

Kapitel: Hirntumoren

Gliome

Entwicklungsstufe: S2k

Vollständig überarbeitet: 1. März 2014

Online seit: 23.12.2014

Gültig bis: 31.12.2017

AWMF-Registernummer: 030/099

Federführend

Prof. Dr. Michael Weller, Zürich

michael.weller@usz.ch

Inhaltsverzeichnis

- [Was gibt es Neues?](#)
- [Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick](#)
- [Einführung](#)
- [Definition und Klassifikation](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Versorgungskoordination](#)
- [Redaktionskomitee](#)
- [Methodik der Leitlinienentwicklung](#)
- [Anhang](#)

Was gibt es Neues?

- Die Studien NOA-08 und *Nordic Trial* etablieren den Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(*MGMT*)-Promotors als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit Glioblastom, der zur Entscheidung zwischen primärer alleiniger Strahlentherapie und primärer Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ), ohne oder mit Strahlentherapie, herangezogen werden sollte (Wick et al. 2012, Malmstroem et al. 2012).
- Langzeitbeobachtungen der Studien RTOG 9402 und EORTC 26951 zeigen eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion bei Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) in der Primärtherapie, im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie (Cairncross et al. 2013, Van den Bent et al. 2013).
- Die Dosisintensivierung von TMZ in der adjuvanten Phase der Primärtherapie des Glioblastoms ist der Standarddosierung nicht überlegen (Gilbert et al. 2013).
- Zwei randomisierte Phase III-Studien (AVAGlio, RTOG 0825) zeigen einen Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit ohne Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Kombination von TMZ/RT→TMZ mit Bevacizumab in der Primärtherapie des Glioblastoms (Chinot et al. 2014, Gilbert et al. 2014).
- Zahlreiche neue Mutationen bei Gliomen wurden entdeckt, die möglicherweise zukünftig eine bessere, molekulare Klassifikation erlauben: *Drosophila*-Homolog von Capicua (*CIC*) (Bettegowda et al. 2011), H3-Histon-Familie 3A (H3F3A) (Schwartzentruber et al. 2012, Wu et al. 2012), -thalassemia/mental-retardation-syndrom-X-linked (ATRX) (Jiao et al. 2012), Telomerase reverse Transkriptase (TERT) (Killela et al. 2013, Koelsche et al. 2013).
- Gemeinsame molekulare Aberration bei pilozytischen Astrozytomen ist die Aktivierung des Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Pfadwegs, am häufigsten durch *BRAF*-Genfusionen oder seltener - durch aktivierenden

Punktmutationen (Jones et al. 2013).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Allgemein

- Bei allen Therapieentscheidungen in der Neuroonkologie sind Risiken und Nutzen abzuwägen und Allgemeinzustand, neurologischer Zustand und Alter der Patienten in das Therapiekonzept miteinzubeziehen (Karnofsky-Index).
- Entscheidungen zur tumorspezifischen Therapie sollen in der Regel interdisziplinär getroffen werden.
- Früherkennung und Prävention besitzen bei Gliomen keinen relevanten Stellenwert.
- Bei hereditären Tumorsyndromen sollte eine humangenetische Beratung erfolgen und ggf. eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen werden.
- Diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein Gliom ist die Magnetresonanztomografie ohne und mit Kontrastmittel.
- Der Stellenwert der Positronenemissionstomografie für die diagnostische Abklärung von Gliomen und als zusätzliche Untersuchung zum Monitoring des Therapieerfolgs generell sollte durch weitere kontrollierte Studien untermauert werden.
- Nur in sehr seltenen Ausnahmen kann auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden.
- Die Vermeidung neuer permanenter neurologischer Defizite hat bei der Operationsplanung Vorrang gegenüber der operativen Radikalität.
- Histologische Diagnosen sollten sich an der aktuellen WHO-Klassifikation orientieren.
- Molekulare Marker sollten bei bestimmten Konstellationen (1p/19q-Kodeletion bei anaplastischen oligodendroglialen Tumoren, MGMT-Promoter-Methylierung bei Glioblastomen bei älteren Patienten, ab 65-70 Jahre) zur klinischen Therapieentscheidung herangezogen werden.
- Vor allem bei der ersten MRT-Verlaufskontrolle nach der Strahlentherapie soll bei Vergrößerung der Raumforderung oder Zunahme der Kontrastmittelaufnahme eine Pseudoprogression differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.
- Bei Verdacht auf Pseudoprogression sollten die laufende Therapie fortgeführt und nach 4-8 Wochen eine bildgebende Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

WHO-Grad-II-Tumoren

- Biopsisch/operativ gesicherte diffuse, kleinere (Durchmesser < 4–5 cm), nicht komprimierend wachsende Astrozytome (WHO-Grad II), die klinisch bis auf zerebralorganische Anfälle asymptomatisch und bildgebend stabil sind, können insbesondere bei jüngeren Patienten unter 40 Jahren beobachtet werden.
- Klinisch symptomatische, radiologisch zirkumskripte WHO-Grad-II-Astrozytome an operativ gut zugänglicher Stelle sollten mikrochirurgisch reseziert werden.
- Klinisch symptomatische oder progrediente WHO-Grad-II-Astrozytome werden fraktioniert bestrahlt, wenn chirurgische Optionen mit einem hohen Risiko neurologischer Morbidität verbunden sind.
- Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms sollte die Reoperation erwogen und in der Regel (falls noch nicht erfolgt) die Strahlentherapie angeschlossen werden.
- Im Rezidiv eines WHO-Grad-II-Astrozytoms nach Strahlentherapie soll auf individueller Basis die Indikation zur Chemotherapie geprüft werden.
- Oligoastrozytome des WHO-Grads II werden analog zu den Strategien bei Oligodendrogliomen des WHO-Grads II behandelt.
- Sollte bei oligodendroglialen Tumoren des WHO-Grads II eine über operative Maßnahmen hinausgehende Therapie indiziert sein, so sind alkylierende Chemotherapie, am ehesten Temozolomid, und Strahlentherapie als ähnlich wirksam einzuschätzen.

WHO-Grad-III-Tumoren

- Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms (WHO-Grad III) sind Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion.
- Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema sind nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie (Wick et al. 2009a) der Strahlentherapie bei anaplastischen Gliomen einschließlich der anaplastischen Astrozytome gleichwertig.
- Anaplastische Oligoastrozytome des WHO-Grads III werden analog zu den Strategien bei anaplastischen Oligodendrogliomen des WHO-Grads III behandelt.
- Basierend auf den Studien RTOG 9402 und EORTC 26951 sollten Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit 1p/19q-Kodeletion nicht mit alleiniger Strahlentherapie, sondern mit alkylierender Chemotherapie

nach dem PCV-Schema zusätzlich zur Strahlentherapie behandelt werden (Cairncross et al. 2013, Van den Bent et al. 2013).

- Alternativ zur Kombination aus PCV-Chemotherapie und Strahlentherapie kann basierend auf der NOA-04-Studie, die ähnliche Wirksamkeit von PCV und TMZ allein gezeigt hat (Wick et al. 2009), bei diesen Tumoren auch die Kombination von Temozolomid und Strahlentherapie (TMZ/RT→TMZ) in Betracht gezogen. Eine weitere Alternative ist die alleinige Chemotherapie mit Alkylanzien.
- Im Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie ist Temozolomid Standard.

Glioblastom (WHO-Grad IV)

- Standardtherapie des Glioblastoms sind weitestmögliche Resektion oder Biopsie, gefolgt von der Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und der begleitenden sowie erhaltenden (adjuvanten) Chemotherapie mit Temozolomid mit 6 Zyklen.
- Basierend auf den Studien NOA-08 und Nordic Trial sollte bei älteren Patienten mit Glioblastom der Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-(MGMT)-Promoters untersucht werden. Bei Patienten mit Tumoren ohne MGMT-Promoter-Methylierung oder unbekanntem MGMT-Status ist alleinige Strahlentherapie, am ehesten hypofraktioniert, Standard. Patienten mit Tumoren mit MGMT-Promoter-Methylierung sollten mit Temozolomid allein oder ggf. mit Temozolomid plus Strahlentherapie behandelt werden (Wick et al. 2012, Malmstroem et al. 2012).
- Im Rezidiv ist keine Standardtherapie definiert. Auf individueller Basis sollte die Indikation zu Reoperation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie geprüft werden. Medikamente der ersten Wahl sind Nitrosoharnstoffe (CCNU), erneut Temozolomid (Rechallenge) oder unter Beachtung der Zulassung und Erstattungsfähigkeit (Schweiz: ja, Deutschland und Österreich: nein) Bevacizumab.

1. Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1. Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Abstimmung mit Partnergesellschaften, einschließlich der Deutschen Krebsgesellschaft verfassten Leitlinien auf dem Gebiet der Neuroonkologie haben eine mehrjährige Tradition. Sie tragen einem großen Bedarf an interdisziplinärer Abstimmung auf einem komplexen Gebiet Rechnung, an dem zahlreiche Fachdisziplinen beteiligt sind. Die Umsetzung der Leitlinien in die Praxis erfordert eine Intensivierung des interdisziplinären Dialogs und eine Strukturierung der Diagnose- und Therapieprozesse.

1.2. Ziele der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie stellt das diagnostische und therapeutische Prozedere bei Gliomerkrankungen im Erwachsenenalter dar und versucht, gesicherte Standards in der Therapie von gut begründbaren Therapieoptionen sowie nicht gesicherten, nicht zu befürwortenden Therapiemaßnahmen abzugrenzen. Sie soll eine größere Sicherheit bei der Diagnostik ermöglichen, zum krankheitsspezifischen Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen führen und das Risiko von Therapiekomplicationen senken. Sie soll dazu beitragen, in einem unübersichtlicher werdenden Angebot an Diagnose- und Therapieoptionen verantwortungsvoll mit Blick auf Kosten und Nutzen für die Patienten individuelle Behandlungs- und Betreuungskonzepte zu erstellen. Sie soll zu einem kritischen Umgang mit der Begleitmedikation beitragen, z.B. zum kontrollierten Einsatz von Antiepileptika und Kortikosteroiden. Sie kann als Informationsquelle für die Kostenträger dienen, wenn es um die Bewertung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geht, insbesondere bei seltenen Tumorerkrankungen.

1.3. Patientenzielgruppe

Die Leitlinie behandelt Gliomerkrankungen im Erwachsenenalter.

