, intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder Radiochirurgie erlauben eine Dosisescalation bzw. bessere Normalgewebeschonung gegenüber konventioneller fraktionierter externer Strahlentherapie. Ein Überlebensvorteil bei Einsatz dieser Methoden wurde bisher nicht belegt.

Die Ganzhirnbestrahlung führt bei umschriebenen Gliomen nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse gegenüber einer lokalen Strahlentherapie (involved field) und ist daher obsolet. Die Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens erhöht die Toleranz höherer Strahlendosen, appliziert auf

die Tumorregion. Die **Festlegung des Zielvolumens** erfolgt anhand der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik. Insbesondere bei höhergradigen Gliomen ist eine Tumorzellinfiltration über die Randzonen der Signalabnormalität T2-gewichteter MRT-Bilder hinaus nachgewiesen, so dass diese das minimale Zielvolumen definiert. Die Ausdehnung der Hypodensität (Ödemzone) in der CT ist im Allgemeinen geringer. Bei der Bestrahlungsplanung wird in der Regel ein zusätzlicher Sicherheitsaum von 2 cm in die Planung miteinbezogen. Neue Ansätze versuchen deshalb beispielsweise durch den Einsatz von PET-Methoden das Zielvolumen besser zu definieren.

Besondere Sorgfalt gilt der exakten und reproduzierbaren Lagerung des Patienten über alle Schritte der Planung und Durchführung der Behandlung (z. B. Gesichtsmasken, Bite-Block). Die Bestrahlungsplanung erfordert die Durchführung eines Bestrahlungsplanungs-CT in Behandlungsposition, die CT-gestützte Anpassung der Isodosenverteilung an das Zielvolumen und die Übertragung mittels Therapiesimulator. Eine **dreidimensionale Dosisanpassung** ist anzustreben. Die Dosisspezifikation erfolgt entsprechend ICRU (International Commission on Radiological Units) 50/62 unter Angabe der zielvolumenumschließenden Isodose und des Dosismaximums. Zur minimalen Dokumentation gehören eine Dosisverteilung in Zentralstrahlebene, die Simulationsaufnahmen, die Dokumentation der Bestrahlungsposition und die Verifikationsaufnahmen nach Ersteinstellung.

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

#### **Chemotherapie**

Die Chemotherapie besitzt in der Gliomtherapie einen sicheren Stellenwert. Sie setzt ein normales Blutbild, eine normale Leber- und Nierenfunktion sowie das Fehlen schwerwiegender pulmonaler und kardialer Erkrankungen voraus. Unter der Chemotherapie sind regelmäßige, in der Regel wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich. Vor allem nach Anwendung von Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien kommen, die je nach Behandlungsprotokoll eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Therapieschemas nötig machen. Insbesondere die Behandlung mit BCNU birgt das Risiko der Entwicklung von Lungenfibrosen. In zahlreichen Indikationen werden die Nitrosoharnstoffe derzeit durch Temozolomid verdrängt (**Tab. 3**).

**Tabelle 3** Chemotherapieprotokolle in der Gliombehandlung

Protokoll	Dosierung
ACNU, BCNU, CCNU	Verschiedene Schemata
PCV	Procarbazin 60 mg/m <sup>2</sup> p. o. D 8–D 21 CCNU 110 mg/m <sup>2</sup> p. o. D 1 Vincristin 1.4 mg/m <sup>2</sup> i. v. D 8 +D 29 x (6-)8 Wochen
ACNU (Nimustin)/ VM26 (Teniposid)	ACNU 90 mg/m <sup>2</sup> i. v. D 1 VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i. v. D 1–D 3 x 6 Wochen
Temozolomid	Temozolomid 150–200 mg/m <sup>2</sup> p. o. x 4 Wochen

**Andere Therapieformen**

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

**Spezielle Hinweise zur Gliomtherapie****Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I**

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

Das **pilomyxoide Astrozytom** stellt eine erst kürzlich abgegrenzte Variante des pilozytischen Astrozytoms dar. Diese Tumoren sind im Vergleich zum klassischen pilozytischen Astrozytom mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der lokalen Rezidivbildung sowie liquorgenen Dissemination assoziiert und werden daher dem WHO-Grad II zugeordnet (Louis et al. 2007). Vorzugslokalisation ist die Region des Hypothalamus und Chiasma opticum.

**Diffuses Astrozytom WHO-Grad II (Algorithmus I)**

Diese Tumoren stellen sich in den bildgebenden Verfahren (CT, MRT) als mehr oder weniger umschriebene fokale Signal- (MRT) oder Dichte- (CT) Änderung dar, meist ohne – in ca. 20% der Fälle in der MRT auch mit – Kontrastmittelaufnahme, deren zunächst diskrete Raumforderung mit der Zeit zunimmt. Ein perifokales Ödem ist selten abgrenzbar. Die Therapie der niedriggradigen diffusen

Astrozytome (WHO-Grad II) wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte kontrovers diskutiert. Kontroverse Fragen betreffen vor allem die Radikalität des neurochirurgischen Vorgehens und den Zeitpunkt der Strahlentherapie. Große Serien einschließlich der beiden EORTC-Studien 22844 (Karim et al. 1996) und 22845 (Karim et al. 2002, Van den Bent et al. 2005) haben die Hypothesen widerlegt, dass frühe neurochirurgische Eingriffe oder frühe Strahlentherapie eine maligne Progression zum anaplastischen Astrozytom oder Glioblastom begünstigen oder verhindern. Günstige prognostische Faktoren sind niedriges Alter (< 40 Jahre), Tumordurchmesser < 6 cm, fehlendes Überschreiten der Mittellinie und Fehlen neurologischer Defizite (Pignatti et al. 2002).