1.4. Versorgungsbereich

Die Leitlinie befasst sich umfassend mit Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation bei erwachsenen Patienten mit Gliomerkrankung. Zu einzelnen Teilaspekten dieser Leitlinie werden spezifische Leitlinien im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) entwickelt.

1.5. Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an ärztliche VertreterInnen aller Fachdisziplinen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Gliomerkrankungen beteiligt sind, insbesondere Neurologen, Neurochirurgen, Radioonkologen, Neuropathologen, Neuroradiologen und Onkologen. Darüberhinaus dient die Leitlinie

Psychoonkologen, Rehabilitationsmedizinern, Palliativmedizinern, Vertretern der Pflegeberufe, Patienten, Angehörigen und den Kostenträgern als Informationsquelle. Sie wird auf den Websites der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) publiziert.

1.6. Schlüsselwörter

Gliome im Erwachsenenalter (ICD: C71, C72)

2 Definition und Klassifikation

2.1. Begriffsdefinition

Die vorliegende Leitlinie zu primären Hirntumoren des Erwachsenenalters befasst sich in Anlehnung an die dritte Revision 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.

2.2. Klassifikation

WHO-Klassifikation (Louis et al. 2007)

2.3. Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Auf eine ausführliche Darstellung der Differentialdiagnosen sowie der neuropathologischen diagnostischen Kriterien wird ebenso verzichtet wie auf die ausführliche Darstellung von Nebenwirkungen der Therapie.

3. Diagnostik

3.1. 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 oder Liquor stehen nicht zur Verfügung. Für den Nachweis eines Glioms sind bildgebende Verfahren, in erster Linie die 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 keine Rolle. Lediglich bei seltenen hereditären Syndromen mit Neigung zur Entwicklung von Gliomen (Neurofibromatose Typ I und II, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) werden bildgebende Verfahren als Screening-Methode eingesetzt. Ob die Bildgebung auch im weiteren Verlauf ohne klinische Hinweise auf einen Hirntumor wiederholt werden sollte, ist ungewiss.

3.2. Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung sind die ersten, durch den Tumor bedingten Symptome und deren weitere Entwicklung relevant. Die Anamnese kann 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 epileptische Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome, Persönlichkeitsveränderungen und allgemeine Zeichen erhöhten Hirndrucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsstrübung.

3.3. Klinische Untersuchung

Die klinisch-internistische Untersuchung erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnose primär extrazerebraler, metastasierender Tumoren und wird meist auch 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 von großer Bedeutung. Gleiches gilt für neuropsychologische Untersuchungen bei Diagnose und im Verlauf. Als ein Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung ist der Karnofsky-Index festzulegen.

3.4. Neuroradiologische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor wird eine MRT-Untersuchung ohne und mit Kontrastmittelgabe als Methode der Wahl durchgeführt. Die Schichtdicke sollte 5 mm nicht überschreiten und die Untersuchung in

mindestens 2 Ebenen erfolgen, um eine Beurteilung der Ausdehnung und Tumorgröße in 3 Ebenen zu ermöglichen. Bei Verlaufsbeobachtungen sollten die gleichen Ebenen gewählt werden. Falls die MRT Fragen offen lässt, deren Beantwortung für die Planung des weiteren Procedere relevant ist, müssen weitere bildgebende Verfahren (CT, selten nach Maßgabe des Operateurs Angiographie) durchgeführt werden. Die CT ist deutlich besser zum Nachweis von Verkalkungen geeignet, die besonders bei der Differenzialdiagnose von Oligodendrogliomen relevant sind. Die Pseudoprogression, eine scheinbare Größenzunahme des Tumors bei Vergrößerung des kontrastmittelaufnehmenden Areals, kann ein differenzialdiagnostisches Problem vor allem bei der ersten Kontrolluntersuchung maligner Gliome nach der Strahlentherapie sein (Brandsma et al. 2008). Die fälschliche Annahme einer solchen Progression birgt die Gefahr, dass potenziell wirksame Therapien zu früh beendet werden. Allgemein sollte eine mutmaßliche Progression in den ersten 12 Wochen nach Abschluss einer Radio(chemo)therapie außer in Ausnahmefällen eine kurzfristige Verlaufs-MRT und keine Progressionsdiagnose zur Folge haben. Die potenzielle Bedeutung von diffusionsgewichteter MRT, Perfusionsuntersuchungen, T2*-Sequenzen, multiparametrischen Ansätze in der MRT und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) sowie anderer bildgebender Methoden wie single photon emission computed tomography (SPECT) und Positronenemissionstomographie (PET) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Spezielle MR-Untersuchungen und Aminosäure-PET werden bei entsprechender Tumorkalisation zunehmend zur Operations- und Biopsieplanung eingesetzt (La Fougere et al. 2011). Die Bildgebung, insbesondere die MRT, ist zudem für die Verlaufsbeurteilung während der Gliomtherapie von entscheidender Bedeutung (Macdonald et al. 1990, Wen et al. 2010).

3.5. Liquordiagnostik

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer entzündlichen Erkrankung einschließlich Hirnabszess, eines Keimzelltumors sowie einer Meningealbeteiligung eines primären zerebralen Lymphoms oder eines zerebral metastasierenden systemischen Tumors kann die Liquordiagnostik wesentliche Hinweise geben. Bei Zeichen intrakranieller Drucksteigerung und vor allem bei infratentoriellen Raumforderungen kann eine Lumbalpunktion, je nach Größe und Lage der Raumforderung, kontraindiziert sein. Dies gilt auch bei Verdacht auf lumbale Tumormanifestationen.

3.6. EEG

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

3.7. 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 fehlende Sicherung der Diagnose. Mittels einer in Lokalanästhesie durchgeführten stereotaktischen Biopsie ist auch bei Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand eine definitive morphologische Diagnose möglich, um die Grundlage für therapeutische Entscheidungen sowie die Beratung des Patienten oder der Angehörigen herzustellen – auch im Falle einer sehr schlechten 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 und erlauben auch eine molekulare Analyse (Grasbon-Frodl et al. 2007). 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 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 gibt es nicht. Diese Gesichtspunkte sollten in die Beurteilung der Operationsindikation eingehen. Schlechter Allgemeinzustand – beurteilt als Karnofsky-Index – und höheres Alter sind negative prognostische Faktoren.

3.8. 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

oft eine medikamentöse antiödematöse Behandlung erforderlich. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann bei ausgeprägtem Hirnödem ausnahmsweise durch die zusätzliche intravenöse Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen wie z.B. Mannitol unterstützt werden. Bei drohender Einklemmung und Versagen der antiödematösen Therapie kann auch eine akute neurochirurgische Entlastung erforderlich werden. Das Mittel der Wahl in der Akuttherapie ist Dexamethason, bei ausgeprägtem Hirndruck initial mit einer intravenösen Bolusdosis von bis zu 40 mg, danach mit 16 mg oral täglich, ggf. mit weiterer Reduktion bis zur Operation. Dass eine höhere Dosis eine bessere Wirksamkeit hat, ist nicht belegt. 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, muss auf die Gabe von Kortikosteroiden verzichtet werden, weil die lympholytische Aktivität der Kortikosteroide die histopathologische Diagnostik erschwert oder sogar unmöglich machen kann. Hier sollten nur osmotisch aktive Substanzen eingesetzt und rasch eine Sicherung der Diagnose angestrebt werden. Allerdings scheint eine sichere Diagnose möglich, so lange die Kontrastmittelaufnahme trotz Steroidgabe persistiert.

Patienten mit Tumoren, die mit Krampfanfällen symptomatisch wurden, sollten prä- und perioperativ antikonvulsiv behandelt werden. Eine Primärprophylaxe ist nicht indiziert (Tremont-Lukats et al. 2008). In der Indikation der prä- und perioperativen Anfallsprophylaxe werden bevorzugt die intravenös applizierbaren Substanzen Levetiracetam und Valproinsäure sowie Benzodiazepine eingesetzt. Phenytoin ist wegen seiner Nebenwirkungen und Interaktionen in dieser Indikation nicht mehr empfehlenswert. 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 von Valproinsäure zur Auslösung von Thrombozytopenien bzw. Thrombozytopathien gefürchtet, die auch für eine adjuvante Chemotherapie problematisch werden können. Mit zunehmend schnellerer postoperativer Extubation entfällt jedoch der Vorteil der intravenösen Applikationsmöglichkeit, so dass auch andere Substanzen primär zum Einsatz kommen können (s. u.) (Weller et al. 2012b).

3.9. Histologische Diagnostik und Gradierung

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 Gewebentnahme als zytologisches Verfahren mittels Quetschtechnik und Supravitalfärbung oder mit klassischer Kryostatschnitttechnik und Hämatoxylin-Eosin-Färbung während der Operation durchgeführt. Optimale Ergebnisse sind nur bei einer gemeinsamen Beurteilung der Bildgebung, 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. Die bei einer stereotaktischen Serienbiopsie entnommenen Proben werden nach Fixierung in Formalin und Einbettung in Paraffin einer klassischen HE-Färbung und weiterführenden immunhistologischen Untersuchungen zugeführt, auch sind bei entsprechender Expertise molekularbiologische Untersuchungen an Kryo- oder Paraffinmaterial aus stereotaktisch gewonnenen Proben möglich. In jedem Fall sollte eine für die jeweilige Raumforderung repräsentative Tumorgewebeentnahme erfolgen. Das nativ oder fixiert asservierte Gewebe wird makroskopisch und histologisch beurteilt. Aufgrund der zunehmenden prognostischen Relevanz molekulargenetischer Untersuchungen (s.u., Weller et al. 2013) 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 Hämatoxylin-Eosin-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, die Gradierung, zu den Tumorgaden 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 in Abhängigkeit von der Artdiagnose als Zeichen der Anaplasie gewertet.

Oft sind neurohistologische Spezialfärbungen und insbesondere immunhistochemische Reaktionen zur Diagnosestellung notwendig. Folgende Spezialfärbungen sind gebräuchlich: Bindegewebefärbungen (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. gewebspezifischer Differenzierungsmarker 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 (CD20, CD45) 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 Oligodendrogliomen. Dem Nachweis des mutanten IDH1R132H-Proteins kommt eine große Bedeutung bei der Identifikation von astrozytären und oligodendroglialen Gliomen der WHO Grade II und III und deren differentialdiagnostischer Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten und einer reaktiven Gliose zu. Die Mehrzahl dieser Tumore bindet mutationsspezifische Antikörper gegen IDH1R132H und bei Positivität auch nur weniger Zellen ist die Diagnose eines Tumors gesichert. Bei negativer Immunhistochemie sollte eine Sequenzierung der IDH-1 und -2- Gene vorgenommen werden, um seltenere Mutationen zu erfassen. 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 helfen. Die Gradierung der Gliome besitzt große prognostische Bedeutung (Tabelle 1).