Neuroradiologisch nachgewiesene Läsionen, die mit einem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) vereinbar sind, sollten zumindest durch stereotaktische Biopsie histologisch abgeklärt werden. Jeder neurochirurgische Eingriff sollte unter der Vorgabe erfolgen, dass die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite wichtiger ist als die Radikalität des operativen Eingriffs. Sofern dies beachtet wird, kann der Versuch der weitgehenden Resektion dieser Tumoren befürwortet werden (↔, **C**). Als kurativ sollte ein solches Vorgehen aber nicht betrachtet werden. Je nach Lokalisation und Zeitintervall nach einem vorhergehenden Eingriff können auch wiederholte Resektionen eines diffusen Astrozytoms sinnvoll sein.

Retrospektive Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit WHO-Grad-II-Astrozytomen nach inkompletter Resektion von der **Strahlentherapie** vermutlich hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, nicht jedoch hinsichtlich des 5- und 10-Jahres-Überlebens profitieren (Bauman et al. 1999). Die EORTC-Studie 22845 zeigte bezüglich der Überlebenszeit keinen Vorteil der sofortigen Strahlentherapie postoperativ oder nach Sicherung der Diagnose durch stereotaktische Biopsie gegen über einem zuwartenden Verhalten (Karim et al. 2002). Auch in dieser Studie bestätigte sich jedoch, dass die Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben verbessert (Van den Bent et al. 2005) (↑, **B**). In Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen werden Dosen zwischen 45 Gy und 54 Gy empfohlen. Diese Empfehlung basiert darauf, dass sich in der EORTC-Studie 22844 kein Überlebensunterschied zwischen einer Dosis von 45 Gy und 59,4 Gy zeigte (Karim et al. 1996) sowie in einer ähnlichen amerikanischen Studie kein Unterschied zwischen 50,4 Gy und 64,8 Gy (Shaw et al. 2002). Aufgrund der längeren Überlebenszeiten bei den niedriggradigen Gliomen im Vergleich zu Glioblastomen muss die Toleranz des normalen Gehirngewebes bei der Dosisfraktionierung strikt beachtet werden. Da das prästrahlentherapeutische Resttumolvolumen ein prognostischer Faktor für die lokale Tumorkontrolle ist, ist der Versuch der operativen Zytoreduktion vor der Strahlentherapie sinnvoll (↑, **C**). Bei relativ umschriebenen Tumoren ohne Zeichen der Raumforderung ist bei tiefem Sitz auch die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie) ein etabliertes Therapieverfahren (↔).

**Chemotherapie** ist in der Primärtherapie der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) nicht indiziert. Im Rezidiv nach Strahlentherapie ist der Versuch einer Chemotherapie gerechtfertigt und insbesondere dann sinnvoll, wenn radiologisch Hinweise auf eine Malignisierung vorliegen. Kontrollierte Studien fehlen. Zum Einsatz kamen hier vor allem das PCV-Schema und seit einigen Jahren zunehmend auch Temozolomid, das in der EORTC-Studie 22033–26033 mit der Strahlentherapie als Standard verglichen wird.

Wenngleich einige Serien dafür sprechen, dass die Prognose bei gemistozytischen Astrozytomen ungünstiger und das Risiko der malignen Progression höher ist, fehlt bisher ein Beleg dafür, dass es sinnvoll ist, Patienten mit diesen Tumoren deshalb früher oder aggressiver zu behandeln.

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

#### **Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II (Algorithmus I)**

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

#### **Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III (Algorithmus II)**

Anaplastische Astrozytome erscheinen in der CT mit inhomogener Dichte bzw. in der MRT (T2) als hyperintense raumfordernde Prozesse mit häufig deutlicher Dichte- bzw. Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe. Im Gegensatz zu WHO-Grad-II-Tumoren ist meist ein perifokales Ödem vom soliden Tumor abgrenzbar. Im Angiogramm können pathologische Gefäße nachweisbar sein.

**Standardtherapie** des anaplastischen Astrozytoms sind Biopsie oder Resektion und nachfolgend die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy, 1,8–2 Gy-Fraktionen; Laperriere et al. 2002) ( $\uparrow\uparrow$ , **A**). In historischen randomisierten Studien kam es etwa zu

einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Operation. Die **Strahlentherapie** ist der alleinigen supportiven Therapie auch bei älteren Patienten mit anaplastischen Astrozytomen überlegen (Keime-Guibert et al. 2007). Die Wirksamkeit der adjuvanten **Chemotherapie** begleitend und nach der Strahlentherapie, als Bestandteil der Primärtherapie, wird durch Metaanalysen nahegelegt. Danach erhöht die Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen in der Primärtherapie die Ein-Jahres-Überlebensrate von 58% auf 63% und die 2-Jahres-Überlebensrate von 31% auf 37% (Glioma Meta-analysis Trialists Group 2002). In der NOA-01-Studie wurde mit ACNU-basierter Kombinationschemotherapie ein medianes Überleben von fast 5 Jahren erreicht (NOA 2003). Demgegenüber ließ sich in der MRC-Studie zur (modifizierten) PCV-Chemotherapie in der Primärtherapie zusätzlich zur Strahlentherapie keine Wirksamkeit belegen (Medical Research Council Brain Tumor Working Party 2001). Gegen die Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Studie bestehen jedoch Bedenken. Die wichtigsten günstigen prognostischen Faktoren sind junges Alter und hoher Karnofsky-Index sowie der histologische Nachweis einer oligodendroglialen Komponente (s. u.). Der Stellenwert einer alleinigen Chemotherapie mit Temozolomid oder PCV in der Primärtherapie mit bis zum Rezidiv aufgeschobener Strahlentherapie wurde in der NOA-04-Studie untersucht, deren Auswertung aussteht ([www.neuroonkologie.de](http://www.neuroonkologie.de)). Basierend auf den Ergebnissen der Studien RTOG 94-02 und EORTC 26951 (s. u.) (Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006) sowie EORTC 26981 NCIC CE.3 (Stupp et al. 2005) wurde die CATNON-Studie entworfen, die alle Patienten mit anaplastischen Gliomen, unabhängig vom Ausmaß der oligodendroglialen Komponente, einschließt, deren Tumor keine Kodeletion 1 p/19q zeigt. Die Patienten werden in einem 2 × 2-Design entweder mit alleiniger Strahlentherapie, Strahlentherapie und begleitend mit Temozolomid, Strahlentherapie und adjuvant mit Temozolomid oder Strahlentherapie und begleitend und adjuvant mit Temozolomid behandelt.

Im **Rezidivfall** sollte zunächst die Indikation zu einer erneuten Operation geprüft werden. Für einzelne Patienten mit umschriebenen Läsionen kommt auch eine erneute, am ehesten hypofraktionierte (z. B. 4 × 5 Gy, 10–12 × 3 Gy) Strahlentherapie in Frage, insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen für die Chemotherapie. Falls möglich, sollte die Re-Bestrahlung in Form einer stereotaktischen Präzisionsbestrahlung oder der IMRT erfolgen. Die erneute Strahlentherapie ist zudem eine Option bei zum Primärtumor distantem Rezidiv.

Für das Rezidiv nach Strahlentherapie ist die Wirksamkeit der Chemotherapie belegt (↑, **B**). Etwa gleichwertige Regimes dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie, die Kombination aus ACNU und Teniposid (VM26) und Temozolomid (Yung et al. 1999) sein. Zu bedenken ist hier allerdings, dass VM26 in Deutschland inzwischen über internationale Apotheken bezogen werden muss und dass für die Kombination von ACNU und Etoposid (VP16) Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Indikation fehlen. Eine Metaanalyse verschiedener Phase-II-Rezidivstudien ergab ein mittleres progressionsfreies Intervall von 13 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 31% (Wong et al. 1999). Demgegenüber wurden mit Temozolomid ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 23 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 46% erzielt (Yung et al. 1999). In dieser Studie hatten 14 der 111 Patienten ein anaplastisches Oligoastrozytom.

Bei Wirksamkeit (komplette oder partielle Remission, Krankheitsstabilität) kann die Chemotherapie

nach 4 Zyklen nitrosoharnstoffhaltiger Therapie bzw. 8 Zyklen Temozolomid unterbrochen werden. Manche Zentren führen diese Behandlung jedoch bis zur Progression oder zur protrahierten Myelosuppression durch.

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

#### **Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III (Algorithmus II)**

Diese beiden Tumoren werden hier, wie oben für die WHO-Grad II-Tumoren ausgeführt, gemeinsam behandelt ( $\leftrightarrow$ , **C**). Innerhalb der anaplastischen Gliome zeigt die oligodendrogliale Komponente eine Korrelation mit dem Auftreten einer Kodeletion 1 p/19q der Tumor-DNA. Prognostisch günstiger sind vermutlich nur oligodendrogliale WHO-Grad-III-Tumoren mit dieser chromosomalen Deletion. In der RTOG-Studie 94–02, die Strahlentherapie mit intensivierter PCV-Chemotherapie, gefolgt von der Strahlentherapie, verglichen, führte die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, hatte aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (Cairncross et al. 2006). Zudem war die Toxizität bei der kombinierten Behandlung erhöht. Die EORTC-Studie 26951, die Strahlentherapie allein mit Strahlentherapie gefolgt von adjuvanter PCV-Chemotherapie verglichen, kam zu einem identischen Ergebnis (Van den Bent et al. 2006). In beiden Studien war der 1 p/19q-Verlust therapieunabhängig ein günstiger prognostischer Faktor. Aufgrund des fehlenden Effekts auf das Gesamtüberleben und der signifikanten Toxizität wurde die PCV-basierte Radiochemotherapie nach den Ergebnissen dieser großen Studien nicht zum Standard.