Tab.1 Häufigkeit und Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors (www.cbtrus.org) (Dolecek et al. 2012).

Tumor	Häufigkeit (% der hirneigenen Hirntumoren)	Inzidenz pro 100.000/Jahr	2-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Pilozytisches Astrozytom	1,5	0,33	97	94
Diffuses Astrozytom	2,8	0,58	61	47
Oligodendrogliom	1,3	0,27	90	79
Anaplastisches Astrozytom	1,7	0,36	42	26
Anaplastisches Oligodendrogliom	0,5	0,11	67	49
Glioblastom	15,8	3,19	14	5

3.10. Molekulare Diagnostik

Mit der Bestimmung von Kodeletionen der Chromosomenarme 1p und 19q mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Mikrosatelliten-PCR-basierendem Nachweis von Allelverlusten (loss of heterozygosity, LOH), Illumina 450K-Array oder Multiplex-Ligations-abhängiger Proben-Amplifikation steht seit längerem 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 klinischen Studien RTOG-Studie 9402, EORTC-Studie 26951 und NOA-04 war der kombinierte Verlust genetischen Materials auf *1p und 19q* bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen und anaplastischen Oligoastrozytomen mit längerer progressionsfreier und gesamter Überlebenszeit assoziiert (Cairncross et al. 1998, 2006, Van den Bent et al. 2006, Wick et al. 2009a). Langzeitbeobachtungen der Studien RTOG 9402 und EORTC 26951 zeigen zudem eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit *1p/19q*-Kodeletion bei Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) in der Primärtherapie, im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie (Cairncross et al. 2013, Van den Bent et al. 2013). Nach diesen neuen Ergebnissen ist der *1p/19q*-Verlust nicht nur als prognostischer, sondern bei diesen Tumoren auch als prädiktiver Marker für Chemosensitivität anzusehen.

Mit der Bestimmung der Methylierung der Promoterregion des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens steht ein zweiter molekularer Parameter zur Verfügung, der klinische Bedeutung erlangt hat (Weller et al. 2010). Beim neu diagnostizierten Glioblastom ist die Promoter-Methylierung prädiktiv für das Ansprechen auf Temozolomid (Hegi et al. 2005). Die Bestimmung des MGMT-Status ist technisch anspruchsvoll. Zentren, die diese Diagnostik anbieten, sollten an Qualitätssicherungsmassnahmen wie Ringversuchen teilnehmen. Unter den zahlreichen Methoden zur Bestimmung des MGMT-Status hat sich nur die methylierungsspezifische PCR (MSP) durchgesetzt. Die Interpretation der Testergebnisse ist wegen der Notwendigkeit zu Normalisierung und der unklaren Bedeutung quantitativer Bestimmungen ebenfalls komplex. Wegen dieser Unsicherheiten und weil alternative Therapien bei neu diagnostiziertem Glioblastom fehlen, wird der MGMT-Status in der Regel nicht für Therapieentscheidungen außerhalb klinischer Studien herangezogen werden. Die Studien NOA-08 und *Nordic Trial* haben jedoch den MGMT-Status als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit Glioblastom (ab 65-70 Jahre) etabliert, der zunehmend zur Entscheidung zwischen primärer alleiniger Strahlentherapie und primärer

Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ), ohne oder mit Strahlentherapie, herangezogen wird (Wick et al. 2012, Malmstroem et al. 2012). Bei Patienten mit anaplastischen Gliomen hingegen ist der Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen methylierten und nicht-methylierten Tumoren bei Strahlentherapie und Therapie mit Alkylanzien gleich stark ausgeprägt (Wick et al. 2009a). Eine molekulare Erklärung für diese unterschiedlichen Befunde eines prädiktiven Biomarkers beim Glioblastom und prognostischen Biomarkers bei anaplastischen Gliomen könnte die unterschiedliche Interaktion zwischen IDH-Mutationen und *MGMT*-Status bei diesen Tumoren sein (Wick et al. 2013). Die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung des *MGMT*-Status im Verlauf der Gliomerkrankung ist so gering, dass wiederholte Bestimmungen im Rezidivtumorgewebe in der klinischen Praxis entbehrlich sind (Felsberg et al. 2011).

Mutationen der *IDH-1* oder *-2*-Gene finden sich bei etwa 80% der Patienten mit Gliomen der WHO-Grade II und III sowie bei sekundären Glioblastomen, jedoch nur bei etwa 5-10% der Patienten mit primären Glioblastomen, jedoch so gut wie nie bei pilozytischen Astrozytomen oder Ependymomen. Dadurch hat die Bestimmung der *IDH*-Mutationen in erster Linie diagnostische Bedeutung. Innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppen sind *IDH*-Mutationen zudem prognostisch günstig. Die Bestimmung des *IDH*-Status ist einfach: sie erfolgt entweder mittels PCR und Sequenzierung oder mittels Immunhistochemie durch Einsatz mutationsspezifischer Antikörper. Für individuelle Therapieentscheidungen kann jedoch auch der *IDH*-Status nicht herangezogen werden. Er verbessert zukünftig vermutlich jedoch die diagnostische Trennschärfe zwischen anaplastischen Gliomen und Glioblastomen (Hartmann et al. 2010).

Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist bei Glioblastomen häufig amplifiziert oder vermehrt exprimiert. Eine besonders häufige Mutante, EGFRvIII, dient als Zielantigen einer Vakzinierungstherapie. Ausserhalb klinischer Studien spielt die EGFR-Diagnostik keine Rolle.

Eine onkogene Aberration von BRAF durch Ausbildung von Fusionstranskripten oder eine aktivierende Punktmutation (BRAFV600E) kann bei 60-80% der pilozytischen Astrozytome nachgewiesen werden (Jones et al. 2013). Da diese selten bei diffusen astrozytären Tumoren zu finden sind, kann ihre An- oder Abwesenheit die Differentialdiagnose zwischen pilozytischen und niedriggradigen, diffusen Astrozytomen erleichtern. Eine aktivierende Punktmutation im BRAF-Codon 600 findet sich zudem in ca. 60-70% der pleomorphen Xanthoastrozytome und ca. 20% der Gangliogliome, aber nur sehr selten in diffusen astrozytären Gliomen (Schindler et al. 2011). Aufgrund der heterogenen Morphologie von Gangliogliomen und des BRAFV600E-Mutationsnachweises bevorzugt in neuronalen Tumorzellen wird diese Veränderung mittels Immunhistochemie sogar in 50% der Gangliogliome detektiert (Kölsche et al. 2013). Der immunhistochemische oder molekularbiologische Nachweis dieser BRAF-Punktmutationen kann somit differentialdiagnostisch hilfreich sein.

4. Therapie

4.1. Allgemeine Empfehlungen zur Gliomtherapie

4.1.1. 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, und bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber der offenen Operation gegeben.

Bei Verdacht auf ein supratentoriales 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 (Tabelle 2). 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 zu empfehlen, z.B. durch motorisch evozierte Potentiale, somatosensorisch evozierte Potentiale oder Mapping und Monitoring in Lokalanästhesie.

Tab. 2 Optionen für die Primär- und Rezidivtherapie der Gliome¹

Tumor	Primärtherapie	Rezidivtherapie
Pilozytisches Astrozytom	Resektion	Resektion und/oder Strahlentherapie
Diffuses Astrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Verlaufsbeobachtung oder Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie	Resektion und Strahlentherapie (oder Chemotherapie oder Verlaufsbeobachtung)
Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II	Resektion oder Biopsie und Verlaufsbeobachtung oder Resektion oder Biopsie und Chemotherapie oder Strahlentherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Verlaufsbeobachtung
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie oder Chemotherapie (oder kombinierte Behandlung)	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Anaplastisches Oligodendrogliom	Resektion oder Biopsie und Chemotherapie	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie
Oligoastrozytom WHO-Grad III	Strahlentherapie (kombinierte Behandlung bei 1p/19q-Kodeletion)	
Glioblastom WHO-Grad IV	Resektion oder Biopsie und Strahlentherapie und Chemotherapie, bei älteren Patienten Strahlentherapie oder Chemotherapie nach MGMT-Status	Resektion und Chemotherapie oder Strahlentherapie

¹ siehe auch Erläuterungen im Text

Für die intraoperative Tumorlokalisierung können Neuronavigation, Ultraschalldiagnostik, MRT und fluoreszenzgestützte Verfahren nützlich sein. Lediglich für die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und die intra-operative Kernspintomographie existieren randomisierte Daten, die eine Verbesserung der Resektionsergebnisse durch diese Techniken nahelegen (Stummer et al. 2006, Senft et al. 2011). 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 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 (Vogelbaum et al. 2012). Wenn die MRT nicht verfügbar ist oder Kontraindikationen vorliegen, sollte zumindest eine CT ohne und mit Kontrastmittel erfolgen.

4.1.2. Strahlentherapie

Die meisten Gliome wachsen primär unifokal. Die lokale Kontrolle des Tumorwachstums hat deshalb besondere Relevanz. Die Strahlentherapie verlängert, 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 (McGirt et al. 2009, Stummer et al. 2010). Neuere Methoden der fokussierten Strahlentherapie, z. B. stereotaktische Strahlentherapie, Radiochirurgie, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder bildgeführte Strahlentherapie (Image-guided radiotherapy) erlauben eine Dosisescalation bzw. bessere Normalgewebeschonung gegenüber konventioneller dreidimensionaler 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 konformalen Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion 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, nativ und mit Kontrastmittel. Bei der Bestrahlungsplanung wird in der Regel zur Tumorregion ein zusätzlicher Sicherheitssaum von 0,5-2 cm, abhängig von der Histologie und unter der Berücksichtigung der anatomischen Tumorgrenzen, in die Planung miteinbezogen. Nach einer primären mikrochirurgischen Entfernung eines malignen Glioms kann im gesunden Gewebe eine Schrankenstörung auftreten, die durch die Operation verursacht wird und die sich in der CT- oder MRT-Bildgebung genau so wie ein Rest/Rezidivtumor darstellen kann. Die Demarkierung des makroskopischen Tumorgewebes für die Strahlentherapieplanung kann in diesen Situationen schwierig sein. Neue Ansätze versuchen, durch den Einsatz von PET-Methoden das Zielvolumen besser zu definieren. Eine Untersuchungsmethode, die bei Hirntumoren malignes vom gesunden Gewebe mit einer höheren Genauigkeit differenzieren kann, ist die PET mit den Aminosäure-Tracern ¹¹C-Methionin (MET) oder ¹⁸Fluorethyltyrosin (FET). Zahlreiche Studien haben postuliert, dass die Spezifität der MET- und FET-PET für die Markierung der Tumorkonturen und die Differenzierung vom Rezidivtumor versus Strahlennekrose im Vergleich zur MRT höher ist (La Fougere et al. 2011). Die Wertigkeit dieser Methoden in der Therapieplanung und im Monitoring muss jedoch in weiteren Studien evaluiert werden (Grosu et al. 2005, Niyazi et al. 2011).