Grundsätzlich gelten für die Therapie außerhalb klinischer Studien ähnliche Überlegungen wie bei den anaplastischen Astrozytomen des WHO-Grads III (vgl. **Tab. 2**). Bei oligodendroglialen Tumoren mit 1 p/19q-Verlust, die in der Regel radio- und chemosensitiv sind, ist radikales chirurgisches Vorgehen vermutlich von geringerer Bedeutung als bei den astrozytären WHO-Grad-III-Gliomen. In den Studien RTOG 94–02 und EORTC 26951 wurde die alleinige Strahlentherapie als Standard definiert. Als erste adjuvante Therapie wird aber inzwischen vor allem bei jüngeren Patienten zunehmend der Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid der Vorzug gegenüber der Strahlentherapie gegeben ( $\leftrightarrow$ , **C**). Beide Therapien sind vermutlich etwa gleichwertig. Kombinierte Radiochemotherapie in der Primärtherapie gilt nach den o. a. Ergebnissen von RTOG 94–02 und EORTC 26951 nicht als Standard, weil die Überlebenszeit nicht verlängert wurde, aber die Toxizität zunahm.

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

#### **Glioblastom WHO-Grad IV (Algorithmus II)**

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

neurochirurgischen operativen Radikalität für die Prognose beim Glioblastom gehörte bis vor kurzem zu den fortdauernden Kontroversen der chirurgischen Neuroonkologie. Adäquate Studien zum Nachweis des therapeutischen Nutzens der maximalen Zytoreduktion bei malignen Gliomen fehlten (Metcalf u. Grant 2003). Die meisten Studien, einschließlich der NOA-01-Studie (NOA 2003), identifizierten das Ausmaß der Resektion als positiven Prädiktor für die Überlebenszeit (Hess 1999). In diesen Studien wurden jedoch nicht das Ausmaß der Resektion durch das Protokoll festgelegt oder das chirurgische Vorgehen randomisiert untersucht, sondern das Ausmaß der Resektion als unabhängige Variable erfasst. Somit wird der Vorteil der makroskopischen Komplettresektion in solchen Studien von einigen Experten durch Patientenselektion erklärt und bleibt umstritten. Eine kleine randomisierte Studie, die sich auf ältere Patienten mit Glioblastom bezieht (> 65 Jahre) und auch anaplastische Astrozytome einschließt, bestätigte jedoch den Stellenwert der Resektion (Vuorinen et al. 2003). In dieser wegen deutlicher Unterschiede in den Karnofsky-Indices kontrovers diskutierten Studie an 30 Patienten aus Finnland lag das mediane Überleben in der Resektionsgruppe bei 171 Tagen gegenüber 85 Tagen in der Biopsiegruppe ( $p=0,035$ ). Durch den Nachweis, dass die fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome nicht nur die Rate an Komplettresektionen, definiert mittels postoperativer MRT, sondern auch das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten verbessert (Stummer et al. 2006), kann die Komplettresektion resektabler Tumoren nun mit höherem Evidenzniveau als Standard definiert werden ( $\uparrow$ , **B**).

Die **Strahlentherapie** in Dosierungen von 54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy (1,8–2 Gy-Fraktionen), ist die Standardtherapie des Glioblastoms (Laperriere et al. 2002) ( $\uparrow\uparrow$ , **A**). Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch diese Therapie beträgt etwa 6 Monate. Eine Dosisescalation über 60 Gy hinaus brachte keinen Überlebensvorteil. Zur Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit kann eine akzelerierte Strahlentherapie erfolgen, z. B. mit 30–45 Gy in 3 Gy-Fraktionen. Diese palliative Strategie kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren sinnvoll sein (Roa et al. 2004). Auch bei Patienten über 70 Jahre verlängert die Strahlentherapie ohne relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität die mediane Überlebenszeit gegenüber alleiniger supportiver Therapie deutlich (Keime-Guibert et al. 2007). Ob eine alleinige Chemotherapie der Strahlentherapie bei diesen Patienten gleichwertig ist, untersucht die NOA-08-Studie ([www.neuroonkologie.de](http://www.neuroonkologie.de)).

Mit den Ergebnissen der EORTC-Studie 26981–22981 NCIC CE.3, die die alleinige Strahlentherapie mit der **Kombination** aus **Strahlentherapie** und konkomitanter und adjuvanter **Chemotherapie** mit Temozolomid bei Patienten bis zu 70 Jahren mit Karnofsky-Index von mindestens 60 verglich, wurde ein neuer Standard für die Primärtherapie des Glioblastoms definiert ( $\uparrow\uparrow$ , **A**). Temozolomid verlängerte die mediane Überlebenszeit von 12,1 Monate auf 14,6 Monate und erhöhte die 2-Jahres-Überlebensrate von 10% auf 26% (Stupp et al. 2005). Vor allem Patienten mit Glioblastomen, die eine Methylierung des O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens aufweisen, profitierten von der zusätzlichen Chemotherapie mit Temozolomid (Hegi et al. 2005). In dieser Gruppe betrug die 2-Jahres-Überlebensrate sogar 46%. MGMT ist ein DNA-Reparaturenzym, das die durch Temozolomid induzierten Alkylierungen repariert und dessen Expression durch die Methylierung der Promoterregion negativ reguliert wird. Die Bestimmung des MGMT-Status wird kommerziell noch nicht angeboten und sollte außerhalb klinischer Studien derzeit noch nicht zur

Entscheidung über den Einsatz alkylierender Zytostatika eingesetzt werden.

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

Die Nitrosoharnstoffe haben seit 2005 deutlich an Bedeutung verloren. In der Primärtherapie erhöht die Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffen zusätzlich zur Strahlentherapie nach einer großen Metaanalyse die 1-Jahres-Überlebensrate von 31% auf 37% und die 2-Jahres-Überlebensrate von 9% auf 13% (Glioma Meta-analysis Trialists Group 2002). Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen nitrosoharnstoffbasierten Therapien in der Primärtherapie des Glioblastoms wurden bisher nicht nachgewiesen. Eine Überlegenheit nitrosoharnstoffbasierter Kombinationstherapien gegenüber der Nitrosoharnstoff-Monotherapie ist nicht gesichert. Die NOA-01-Studie, die für die Subgruppe der Glioblastome ein hohes medianes Überleben von über 16 Monaten erzielte, belegt nicht den Wert der Chemotherapie in der Primärtherapie, weil die beiden Kombinationen ACNU/VM26 und ACNU/Ara-C verglichen und kein alleiniger Strahlentherapiearm mitgeführt wurde (NOA 2003). Andererseits rechtfertigten die guten Ergebnisse der NOA-01-Studie den Einsatz der dort verwandten Protokolle der Chemotherapie auch außerhalb kontrollierter Studien. Die Kombinationsbehandlungen der NOA-01-Studie werden der Monotherapie mit ACNU in einigen Zentren vorgezogen, weil die Kombination von BCNU und VM26 der alleinigen BCNU-Therapie in der der NOA-01-Studie vorausgehenden Deutsch-Österreichischen Gliomstudie (DÖG; nicht publiziert) bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren überlegen war. VM26 steht jedoch nur noch über Importe internationaler Apotheken zur Verfügung, und für die Kombination von ACNU und Etoposid (VP16) fehlen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Indikation. Auf die negative MRC-Studie für das modifizierte PCV-Regime in der Primärtherapie des Glioblastoms wurde bereits hingewiesen (Medical Research Council Brain Tumor Working Party 2001). Aktuelle Strategien der experimentellen Chemotherapie für die Primärtherapie konzentrieren sich auf neue Dosierungsschemata für Temozolomid (s. o.) oder darauf, Temozolomid mit anderen Substanzen, u. a. Nitrosoharnstoffen (Herrlinger et al. 2006), zu kombinieren.

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

Im **Rezidiv** sollte grundsätzlich eine Reoperation in Betracht gezogen werden. Sie erscheint bei etwa

30% der Patienten sinnvoll, insbesondere bei ausgeprägter Raumforderung, nicht-eloquenter Lokalisation und längerem Intervall zur Erstoperation. Zudem kommt wie für die anaplastischen Gliome ausgeführt (s. o.) eine zweite Strahlentherapie in Frage, am ehesten in Form einer stereotaktischen hypofraktionierten Strahlentherapie, z. B. mit  $4 \times 5$  Gy (Shepherd et al. 1997) oder mit  $10\text{--}12 \times 3$  Gy, oder in Form der IMRT. Im Rezidiv ist auch der Wert der Chemotherapie belegt ( $\uparrow$ , **B**). Eine Metaanalyse verschiedener Phase-II-Rezidivstudien ergab ein mittleres progressionsfreies Intervall von 9 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 15% (Wong et al. 1999). Demgegenüber wurden mit Temozolomid ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 11 Wochen und ein progressionsfreies Überleben von 21% erzielt (Yung et al. 2000). Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis durch Dosisintensivierung (Wick et al. 2004, 2007, Brandes et al. 2006) oder die Kombination mit anderen Substanzen in Zukunft verbessern. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Temozolomid und einem nitrosoharnstoffhaltigen Protokoll wie PCV (Schmidt et al. 2006) in der Rezidivtherapie des Glioblastoms wurde bisher nicht belegt (**Tab. 4**). Entsprechende Studien fehlen. Die interstitielle Chemotherapie mit BCNU (Gliadel) zeigte in einer randomisierten Studie nur einen marginalen Effekt (Brem et al. 1995) und wird deshalb nicht als Rezidivtherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen. Mit zunehmender Verbreitung von Temozolomid als Standard in der Primärtherapie verändert sich der Ausgangspunkt für die Rezidivtherapie. Ob ein zweiter Therapieversuch mit Temozolomid sinnvoll ist, hängt vermutlich u.a von der Dauer der Vortherapie und dem Zeitpunkt des Rezidivs ab. Zur Definition der Patienten, die von einer Dosisescalation oder einem zweiten Behandlungsversuch mit Temozolomid profitieren, werden derzeit verschiedene Studien vorbereitet. Standard bei Versagen von Temozolomid ist derzeit am ehesten ein nitrosoharnstoffhaltiges Protokoll, am ehesten ACNU i. v. oder CCNU oral. Weit verbreitet als Rezidivprotokoll ist in Deutschland auch die Kombination aus Hydroxyharnstoff und Imatinib (Reardon et al. 2005). Die 2006 abgeschlossene Studie zum direkten Vergleich mit Hydroxyharnstoff allein zeigt jedoch keine Überlegenheit dieser Kombinationsbehandlung, so dass diese Behandlung nicht als gleichwertig mit Nitrosoharnstoffen im Rezidiv betrachtet werden kann.