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 Dosisangabe erfolgt entsprechend der *International Commission on Radiological Units* (ICRU)50/62 unter Angabe der zielvolumenumschließenden Isodose und des Dosismaximums. Zur minimalen Dokumentation gehören eine Dosisverteilung in den 3 Raumebenen, digital konstruierte Radiographien oder Simulationsaufnahmen sowie bildgebende Verfahren zur Reproduzierung der Therapiefelder unter Bestrahlung.

Die Strahlentoleranz des normalen Gehirngewebes hängt unter anderem von der Fraktionierung und der Gesamtdosis ab. Bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8 – 2,0 Gy) steigt die Inzidenz einer Nekrose von 5% nach 72 Gy auf 10% nach 90 Gy (Lawrence et al. 2010). Die Toleranzdosis weiterer strahlenempfindlicher Strukturen wie z.B. der Sehnerven und der Augen (Mayo et al. 2010) sowie des Hirnstammes sind dabei besonders zu berücksichtigen (Mayo et al., 2010). 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, z.B. auf 40 Gy in 15 Einzelfractionen.

4.1.3. Pharmakotherapie

Zytotoxische 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. Temozolomid, die wichtigste Substanz, wird in der Regel gut vertragen. Hauptnebenwirkungen sind Myelosuppression mit Maximum nach 3-4 Wochen und gastrointestinale Beschwerden. Da es selten zu schweren Leberschädigungen kommen kann, werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Bei Verdacht auf die seltene Temozolomid-induzierte Alveolitis soll die Medikamentengabe unterbrochen, bei Sicherung der Diagnose definitiv abgesetzt werden. Vor allem nach Anwendung von Nitrosoharnstoffen (ACNU, BCNU, CCNU) kann es zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien ab der 4.-6. Woche nach Einnahme kommen, die je nach Behandlungsprotokoll eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Therapieschemas nötig machen. Weitere häufigere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen und Leberschäden. Insbesondere die Behandlung mit BCNU birgt das Risiko der Entwicklung von Lungenfibrosen. In zahlreichen Indikationen wurden die Nitrosoharnstoffe durch Temozolomid verdrängt (Tab. 3). Procarbazin, ein oral applizierbares Alkylanz, kann neben einer Myelosuppression und sehr seltenen Hepatopathien in ca. 5% zu allergischen Reaktionen führen, die ein Absetzen dieser Therapie erfordern. Vincristin birgt ein hohes Risiko peripherer Neuropathien und bleibt deshalb, und vor allem wegen fehlender Bluthirnschrankenpenetration, eine umstrittene Substanz in der Gliomtherapie.

In klinischer Erprobung befinden sich derzeit verschiedene antiangiogene Substanzen. Bevacizumab, ein Antikörper gegen VEGF, besitzt eine Zulassung für verschiedene Tumoren, einschließlich des rezidivierten Glioblastoms in den

USA, Kanada und u.a. der Schweiz. Eine Entscheidung über die Zulassung in der Primärtherapie steht aus (s.u.). Klinische relevante Nebenwirkungen von Bevacizumab sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, vaskuläre Komplikationen einschliesslich arterieller und venöser Thrombembolien, gastrointestinale Perforationen und Wundheilungsstörungen.

Zur Überwachung der Chemotherapie sollte eine Dokumentation per Chemotherapiepass erfolgen, indem die Ergebnisse der wöchentlichen Blutbildkontrollen und besondere Vorkommnisse eingetragen werden.

Tab. 3 Chemotherapieprotokolle in der Gliombehandlung

Protokoll	Dosierung
Temozolomid	Temozolomid 150–200 mg/m ² KOF D 1-D5 p. o. x 4 Wochen
CCNU	Verschiedene Schemata, z.B. CCNU oral 110 mg/m ² KOF x 6 Wochen
PCV	Procarbazin 80 mg/m ² p. o. KOF D8–D21 CCNU 110 mg/m ² KOF p. o. D1 Vincristin 1.4 mg/m ² KOF i.v. (maximal 2 mg) D8 +D29 x (6-)8 Wochen

4.1.4. Andere Therapieformen

Neuere Ansätze der Gliomtherapie, einschließlich der apparativ-interventionellen Therapien mit alternierenden elektrischen Feldern (Novo-TTF) oder elektromagnetischer Nanotherapie, sowie Suizidgentherapie und Immuntherapie sollten unabhängig vom Zulassungsstatus (als Medizinprodukt) nur im Rahmen einer experimentell-klinischen Prüfung zum Einsatz kommen.

4.2. Spezielle Hinweise zur Gliomtherapie

4.2.1. Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I

Diese Tumoren finden sich ubiquitär im Gehirn, jedoch häufiger in der hinteren Schädelgrube und in der Sehbahn als Optikusgliome. Sie können sehr gross werden, zystische Anteile aufweisen und nehmen in den soliden Anteilen häufig intensiv Kontrastmittel auf. Pilozytische Astrozytome 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. Auch ein Rezidiv sollte operiert werden. Die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (stereotaktische Strahlentherapie, bildgeführte Strahlentherapie, 54 Gy, 5 × 1,8–2 Gy-Fraktionen/Woche) soll 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 seltene Variante des pilozytischen Astrozytoms dar. Diese Tumoren sind im Vergleich zum klassischen pilozytischen Astrozytom mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der lokalen Rezidivbildung sowie liquorogenen Dissemination assoziiert und werden daher dem WHO-Grad II zugeordnet (Louis et al. 2007). Vorzugslokalisation ist die Region des Hypothalamus und Chiasma opticum. Der Nachweis der dominanten Aktivierung des MAPK-Signalwegs in diesen Tumoren (Jones et al. 2013) könnte in Kürze zu neuen therapeutischen Ansätzen für Patienten führen, bei denen Resektion und Strahlentherapie keine Optionen (mehr) sind.

4.2.2. Diffuses Astrozytom WHO-Grad II

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. Günstige prognostische Faktoren sind niedriges Alter (< 40 Jahre), Tumordurchmesser < 6 cm, fehlendes Überschreiten der Mittellinie und Fehlen neurologischer Defizite (Pignatti et al. 2002). 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.

Kontroverse Fragen der niedriggradigen diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) betreffen vor allem die Radikalität des neurochirurgischen Vorgehens und den Zeitpunkt der Strahlentherapie (Soffietti et al. 2010). 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 Hypothese widerlegt, dass frühe oder höherdosierte Strahlentherapie eine maligne Progression zum anaplastischen Astrozytom oder Glioblastom begünstigt oder verhindert.

Neuroradiologisch nachgewiesene Läsionen, die mit einem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II) vereinbar sind, sollten zumindest durch stereotaktische Serienbiopsie histologisch abgeklärt werden. Perfusions-MRT, MR-Spektroskopie und Aminosäure-PET können dazu beitragen, einen anaplastischen Fokus für die Biopsie zu identifizieren (Kunz et al. 2011, Ewelt et al. 2011).

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 (Jakola et al. 2012). Es gibt jedoch keine Evidenz der Klasse I oder II dafür, dass eine Teilresektion dieser Tumoren progressionsfreies oder Gesamtüberleben verbessert. Als kurativ ist ein solches Vorgehen nicht zu betrachten. Je nach Lokalisation und Zeitintervall nach einem vorhergehenden Eingriff können auch wiederholte Resektionen eines diffusen Astrozytoms sinnvoll sein.

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) und bei Langzeitbeobachtung eine mit 7,1 Jahren nach Strahlentherapie versus 7,9 Jahren bei initial zuwartender Haltung ähnliche mediane Überlebenszeit. Die Strahlentherapie verbesserte jedoch die lokale Tumorkontrolle und damit das progressionsfreie Überleben (Van den Bent et al. 2005). 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. Es muss eine hochkonformale Technik verwendet werden: stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie oder bildgeführte Strahlentherapie, kombiniert eventuell mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT).

Da das prästrahlentherapeutische Resttumorvolumen ein prognostischer Faktor für die lokale Tumorkontrolle ist, ist der Versuch der operativen Zytoreduktion vor der Strahlentherapie sinnvoll. Bei relativ umschriebenen Tumoren ohne Zeichen der Raumforderung ist bei tiefem Sitz auch die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie) ein etabliertes Therapieverfahren (Kreth et al. 2010, Suchorska et al. 2011, Schwarz et al. 2012).

Chemotherapie ist in der Primärtherapie der diffusen Astrozytome (WHO-Grad II) in der Regel nicht indiziert. Ausnahmen bilden sehr ausgedehnte Tumoren im Sinne einer Gliomatosis cerebri (s.u.). Im Rezidiv nach Strahlentherapie ist der Versuch einer Chemotherapie gerechtfertigt und insbesondere dann sinnvoll, wenn radiologisch Hinweise auf eine Malignisierung vorliegen. Zum Einsatz kamen hier früher vor allem das PCV-Schema und heute in erster Linie Temozolomid, das in der EORTC-Studie 22033–26033 im 21/28-Tage-Rhythmus mit der Strahlentherapie als Standard verglichen wurde. Erste Ergebnisse dieser Studie zeigen einen Trend zur Überlegenheit der Strahlentherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Baumert et al. 2013).

In der RTOG-Studie 9802 wurde zwischen alleiniger Strahlentherapie (30 x 1,8 Gy) und Strahlentherapie gefolgt von 6 Zyklen PCV-Chemotherapie randomisiert. Wesentliche Einschlusskriterien waren ein supratentorielles niedriggradiges Gliom des WHO-Grads II, ein Alter von 18-39 Jahren bei inkompletter Resektion oder Biopsie, oder ein Alter von mindestens 40 Jahren, ungeachtet des Ausmasses der Resektion. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,5 Jahre bei Strahlentherapie gegenüber einem noch nicht erreichten Wert bei Kombinationsbehandlung. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 63% gegenüber 72% ($p=0,13$). Für das progressionsfreie Überleben resp. die Progressionsfreiheit nach 5 Jahren betragen die Werte für alleinige Strahlentherapie 4,4 Jahre und 46%, im Vergleich zu nicht erreicht, und 63% bei Kombinationsbehandlung ($p=0,005$). Die Überlebenskurven zeigten eine zunehmende Trennung des Verlaufs nach wenigen Jahren und deuten einen Gesamtüberlebensvorteil für Patienten bei zusätzlicher primärer Chemotherapie an, die mindestens 2 Jahre überleben (Shaw et al. 2013). Daten zu molekularen Analysen stehen aus; sie könnten zu einer stratifizierten Therapieempfehlung bei diesen Tumoren führen. Im Rezidiv ist häufig 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. Die ersten Verlaufskontrollen sollten bei ungünstigen Prognosefaktoren und fehlender Information über die bisherige Dynamik des Tumorwachstums enger gestaffelt werden.

4.2.3. Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad II

Diese beiden Tumorentitäten werden hier gemeinsam behandelt, weil vermutlich nicht die astrozytäre Komponente, sondern das Vorliegen eines oligodendroglialen Anteils allein im Vergleich zu den astrozytären Tumoren des gleichen Malignitätsgrads die bessere Prognose bedingt. Zukünftig werden molekulare Marker mit grosser Wahrscheinlichkeit zu einer besseren Subklassifikation dieser Tumoren beitragen. Wesentliches neuroradiologisches Unterscheidungsmerkmal der oligodendroglialen Tumoren in Abgrenzung von den Astrozytomen ist neben der häufigeren Kortextbeteiligung 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 definitive 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, vor allem Verkalkungen, 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. Alternativ und insbesondere bei älteren Patienten kann die Strahlentherapie in hochkonformaler Technik (s.o.) als erste adjuvante Maßnahme erfolgen. Dieser Altersstratifikation 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 und lebenslang erfolgen.

4.2.4. Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III

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.

Anaplastische Astrozytome erscheinen in der CT mit inhomogener Dichte bzw. in der MRT (T2-gewichtete Sequenzen) als hyperintense raumfordernde Prozesse mit häufig deutlicher Dichte- bzw. Signalverstärkung (T1-Wichtung) nach Kontrastmittelgabe. Diese eignet sich jedoch nur eingeschränkt zur Malignitätsbeurteilung, da nur circa 70% der anaplastischen Astrozytome Kontrastmittel anreichern (Scott et al. 2002, Chaichana et al. 2009). Im Vergleich zu WHO-Grad-II-Tumoren ist häufiger ein perifokales Ödem vom soliden Tumor abgrenzbar. Im Angiogramm können pathologische Gefäße nachweisbar sein. Die wichtigsten günstigen prognostischen Faktoren bei Patienten mit anaplastischen Gliomen sind junges Alter, hoher Karnofsky-Index, der histologische Nachweis einer oligodendroglialen Komponente (s. u.) sowie 3 molekulare Marker: *1p/19q*-Kodeletion, *MGMT*-Promotermethylierung und *IDH1/2*-Mutation.

Standardtherapie des anaplastischen Astrozytoms sind Biopsie oder Resektion und traditionell nachfolgend die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy, 1,8–2 Gy-Fraktionen; Laperriere et al. 2002). In historischen randomisierten Studien kam es etwa zu einer Verdoppelung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Operation. Limitierte Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie begleitend und nach der Strahlentherapie, als Bestandteil der Primärtherapie, wird durch ältere 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). Die relative Wertigkeit dieses Unterschieds mit Blick auf die mit den alten Chemotherapieprotokollen assoziierte Toxizität bleibt unsicher. 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). Demgegenüber legt die NOA-04-Studie nahe, dass auch die alleinige Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid eine wirksame, der alleinigen Strahlentherapie gleichwertige Primärtherapie anaplastischer Astrozytome ist (Wick et al. 2009). Basierend auf den initialen Ergebnissen der Studien RTOG 9402 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 *1p/19q*-Kodeletion 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. Außerhalb klinischer Studie sind nach den Ergebnissen der NOA-04-Studie am ehesten alleinige Strahlentherapie oder wegen der geringeren Toxizität gegenüber PCV eine alleinige Temozolomid-Chemotherapie zu empfehlen. Die Bedeutung der *1p/19q*-Kodeletion bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, d.h., ohne oligodendrogliale Komponente, bleibt offen.

Im Rezidivfall sollte zunächst die Indikation zu einer erneuten Operation geprüft werden. Eine erneute Strahlentherapie kommt für einzelne Patienten in Frage. Die Bestrahlung berücksichtigt die Größe des zu

bestrahlenden Tumors, den Zeitverlauf bis zur Progression nach der primären Radiotherapie und die Vorbelastung. Es kommen am ehesten hypofraktionierte Konzepte infrage, z.B. 6-7 × 5 Gy, 10-13 × 3 Gy. Falls möglich, sollte die Re-Bestrahlung in Form einer fraktionierten stereotaktischen Präzisionsbestrahlung oder der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) erfolgen. Die erneute Strahlentherapie ist zudem eine Option bei zum Primärtumor distantem Rezidiv. Limitierend sind die Größe und das Ausbreitungsmuster des Rezidivs.

Für das Rezidiv nach Strahlentherapie ist die Wirksamkeit der Chemotherapie belegt. Etwa gleichwertige Regimes dürften die Nitrosoharnstoff-Monotherapie, die PCV-Chemotherapie und Temozolomid sein. Mit Temozolomid wurden 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. In der einzigen vergleichenden Studie von Temozolomid und einer Variante des auf dem europäischen Festland üblichen PCV-Protokolls (Tabelle 3) ergab sich für Grad-III/IV-Gliome zusammengenommen kein Unterschied in der Wirksamkeit (Brada et al. 2010). Bei Wirksamkeit (komplette oder partielle Remission, Krankheitsstabilität) kann die Chemotherapie nach 8 Zyklen Temozolomid bzw. 4 Zyklen nitrosoharnstoffhaltiger Therapie ausgesetzt werden.

Die Therapieoptionen im Rezidiv ergeben sich vor allem aus der Art der Primärtherapie. Auf individueller Basis kann bei Progression nach Strahlentherapie und alkylierender Chemotherapie unter Beachtung von Zulassung und Erstattungsfähigkeit Bevacizumab eingesetzt werden (Chamberlain und Johnston 2009a, Desjardins et al. 2009, Seystahl et al. 2012). Kombinationen von Bevacizumab mit klassischen Chemotherapeutika waren der Bevacizumab-Monotherapie in den bisherigen Publikationen nicht überlegen.

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

4.2.5. Anaplastisches Oligodendrogliom und Oligoastrozytom WHO-Grad III

Diese beiden Tumoren werden hier, wie oben für die WHO-Grad II-Tumoren ausgeführt, gemeinsam behandelt, gestützt durch die Daten der NOA-04-Studie (Wick et al. 2009a). In der Bildgebung zeigen diese Tumoren in Abgrenzung zu anaplastischen Astrozytomen deutlich häufiger Verkalkungen. Innerhalb der anaplastischen Gliome zeigen anaplastische Oligodendrogliome und Oligoastrozytome eine Korrelation mit dem Auftreten einer *1p/19q*-Kodeletion. Obwohl das Ausmass der Resektion bei oligodendroglialen Tumoren mit *1p/19q*-Verlust, die in der Regel radio- und chemosensitiv sind, vermutlich von geringerer Bedeutung ist als bei den astrozytären WHO-Grad-III-Gliomen, war es in der NOA-04-Studie ein unabhängiger prognostischer Faktor (Wick et al. 2009). In der RTOG-Studie 9402, die Strahlentherapie mit intensivierter PCV-Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie verglichen, führte die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, in relevantem Ausmass jedoch nur bei der Subgruppe der Patienten mit Tumoren mit *1p/19q*-Kodeletion (Cairncross et al. 2013). Allerdings zeigte sich für die Patienten ohne *1p/19q*-Kodeletion ein 10-Jahres-Überleben von 25% nach Strahlentherapie plus PCV gegenüber 10% nach Strahlentherapie allein. Diese Verbesserung im Behandlungsergebnis muss jedoch zu der deutlich ausgeprägten hämatologischen Toxizität bei der kombinierten Behandlung in Relation gesetzt werden. Die EORTC-Studie 26951, die Strahlentherapie allein mit Strahlentherapie gefolgt von adjuvanter PCV-Chemotherapie verglichen, kam zu einem ähnlichem Ergebnis (Van den Bent et al. 2013). Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass bei Patienten mit diesen Tumoren der *1p/19q*-Status bestimmt werden sollte. Patienten mit Tumoren ohne *1p/19q*-Kodeletion sollten basierend auf der NOA-04-Studie entweder mit Strahlentherapie oder Chemotherapie behandelt werden. Beide Chemotherapien, Temozolomid und PCV, waren gleichermaßen wirksam, die Toxizität war bei PCV ausgeprägter (Wick et al. 2009a). Bei Nachweis der Kodeletion sollte nicht mit alleiniger Strahlentherapie, sondern am ehesten mit Chemoradiotherapie oder ggf. alleiniger Chemotherapie behandelt werden. Die Evidenzlage ist für die Kombination aus PCV und Strahlentherapie bezüglich des Endpunkts verlängerter Überlebenszeit am besten, aber es bleibt offen, ob der gleiche Effekt nicht auch mit TMZ/RT→TMZ oder sogar mit PCV oder TMZ allein als Primärtherapie hätte erreicht werden können. Die letzte Version des Cochrane-Reviews zu dieser Thematik berücksichtigt diese Daten noch nicht (Quon und Abdulkarim 2008).

Die Therapieoptionen im Rezidiv ergeben sich folgerichtig aus der Art der Primärtherapie. Auf individueller Basis kann bei Progression nach Strahlentherapie und alkylierender Chemotherapie unter Beachtung von Zulassung und Erstattungsfähigkeit auch Bevacizumab eingesetzt werden (Chamberlain und Johnston 2009b, Desjardins et al. 2009, Seystahl et al. 2012).

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

4.2.6. Glioblastom WHO-Grad IV

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.