Die randomisierten Studien zur **Immuntoxintherapie** waren entweder negativ (IL-13/Precise) oder wurden abgebrochen (Transmid). Die Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit dem TGF- $\beta$ -spezifischen Oligonukleotid AP12009 liegen vor und werden ab Herbst 2007 in Bestätigungsstudien verifiziert. Für Therapiestrategien wie Hemmung von Migration, Invasion und Angiogenese liegen keine positiven Studien vor, so dass solche Strategien präferenziell im Rahmen kontrollierter Studien zum Einsatz kommen sollten. Dies gilt u. a. für Enzastaurin, Cilengitide und Avastin. Aufgrund einer ungewöhnlichen hohen Ansprechrate von 61% in einer unizentrischen Serie zur Kombination von Avastin und Irinotecan (Vredenburgh et al. 2007) (**Tab. 4**) werden aktuell randomisierte Studien zum Vergleich von CCNU und CCNU plus Avastin (EORTC) sowie Temozolomid und Temozolomid plus Avastin (USA) geplant. Zur somatischen Gentherapie liegen noch keine neuen Ergebnisse aus randomisierten Studien vor.

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

**Tabelle 4** Wirksamkeit der Chemotherapie bei Rezidiv-Glioblastom

Studie	Behandlung	Ansprechen (CR+PR, %)	Medianes progressionsfreies Überleben (Wochen)	Progressionsfreies Überleben(6 Monate, %)	Medianes Überleben (Wochen)
Wong et al. 1999 (n= 225)	Diverse	9	9	15	25
Yung et al. 2000 (n= 113)	TMZ 5/28	5	11	21	Nd
Brandes et al. 2006 (n= 33)	TMZ 21/28	9	16	30	40
Wick et al. 2007 (n= 64)	TMZ 7/14	15	25	44	38
Kappelle et al. 2001 (n= 63)	PCV	9	13	29	33
Schmidt et al. 2006 (n= 86)	PCV	4	17	39	34
Vredenburgh et al. 2007 (n= 32)	Avastin +Irinotecan	61	23	38	40

**Gliomatosis cerebri**

Die Gliomatosis cerebri entspricht dem diffusen Wachstum neoplastischer, zumeist astrozytärer Gliazellen in mindestens 3 Gehirnlappen. Das biologische Verhalten entspricht zumeist dem WHO-Grad III. Es wurde postuliert, dass die histologische Gradierung der zur Diagnosesicherung entnommenen Gewebeprobe analog zu den sonstigen Gliomen mit der Prognose korreliert (Louis et al. 2007). In CT und MRT ähnelt der Befund einem diffus infiltrierenden niedriggradigen Astrozytom (s. o.) mit fokaler Dichte- bzw. Signalzunahme nach intravenöser Kontrastmittelgabe im späteren Verlauf. Der Krankheitsverlauf variiert stark, das mediane Überleben liegt bei etwa einem Jahr. Operative Maßnahmen beschränken sich meist auf die Biopsie. Die Strahlentherapie hat vermutlich einen palliativen Effekt, muss aber große Zielvolumina mit einbeziehen, unter Umständen das gesamte Gehirn sowie betroffenen Hirnstamm und Rückenmark. Alternativ kann der Versuch der primären Chemotherapie z. B. nach dem PCV-Protokoll (Herrlinger et al. 2002) oder mit Temozolomid (Sanson et al. 2004) unternommen werden (↔, **C**). Vor allem jüngere, asymptomatische Patienten können gelegentlich zunächst beobachtet werden. Die NOA führt zu diesem Krankheitsbild die NOA-05-Studie durch, in der primär mit CCNU und Procarbazin behandelt wird und bei Rezidiv oder Progression die Strahlentherapie erfolgt ([www.neuroonkologie.de](http://www.neuroonkologie.de)).

### Hirnstammgliome und spinale Gliome

Diese Tumoren sind selten. Sie wachsen intramedullär und sind mehrheitlich niedriggradige Astrozytome der WHO-Grade I oder II. Anaplastische Astrozytome und Glioblastome können in diesen Lokalisationen ebenfalls vorkommen. Hirnstammgliome treten präferenziell bei Kindern auf und werden meist im Rahmen der Studien der pädiatrischen Neuroonkologie behandelt. Die Therapiestrategien bei Erwachsenen entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen für die supratentoriellen Tumoren gleichen Malignitätsgrades, mit den folgenden Spezifikationen: Die Bildgebung allein ist nicht geeignet, die Diagnose eines Glioms von Hirnstamm und Rückenmark zu sichern. Deshalb ist im Erwachsenenalter immer die histologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie indiziert. Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist auch – unter intraoperativem Monitoring – eine weitgehende Tumoresektion möglich. Bei diffusen Astrozytomen des Hirnstamms oder des Rückenmarks des WHO-Grads II ist unabhängig vom Ausmaß der Resektion die Strahlentherapie mit 54 Gy ( $5 \times 1,8$  Gy pro Woche) eine geeignete Maßnahme, die lokale Progression und damit neurologische Beeinträchtigung zu verzögern (Minehan et al. 1995, Landolfi et al. 1998, Robinson et al. 2005) (**B**).

## Supportive Therapie

### Hirndruck

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

### Thrombose

Bei Patienten mit Gliomen besteht postoperativ eine erhöhte Thromboemboliegefahr, die höher einzuschätzen ist als das postoperative Risiko bei anderen Erkrankungen (Marras et al. 2000). Wahrscheinlich liegt eine Veränderung spezifischer Gerinnungseigenschaften im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms vor. Die Gefahr intrazerebraler Blutungen bei antikoagulierten Gliompatienten ist gering, so dass sich die Therapie tiefer Beinvenenthrombosen bei Gliompatienten nicht prinzipiell von der Therapie bei anderen Patienten unterscheidet. Vermutlich ist die Behandlung mit niedermolekularen fraktionierten Heparinen als besser steuerbare Therapie eine Alternative zur Antikoagulation mit Marcumar (Schmidt et al. 2002).