Der therapeutische Stellenwert der Operation ist unumstritten. In einer kleinen randomisierten Studie aus Finnland, die ältere Patienten mit Glioblastom (> 65 Jahre) und auch Patienten mit anaplastischen Astrozytomen einschloss, lag das mediane Überleben in der Resektionsgruppe bei 171 Tagen gegenüber 85 Tagen in der Biopsiegruppe ($p=0,035$) (Vuorinen et al. 2003). Diese Studie wurde jedoch wegen der niedrigen Fallzahl ($n=30$) und deutlicher Unterschiede in den Karnofsky-Indizes in beiden Studienarmen oft kritisiert. 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 der Versuch der kompletten Resektion resektabler Tumoren als Standard definiert werden. Bei dieser Studie wurde auch eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine makroskopische Komplettresektion der Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile nahegelegt (Stummer et al. 2008). Einschränkend für die Aussage diesbezüglich ist die Tatsache, dass bezüglich der Verwendung von 5-Aminolävulinäure randomisiert wurde und dass in der untersuchten Kohorte die Radiochemotherapie noch nicht Therapiestandard war. Neuere Daten sprechen jedoch dafür, dass das Ausmass der Resektion auch für Patienten gilt, die mit TMZ/RT→RT behandelt werden, zumindest wenn eine makroskopische Komplettresektion erzielt wird (Stummer et al. 2012, Kreth et al. 2013).

Die lokale konformale Strahlentherapie in Dosierungen von 54–60 Gy, nach Möglichkeit 60 Gy (1,8–2 Gy-Fraktionen), ist Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms (Laperriere et al. 2002). 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 unter Erwartung der geringeren Relevanz von Spätneurotoxizität eine akzelerierte Strahlentherapie erfolgen, z. B. mit 30–45 Gy in 2,5-3 Gy-Fraktionen. Diese palliative Strategie kann bei älteren Patienten und bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren sinnvoll sein (Roa et al. 2004, Malmstrom et al. 2012). 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).

Mit den Ergebnissen der EORTC-Studie 26981–22981 NCIC CE.3, die die alleinige Strahlentherapie mit der Kombination aus Strahlentherapie und begleitender und erhaltender (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 (Hart et al. 2013). 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 O6-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 46%.

Die Studien NOA-08 und Nordic Trial haben den *MGMT*-Status als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit Glioblastom (ab 65-70 Jahre) etabliert: ältere Patienten mit Tumoren ohne *MGMT*-Promotermethylierung sollten hypofraktioniert bestrahlt werden, Patienten mit Tumoren mit *MGMT*-Promotermethylierung sollten mit Temozolomid (200 mg/m² an 5 von 28 Tagen) oder ggf. kombiniert mit TMZ/RT→TMZ behandelt werden (Wick et al. 2012, Malstroem et al. 2012, Weller et al. 2012a). Der Stellenwert der kombinierten Radiochemotherapie (Stupp et al. 2005) bei älteren Patienten ist nicht gesichert, wird aber in einer randomisierten Studie der EORTC und des NCIC geprüft. Eine Fortsetzung der Chemotherapie über 6 Monate hinaus oder in einer alternativen Dosierung ist nicht Standard, sondern kann allenfalls individualisiert betrachtet werden. Die RTOG-Studie 0525 zeigte keine Überlegenheit einer Dosisintensivierung von Temozolomid in Form einer 3-wöchigen Behandlung mit 1-wöchiger Pause über 6–12 Monate gegenüber der Standardtherapie (Gilbert et al. 2013).

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 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). 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).

Zwei randomisierte Phase III-Studien (AVAGlio, RTOG 0825) zeigen einen Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit ohne Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Kombination von TMZ/RT→TMZ mit Bevacizumab

in der Primärtherapie des Glioblastoms (Chinot et al. 2014, Gilbert et al. 2014). Die bisher vorliegenden Subgruppenanalysen lassen noch nicht erkennen, welche Patienten speziell von Bevacizumab in der Primärtherapie profitieren. Auch bezüglich der Lebensqualität und kognitiver Funktionen bleiben Fragen offen: während die Ergebnisse der AVAGlio-Studie, die diese Parameter prospektiv bei allen Patienten untersuchte, den Erhalt dieser Funktionen durch Bevacizumab für die verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit berichtet, wurden aus Subgruppenanalysen der RTOG 0825-Studie schlechtere Werte für einige Domänen der Lebensqualität und Kognition bei den mit Bevacizumab behandelten Patienten beschrieben.

Weitere aktuelle Strategien der experimentellen Chemotherapie für die Primärtherapie konzentrieren sich 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, Hart et al. 2011). 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, hat sich diese Therapie nicht durchgesetzt.

Bei der Beurteilung, ob ein Rezidiv oder eine Progression nach Primärtherapie vorliegt, vor allem in der ersten MRT nach Strahlentherapie, sollte die Möglichkeit einer Pseudoprogression in Betracht gezogen werden. Die „Response Assessment in Neuro-Oncology working group“ hat Kriterien abgestimmt, die helfen, diese Unterscheidung vorzunehmen, und bietet gleichzeitig einen Konsens für die Beurteilung der Progression unter antiangiogener Therapie (Wen et al. 2010).

Die höhere Sensitivität und Spezifität von Aminosäure-PET (FET und MET) für die Differenzierung zwischen Rezidiv und Therapie-bedingten Veränderungen, im Vergleich zur konventionellen MRT, wurde in zahlreichen unizentrischen, prospektiven und retrospektiven Studien demonstriert (Rachinger et al. 2005, Weber et al. 2008). Die MR-Perfusion mit der Berechnung des zerebralen Blutvolumens ist möglicherweise ebenfalls geeignet, Rezidivtumor von therapiebedingter Anreicherung zu unterscheiden (Barajas et al. 2009, Xu et al. 2011, Fink et al. 2012). Die Methode hat gegenüber den aufwändigeren PET-Untersuchungen den Vorteil, dass sie bei einer kurzen Messzeit von wenigen Minuten in jede Routine-MRT-Untersuchung integriert werden kann. Allerdings ist die Methodik bislang noch nicht ausgereift, sodass sie zurzeit nicht als Standard empfohlen werden kann.

Im Rezidiv sollte eine Reoperation in Betracht gezogen werden, wenn Lage und Ausdehnung des Rezidivs sowie der klinische Zustand des Patienten günstig sind (Park et al 2010, 2013). Zudem kommt wie für die anaplastischen Gliome ausgeführt (s. o.) eine zweite Strahlentherapie in Frage, am ehesten in Form einer stereotaktischen hypofraktionierten Strahlentherapie (Combs et al. 2005, Fogh et al. 2010) oder bildgeführten Strahlentherapie, eventuell in Kombination mit IMRT. Verschiedene Dosierungen kommen zum Einsatz, z.B. 18 x 2 Gy oder auch höhere Einzelfraktionierungen mit höheren Einzelfraktionen. Die bisher einzige prospektive Studie legt keine Effektivität der Rebestrahlung mit 18 x 2 Gy nahe. Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten lag bei 3.8%, das mediane progressionsfreie Überleben 2.5 Monaten (Wick et al. 2013). In einer prospektiven Phase-II-Studie zur stereotaktischen Rebestrahlung von Patienten mit Rezidiven maligner Gliome wurde bei 36 Patienten die biologische Bildgebung (Aminosäure-PET oder -SPECT) in der Zielvolumendefinition berücksichtigt. Sie zeigten im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, bei denen das Zielvolumen nur mithilfe von CT und MRT definiert wurde, ein signifikant längeres medianes Überleben: 9 versus 5 Monate mit Strahlentherapie allein und 11 versus 6 Monate mit Strahlentherapie plus Temozolomid (Grosu et al. 2005).

Im Rezidiv ist auch der Wert der Chemotherapie belegt. Mit Temozolomid wurden bei Temozolomid-naiven Patienten ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 11 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 21% erzielt (Yung et al. 2000). Möglicherweise lässt sich dieses Ergebnis durch Dosisintensivierung (Wick et al. 2007, Brandes et al. 2006, Perry et al. 2010a) oder die Kombination mit anderen Substanzen verbessern. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Temozolomid und einem nitrosoharnstoffhaltigen Protokoll wie PCV (Schmidt et al. 2006, Wick et al. 2010b) in der Rezidivtherapie des Glioblastoms wurde bisher nicht belegt (Brada et al. 2010). 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. Mit verschiedenen neuen Schemata werden Raten progressionsfreien Überlebens um 30% erzielt (Wick et al. 2009b, Perry et al. 2010a). Das one week on one week off-Schema, das in Deutschland sehr verbreitet ist, wird in der DIRECTOR-Studie parallel zum three weeks on one week off-Schema geprüft. Auf der Basis zweier unkontrollierter Phase II-Studien wurde der VEGF-Antikörper Bevacizumab in den USA und in der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, für die Rezidivtherapie des Glioblastoms zugelassen (Friedman et al. 2009, Kreisl et al. 2009). Während in den USA die hohe radiologische

Ansprechrate und der mutmaßliche Effekt auf die Lebensqualität hoch eingeschätzt wurden, wurde in Europa vor allem der fehlende Nachweis eines Effektes auf die Überlebenszeit betont.

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

4.2.7. Gliomatosis cerebri

Die Diagnose einer Gliomatosis cerebri erfordert den radiologischen Nachweis eines diffusen Tumorwachstums in mindestens 3 Gehirnlappen sowie den histologischen Nachweis eines glialen Tumors. Die histologische Gradierung der zur Diagnosesicherung entnommenen Gewebeproben kann dem WHO-Grad II, III oder IV entsprechen. Im MRT ähnelt der Befund meist einem diffus infiltrierenden niedriggradigen Astrozytom (s. o.) mit fokaler Dichte- bzw. Signalzunahme nach intravenöser Kontrastmittelgabe im späteren Verlauf. Der Krankheitsverlauf variiert stark. Operative Maßnahmen beschränken sich meist auf die Biopsie. Strahlentherapie und Chemotherapie sind wirksam. Die Strahlentherapie muss oft große Zielvolumina mit einbeziehen, unter Umständen das gesamte Gehirn sowie betroffenen Hirnstamm und Rückenmark. In dieser Situation sind niedrigere Einzeldosen empfehlenswert, z.B. 1,8 Gy mit einer Gesamtdosis von 50.4-54 Gy. Regionen, die sich in der Bildgebung (MRT, PET) als maligne Subareale darstellen, können bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy behandelt werden. Die primäre Chemotherapie z. B. nach dem PCV-Protokoll (Herrlinger et al. 2002) oder mit Temozolomid (Sanson et al. 2004) ist deshalb oft eine Alternative, die zunächst zum Einsatz kommt. Vor allem jüngere, asymptomatische Patienten können gelegentlich zunächst beobachtet werden. Die NOA-05-Studie untersuchte bei diesem Krankheitsbild die primäre Chemotherapie mit CCNU und Procarbazin: nach 8 Monaten wurde bei weniger als der Hälfte der Patienten Therapieversagen konstatiert und das mediane Überleben betrug 30 Monate, so dass diese „PC“-Chemotherapie eine sinnvolle Therapieoption darstellt. Der Nachweis einer *IDH1* Mutation ist ein unabhängiger prognostischer Marker für längeres Überleben (Glas et al. 2011).