### Antikonvulsiva

Der Einsatz von Antikonvulsiva nach der Biopsie oder Operation eines supratentoriellen Glioms wird national und international unterschiedlich gehandhabt, so dass hier nur grobe Empfehlungen skizziert werden können (Glantz et al. 2000, Wick et al. 2005, Vecht u. van Breemen 2006). Tritt postoperativ

kein Krampfanfall auf, so ist der Versuch des Ausschleichens der antikonvulsiven Medikation spätestens nach 3 Monaten zu empfehlen. Fortlaufende Krampfanfälle machen in der Regel eine dauerhafte Antikonvulsivatherapie erforderlich. Bei postoperativer Anfallsfreiheit wird das Autofahren in Deutschland in der Regel frühestens ein Jahr nach der Operation wieder gestattet. Die Erlaubnis zur Personenbeförderung kann meist nicht wieder erteilt werden (siehe auch: Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit. Heft M 115. Bergisch-Gladbach 2000).

Die Wahl des Antikonvulsivums bei Patienten, die auch postoperativ weiter Anfälle entwickeln und deshalb einer dauerhaften Therapie bedürfen, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zu den klassischen konkurrierenden Pharmaka, deren Wirksamkeit etwa gleichwertig ist, zählen Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Für die Dauertherapie bei Patienten mit längerer Lebenserwartung ist Phenytoin aufgrund des Nebenwirkungsprofils ungeeignet. Aufgrund der Enzyminduktion können Phenytoin, Carbamazepin und Barbiturate die Wirksamkeit von zahlreichen Zytostatika abschwächen, während Valproinsäure als Enzyminhibitor die Wirksamkeit und auch die Nebenwirkungen von Zytostatika eher verstärken kann. Carbamazepin hat den Nachteil, dass die intravenöse Verabreichung nicht möglich ist und dass bei rascher Aufdosierung regelmäßig Nebenwirkungen in Form von Schwindel und Übelkeit auftreten, vor allem bei älteren Patienten. Zudem scheint das kognitive Nebenwirkungsprofil bei Hirntumorpatienten ungünstig zu sein. Auf die kontroverse Diskussion zu erhöhter Blutungsneigung bei Valproinsäuretherapie wurde bereits hingewiesen (s. o.). Demgegenüber bieten neuere Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramid, die für die Monotherapie zugelassen sind, Vorteile. Bei Lamotrigin ist die Notwendigkeit der einschleichenden Aufdosierung ein Nachteil. Clonazepam und andere Benzodiazepine sollten nur kurzfristig eingesetzt werden, etwa in der Aufdosierungsphase von Carbamazepin.

#### **Kortikosteroide**

Wegen der erheblichen Nebenwirkungen bei chronischer Behandlung mit Kortikosteroiden ist die Indikation zu einer Fortführung der Kortikosteroidtherapie im weiteren Verlauf immer wieder kritisch zu prüfen. Bei Beseitigung der Raumforderung und Rückbildung des Hirnödems ist ein Ausschleichen der Steroide innerhalb der ersten Wochen nach Operation anzustreben. Im Rahmen einer sich eventuell anschließenden Strahlentherapie wird die Kortikosteroidtherapie, falls nach Maßgabe der Radioonkologie erforderlich, in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen. Das Boswelliensäuren enthaltende Präparat H15 entfaltet bei einigen Gliompatienten eine antiödematöse Wirkung, eine antitumoröse Wirkung ist jedoch nicht belegt.

## **Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation**

#### **Nachsorge**

Die weiteren klinischen Nachkontrollen hängen vom Malignitätsgrad und von der gewählten postoperativen Therapie ab und sollten interdisziplinär festgelegt werden (s. o.).

### **Psychosoziale Betreuung**

Die Häufigkeit psychosozialer Belastung und von Störungen, die sich nicht auf die Patienten beschränken, sondern auch nahe Angehörige regelhaft mit einbeziehen, erfordert die psychosoziale und ggf. neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik aller Patienten bei Diagnosestellung sowie bei Veränderung im Verlauf. Bei Feststellung behandlungsbedürftiger psychischer Komorbidität ist eine qualifizierte und angemessene psychotherapeutische und ggf. medikamentöse anxiolytische und antidepressive Behandlung indiziert (Weitzner 1999). Die psychosoziale Diagnostik und Unterstützung von Patienten und Angehörigen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung aller Patienten.