4.2.8. Hirnstammgliome und spinale Gliome

Diese seltenen Tumoren 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. Bei spinalen Astrozytomen und Glioblastomen tritt vermutlich häufiger eine liquorigene Aussaat auf als bei primär zerebraler Lokalisation. Die Therapiestrategien bei Erwachsenen entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen für die supratentoriellen Tumoren gleichen Malignitätsgrades, mit den folgenden Spezifikationen: Die Bildgebung allein ist bei Erwachsenen nicht geeignet, die Diagnose eines Glioms von Hirnstamm und Rückenmark zu sichern (Rachinger et al. 2009). Deshalb ist im Erwachsenenalter die histologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie indiziert. Bei exophytischen Hirnstammgliomen und manchen spinalen Gliomen ist 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 45-54 Gy (5 × 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). Die Indikation zur Chemotherapie kann auf individueller Basis nach WHO-Grad gemäss den Kriterien für supratentorielle Gliome gestellt werden.

4.2.9. Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA)

Diese Tumoren sind mit der Tuberösen Sklerose assoziiert. Aufgrund wachstumshemmender Wirkungen wurde für die Therapie dieser Tumoren der mTOR (mammalian target of rapamycin)-Hemmstoff Everolimus zugelassen, der den biologischen Effekten der Mutation entgegen wirkt (Krüger et al. 2010, Franz et al. 2013). Daten zur Langzeitverträglichkeit dieser Therapie werden fortlaufend erhoben.

4.3. Supportive Therapie

4.3.1. Hirndruck

Bei primär erhöhtem Hirndruck mit Einklemmungsgefahr als Manifestation eines Glioms 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 tumorspezifischer Therapiekonzepte über die Krisenintervention hinaus ab.

4.3.2. 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). Mit zunehmendem Einsatz antiangiogener Pharmaka ist jedoch mit einer Erhöhung des Blutungsrisikos antikoagulierter Patienten zu rechnen. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse kann möglicherweise durch die Bestimmung der Thrombinbildung ex vivo besser abgeschätzt werden (Ay et al. 2011). Eine frühzeitig abgebrochene randomisierte Studie zeigte keine Wirksamkeit einer primären prophylaktischen Therapie mit niedermolekularem Heparin postoperativ (Perry et al. 2010b). Weiterführende Hinweise finden sich in der S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (AWMF 003/001).

4.3.3. Antikonvulsiva

Eine primärprophylaktische Gabe von Antiepileptika ist nicht indiziert. Bei symptomatischer Epilepsie ist primär die Gabe von Antikonvulsiva indiziert (Kerrigan et al. 2011). 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 (Weller et al. 2012b). Bei präoperativen Anfällen und postoperativer Anfallsfreiheit wird das Autofahren in Deutschland in der Regel frühestens ein Jahr nach der Operation wieder gestattet. Die Erlaubnis zum Führen von Fahrzeugen der Gruppe 2, u.a. LKW und Personenbeförderung, kann meist nicht wieder erteilt werden (siehe auch: Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. M 115, <http://www.bast.de>).

Die Wahl des Antikonvulsivums bei Patienten, die auch postoperativ weitere 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 sind Phenytoin und Carbamazepin aufgrund von Nebenwirkungsprofil und Interaktionen ungeeignet. Carbamazepin hat zudem 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. 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 verstärken kann. So wurde in der EORTC-Studie 26981 ein bessere Wirkung der Temozolomidtherapie beobachtet, wenn gleichzeitig Valproinsäure verabreicht wurde (Weller et al. 2011). Allerdings war bei diesen Patienten auch die Knochenmarktoxizität von Temozolomid erhöht, und Valproinsäure kann wie auch Phenytoin und Carbamazepin auch ohne Chemotherapie eine Myelosuppression auslösen. Auf die kontroverse Diskussion zu erhöhter Blutungsneigung bei Valproinsäuretherapie wurde bereits hingewiesen (s. o.).

Neuere Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramal, die für die Monotherapie zugelassen sind, bieten gewisse Vorteile gegenüber den klassischen Pharmaka. Aufgrund der guten Verträglichkeit, des Fehlens von Interaktionen, der Möglichkeit einer raschen Aufsättigung sowie der Verfügbarkeit einer intravenösen Formulierung besitzt Levetiracetam insbesondere für die perioperative Therapie von Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie und zerebralen Raumforderungen ein besonderes günstiges Profil. Es werden vergleichbare Kontrollraten wie mit Phenytoin erzielt (Lim et al. 2009). Allerdings können psychiatrische Nebenwirkungen, insbesondere Gereiztheit bis zur offenen Aggressivität auftreten, die irrtümlich auch der Grunderkrankung und der Reaktion darauf zugeordnet werden können. Bei Lamotrigin sind die Notwendigkeit der einschleichenden Aufdosierung und das Fehlen einer intravenösen Formulierung Nachteile. Clonazepam und andere Benzodiazepine sollten nur kurzfristig eingesetzt werden, etwa in der Aufdosierungsphase von Lamotrigin.

4.3.4. Kortikosteroide

Wegen der erheblichen Nebenwirkungen bei chronischer Behandlung mit Kortikosteroiden ist die Indikation zu einer Fortführung der Kortikosteroidtherapie 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 (Roth et al. 2010).

4.3.5. Antiemese

Bei in der Neuroonkologie verabreichten Chemotherapeutika, die im Fall von Temozolomid über längere Zeiten oral verabreicht werden, kann eine latente, prolongierte Übelkeit die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Deshalb sollte neben dem kurz wirksamen Ondansetron auch der Einsatz der länger und stärker wirksamen Substanzen Tropisetron, Granisetron und Palonosetron erwogen werden (Rozzi et al. 2011). Da diese Medikationen aber häufig zu chronischer Obstipation führen, sollten sie nicht grundsätzlich täglich gegeben, sondern eine intermittierende Gabe mit alternierendem Einsatz schwächer und anders wirkender Substanzen wie Metoclopramid evaluiert werden. Auf Steroide wird in der Neuroonkologie weitgehend verzichtet, u.a., weil wegen der Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke und zytoprotektiver Eigenschaften von Steroiden eine Interferenz mit der Chemotherapie befürchtet wird.

4.4. Nachsorge, psychosoziale Betreuung, Rehabilitation

4.4.1. Nachsorge

Die weiteren klinischen Nachkontrollen hängen vom Malignitätsgrad und von der gewählten postoperativen Therapie ab und sollten interdisziplinär festgelegt werden (s. o.). Eine eindeutige Aufgabenverteilung zwischen den einzelnen Fachdisziplinen sowie die Definition des zentralen Ansprechpartners für Patienten und Angehörige im weiteren Verlauf der Erkrankung ist empfehlenswert. Der Bedarf für Rehabilitation, psychoonkologische Betreuung und Hilfsmittel sollte möglichst früh geprüft werden.

4.4.2. 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. Auf die Ergebnisse kontrollierter Studien kann sich eine solche Therapie nicht stützen (Rooney und Grant 2013). Die psychosoziale Diagnostik und Unterstützung von Patienten und Angehörigen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung aller Patienten.

4.4.3. 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 Evidenz für die Wirksamkeit solcher Massnahmen ist bisher nicht durch adäquate Studien belegt (Khan et al. 2013), wenngleich eine Fallkontrollstudie nahelegt, dass Rehabilitation bei Hirntumorkranken ähnlich gute Ergebnisse erzielt wie bei Schlaganfallpatienten (Bartolo et al. 2012).

4.4.4. 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. Falls sich eine Schluckstörung entwickelt, muss rechtzeitig an die Umstellung der Medikation gedacht und eventuell die sublinguale oder rektale Applikation von Benzodiazepinen vorbereitet werden. Ggf. ist Flüssigkeitssubstitution erforderlich. 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.

4.4.5. Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

Die Erteilung der KFZ-Fahrerlaubnis für Patienten mit Gliomen und symptomatischen epileptischen Anfällen ist in der Schweiz und in Österreich gesetzlich nicht spezifisch geregelt. Es gibt jedoch allgemeine Richtlinien, die auch zum Teil auf Gliompatienten anzuwenden sind. Diese sind in der Schweiz weniger streng als in Deutschland, z.B. mit Bezug auf die postoperative Periode, in der Fahren nicht gestattet werden soll. Bei Patienten mit malignen Gliomen

und symptomatischen Anfällen kann in Österreich 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.

5. Versorgungskoordination

Die therapeutische Strategie für Patienten mit Gliomen sollte grundsätzlich von der ersten therapeutischen Maßnahme an interdisziplinär festgelegt werden, wann immer möglich im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz. Im Rahmen der Definition des individuellen Diagnose- und Therapiekonzeptes wird auch geplant, welche Maßnahmen stationär und ambulant sowie im Rahmen der hausärztlichen Betreuung erfolgen können. Im Idealfall erfolgt die Betreuung gemeinschaftlich durch eine Spezialsprechstunde am Zentrum sowie hausärztlich in enger Abstimmung.