### **Rehabilitation**

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

### **Palliative Maßnahmen**

In fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung sind spezifische antineoplastische Maßnahmen nicht mehr angezeigt. Stattdessen ist eine kompetente palliativmedizinische Betreuung erforderlich. Grundlegend ist dabei der Einsatz von Antiemetika, Kortikosteroiden und Antikonvulsiva, ggf. erforderlich ist die Flüssigkeitssubstitution. Vor allem in der Endphase der Erkrankung, insbesondere bei zunehmendem Hirndruck, ist die Gabe von Opiaten indiziert, regelmäßig und in ausreichender Dosierung, begleitend kann auch der Einsatz von Sedativa notwendig werden. Die Linderung von Schmerzen und anderen Symptomen hat in dieser Situation Vorrang vor den möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente. Gleichwertig neben den Maßnahmen der Symptomkontrolle steht die intensive psychosoziale Unterstützung sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen. Dazu gehören die Organisation der häuslichen Versorgung, die Hilfsmittelversorgung, das Einbinden palliativmedizinisch spezialisierter Ärzte, Pflegedienste und Hospizhelfer, falls erforderlich, und ggf. die Einweisung auf eine Palliativstation oder in ein stationäres Hospiz.

### **Besonderheiten für die Schweiz und Österreich**

Die Erteilung der KFZ-Fahrerlaubnis für Patienten mit Gliomen und symptomatischen epileptischen Anfällen ist in Österreich gesetzlich nicht spezifisch geregelt. Es gibt jedoch allgemeine Richtlinien, die auch zum Teil auf Gliompatienten anzuwenden sind. Bei Patienten mit malignen Gliomen und symptomatischen Anfällen kann aufgrund der Gesetzeslage in der Regel keine Lenkererlaubnis erteilt

werden. Bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen besteht keine genaue Richtlinie, jedoch kann bei einer Anfallsfreiheit von mindestens 6 Monaten und stabilen Befunden hinsichtlich der Grunderkrankung über eine Wiedererteilung der Lenkererlaubnis diskutiert werden.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. U. Bogdahn, Neurologie, Regensburg*

*Prof. Dr. W. Grisold, Neurologie, Wien*

*Prof. Dr. M. Groß, Radioonkologie, Marburg*

*Prof. Dr. R. D. Kortmann, Radioonkologie, Leipzig*

*Prof. Dr. A. Merlo, Neurochirurgie, Basel*

*Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf*

*Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum*

*Prof. Dr. W. Stummer, Neurochirurgie, Düsseldorf*

*Prof. Dr. J. C. Tonn, Neurochirurgie, München*

*Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg*

*Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Tübingen*

*Prof. Dr. W. Wick, Neuroonkologie, Heidelberg*

**Federführend:** *Prof. Dr. M. Weller, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich*

*Tel. 0041/44 255 5500*

*E-Mail: michael.weller@usz.ch*

Diese Leitlinie wurde unter Koordination der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft mit einem Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) und der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) erarbeitet. Die Vertreter der Schweiz und Österreich wurden auf Anfrage der DGN von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Note added in proof: Auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2008 in Chicago wurden die Daten der NOA-04-Studie erstmals präsentiert. Bei den anaplastischen Gliomen (Astrozytomen, Oligoastrozytomen, Oligodendrogliomen) sind danach die primäre Strahlentherapie und die primäre Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit

Temozolomid gleichwertige Therapien. Die wichtigsten günstigen prognostischen Faktoren waren – unabhängig von der Therapie – oligodendrogliale Histologie, 1p/19q-Verlust und MGMT-Promotermethylierung.

## Literatur

- Anderson GD, Lin YX, Berge C, et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997;87:252–256.
- Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:2372–2377.
- Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B, et al. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:923–929.
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155–1160.
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 345;1995:1008–1012.
- Brown PD, Buckner JC, O’Fallon JR, et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1153–1160.
- Cairncross JG, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707–2714.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1473–1479.
- Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, et al. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 1999;85:485–491.
- de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;63:535–537.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth, PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886–1893.
- Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011–1018.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
- Herrlinger U, Felsberg J, Küker W, et al. Gliomatosis cerebri. Molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 2002;52:390–399.
- Herrlinger U, Rieger J, Koch D, et al. UKT-03 phase II trial of CCNU plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4412–4417.
- Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol* 1999;42:227–231.
- Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1 p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007;68:1831–1836.
- Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 2001;56:118–120.
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:

549–556.

Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527–1535.

Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM. Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998;51:1136–1139.

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259–273.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC, 2007.

Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000;89:640–646.

Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:509–518.

Metcalfe SE, Grant R. Biopsy versus resection for malignant glioma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2002; Issue 4.

Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, et al. Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 1995; 83:590–595.

Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group. (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003;21:3276–3284.

Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084.

Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:9359–9368.

Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–1588.

Robinson CG, Prayson RA, Hahn JF, et al. Long-term survival and functional status of patients with low-grade astrocytoma of spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:91–100.

Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004;63:270–275.

Schmidt F, Faul C, Dichgans J, et al. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neuro* 2002;249: 1409–1412.

Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006;66:587–589.

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20: 2267–2276.

Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:393–398.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392–401.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–996.

Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–990.

Van den Bent, MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a

- randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715–2722.
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006;67(Suppl. 4):10–13.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–1259.
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomized study. *Acta Neurochir* 2003;145:5–10.
- Weitzner MA. Psychosocial and neuropsychiatric aspects of patients with primary brain tumors. *Cancer Invest* 1999;17:285–297.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003;5:79–88.
- Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269–375.
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an one week on/one week off regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007;25: 3357–3361.
- Wick W, Menn O, Meisner C, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005;28:391–396.
- Wick W, Steinbach JP, Küker WM, et al. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004;62:2113–2115.
- Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17:2572–2578.
- Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–593.
- Yung WKA, Prados MD, Yaga-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17: 2762–2771.