6. Redaktionskomitee

Prof. Dr. A. von Deimling, Neuropathologie, Heidelberg, D
Prof. Dr. A. Grosu, Radioonkologie, Freiburg, D
PD Dr. E. Hattingen, Neuroradiologie, Frankfurt, D
Prof. Dr. P. Hau, Neurologie, Regensburg, D
Dr. J. Hense, Internistische Onkologie, Essen, D
Prof. Dr. U. Herrlinger, Neurologie, Bonn, D
PD Dr. A. Korfel, Internistische Onkologie, Berlin, D
Prof. Dr. R. D. Kortmann, Radioonkologie, Leipzig, D
Prof. Dr. M. Platten, Neurologie, Heidelberg, D
Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf, D
Prof. Dr. U. Roelcke, Neurologie, Aarau, CH
PD Dr. P. Roth, Neurologie, Zürich, CH
Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum, D
Prof. Dr. J. Steinbach, Neuroonkologie, Frankfurt, D
Prof. Dr. G. Stockhammer, Neurologie, Innsbruck, A
Prof. Dr. W. Stummer, Neurochirurgie, Münster, D
Prof. Dr. J. C. Tonn, Neurochirurgie, München, D
Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg, D
Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Zürich, CH
Prof. Dr. W. Wick, Neurologie, Heidelberg, D

Federführend: Prof. Dr. M. Weller,

Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Tel. 0041/44 255 5500

E-Mail: michael.weller@usz.ch

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

7. Interessenkonflikte

siehe Anhang vorne

8. Finanzierung der Leitlinie

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben ehrenamtlich an der Verfassung dieser Leitlinie mitgewirkt. Es gab keine finanzielle Unterstützung direkter oder indirekter Art.

9. Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Der federführende Autor M. Weller schlug der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mitglieder aus der eigenen Gesellschaft vor und kontaktierte die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Nominierung von Vertretung für die Erstellung dieser Leitlinie. Die Vertreter aus Österreich und der Schweiz wurden der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den Ansprechpartnern der entsprechenden Fachgesellschaften für Neurologie vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe wurde demnach wie folgt zusammengesetzt:

Fachgesellschaft/Organisation und Vertreter (Mandatsträger)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):

Prof. Dr. P. Hau
Prof. Dr. U. Herrlinger
Prof. Dr. M. Platten
PD Dr. P. Roth
Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. J. Steinbach
Prof. Dr. M. Weller
Prof. Dr. W. Wick

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):

Prof. Dr. W. Stummer
Prof. Dr. J.C. Tonn

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN):

Prof. Dr. A. von Deimling
Prof. Dr. G. Reifenberger

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):

Prof. Dr. E. Hattingen
Prof. Dr. M. Warmuth-Metz

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO):

Prof. Dr. A. Grosu
Prof. Dr. R.D. Kortmann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):

Dr. J. Hense
PD Dr. A. Korfel

Deutsche Krebsgesellschaft

PD Dr. E. Hattingen
Prof. Dr. G. Reifenberger
Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. J. Steinbach
Prof. Dr. W. Stummer
Prof. Dr. W. Wick

Österreich:

Prof. Dr. G. Stockhammer

Schweiz:

PD Dr. U. Roelke

9.2. Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es handelt sich um die Weiterentwicklung einer Leitlinie, die bereits eine hohe Akzeptanz im deutschen Sprachraum genoss. Die Autorengruppe ist an zahlreichen nationalen und internationalen Studienaktivitäten beteiligt und deshalb generell gut über aktuelle Entwicklungen informiert. Zusätzlich wurden seitens des federführenden Autors die Empfehlungen der Cochrane Library berücksichtigt und eine systematische Literaturrecherche in Medline unter den Stichworten der jeweiligen Tumorentitäten durchgeführt.

9.3. Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte durch eine Abstimmung der Leitlinie in 3 verschiedenen Versionen, die durch M. Weller koordinierend schrittweise weiterentwickelt und primär auf Basis der Leitlinie aus dem Jahr 2010 erstellt wurden. Zudem erfolgten zahlreiche Telefonate und kleinere Treffen auf den gängigen Kongressen, an denen die Vertreter der Neuroonkologie in Deutschland teilnehmen. Die Konsensusfindung erfolgte abschließend in einem modifizierten DELPHI-Verfahren. Nach der dritten Revision wurden alle Mitautoren durch M. Weller gebeten, dezidiert schriftlich bzw. per Email zu den Kernaussagen der Leitlinie Stellung zu beziehen und eventuelle Interessenkonflikte im

Zusammenhang mit einer der Kernaussagen zu deklarieren. Alle Kernaussagen wurden einstimmig angenommen. Es wurden keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den Kernaussagen genannt. Die Leitlinie wurde von zwei anonymen Gutachtern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie begutachtet und von den Vorständen der

10. Anhang

- 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.
- Ay C, Dunkler D, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099-2103.
- Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, Cha S. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2009;253:486-496.
- Bartolo M, Zucchella C, Pace A, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *J Neuro-Oncol* 2012;107:537-544.
- Baumert B, Mason WP, Ryan G, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: a randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *J Clin Oncol* 2013;13(Suppl):abstr2007.
- Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 2011;333:1453-1435.
- Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:4601-4608.
- 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.
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology* 2008;9:453-461
- 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* 1995;345:1008-1012.
- 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.
- 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* 2012;31:337-343.
- Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res* 2009;31:931-939.
- Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009a;91:359-367.
- Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer* 2009b;115:1734-1743.
- Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-722.
- Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:8863-8869.
- Desjardins A, Reardon DA, Herndon II JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:7068-7073.

- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology* 2012;14:Suppl 5:v1-49.
- Ewelt C, Floeth FW, Felsberg J, et al. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:541-547.
- Felsberg J, Thon N, Eigenbrod S, et al., for the German Glioma Network. Promoter methylation and expression of *MGMT* and the DNA mismatch repair genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2* in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer* 2011;129:659-670.
- Fink JR, Carr RB, Matsusue E, Iyer RS, Rockhill JK, Haynor DR, Maravilla KR. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:56-63.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010;28:3048-3053.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2013;381:125-132.
- Friedman H, Prados M, Wen P, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740.
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4085-4091.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Won M, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708.
- 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.
- Glas M, Bähr O, Felsberg J, et al., for the Neuro-Oncology Group of the German Cancer Society. NOA-05 phase II trial of procarbazine and CCNU therapy in gliomatosis cerebri. *Ann Neurol* 2011;70:445-453.
- 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.
- Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruitter M, et al. Intratumoral homogeneity of *MGMT* promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer* 2007;121:2458-2464.
- Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Re-Irradiation of recurrent high grade gliomas using amino-acids-PET(SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;63:511-519.
- Grosu AL, Astner ST, Riedel E, et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;15;81:1049-1058.
- Hart MG, Garside R, Rogers G, et al. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD007415.
- Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapeutic wafers for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007294.
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010;120:707-718.
- 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.
- Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favouring early surgical resection vs a strategy favouring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012;308:1881-1888.
- Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, et al. Frequent ATRX, CIC, and FUBP1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 2012;3:709-722.
- Jones DT, Hutter B, Jäger N, et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013;45:927-932.
- 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.
- 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.
- Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD008586.
- Khan F, Amatya B, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumor treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1, Art. No.: CD009509.
- Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012;124:439-447.
- Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:6021-6026.
- Koelsche C, Sahm F, Capper D, et al. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 2013;126:907-915.
- Koelsche C, Wöhrer A, Jeibmann A, et al. Mutant BRAF V600E protein in ganglioglioma is predominantly expressed by neuronal tumor cells. *Acta Neuropathol* 2013;125:891-900.
- Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745.
- Kreth FW, Thon N, Siefert A, et al. The place of interstitial brachytherapy and radiosurgery for low-grade gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010;35:183-212.
- Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of GBM prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:3117-3123.
- Krüger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801-1811.
- Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncology* 2011;13:307-316.
- La Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro-Oncology* 2011;13:806-819.
- Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM. Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998;51:1136-1139.
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, for the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother*

Oncol 2002;64:259-273.

- Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S20-27.
- Lim D, Phiroz T, Chang E, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neuro-Oncol* 2009;93:349-354.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC, 2007.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients aged over 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916-926.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000;89:640-646.
- Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010a Mar 1;76(3 Suppl):S28-35.
- Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010b;76(3 Suppl):S36-41. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2009;65:463-469.
- 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.
- 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.
- Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol* 2011;99:44-48. Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28:3838-3843.
- Park CK, Kim JH, Nam DH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncology* 2013;15:1096-1101.
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010a;28:2051-2057.
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010b;8:1959-1965.
- 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.
- Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007104.
- Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005;57:505-511.
- Rachinger W, Grau S, Holtmannspötter M, et al. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1134-1139.
- 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.
- Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006932.
- Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010;23:597-602. Rozzi A, Nardoni C, Corona M, et al. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study. *Support Care Cancer* 2011;19:697-701.
- Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004;63:270-275.
- Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;121:397-405.
- Schmidt F, Faul C, Dichgans J, et al. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002;249:1409-1412.
- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006;66:587-589. Schwarz SB, Thon N, Nikolajek K, et al. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours--a review. *Radiat Oncol* 2012;7:30.
- Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-949.
- Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:997-1003.
- Seystahl K, Wiestler B, Hundsberger T, et al. Bevacizumab alone or in combination with irinotecan in recurrent WHO grade II and grade III gliomas. *Eur Neurol* 2012;69:95-101.
- 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.
- Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30:3065-3070.
- Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012;482:226-231.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol* 2010;17:1124-1133.
- 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.
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62:564-576.
- Stummer W, Nestler U, Stockhammer F, et al. Favorable outcome in the elderly cohort treated by concomitant temozolomide radiochemotherapy in a multicentric phase II safety study of 5-ALA. *J Neurooncol* 2011;103:361-370.
- Stummer W, Meinel T, Ewelt C, et al. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *J Neurooncol* 2012;108:89-97.
- 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.

- Suchorska B, Ruge M, Treuer H, et al. Stereotactic brachytherapy of low-grade cerebral glioma after tumor resection. *Neuro-Oncology* 2011;13:1133-1142.
- Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004424.
- 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.
- Van den Bent M, Brandes AA, Taphoorn M, 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.
- Veeravagu A, Jiang B, Ludwig C, et al. Biopsy versus resection for the management of low-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 5. Art. No.: CD009319.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-1259.
- Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery* 2012;70:234-243.
- 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.
- Weber WA, Grosu AL, Czernin J. Technology Insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:160-170.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. *MGMT* promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Rev Neurol* 2010;6:39-51.
- Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Does valproic acid improve outcome in glioblastoma? An analysis of the EORTC/NCIC temozolomide trial. *Neurology* 2013;77:1156-1164.
- Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need *MGMT* and 1p/19q testing in malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-Oncology* 2012a;14:iv100-iv108.
- Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012b;13:e375-e382. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology entering clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013;14:e370-e379.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972.
- 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, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009a;27:5874-5880.
- Wick A, Pascher C, Wick W, et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009b;256:734-741.
- 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.

- Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, Sabel M, Koeppe S, Ketter R, Weiler M, Tabatabai G, Von Deimling A, Gramatzki D, Westphal M, Schackert G, Loeffler M, Simon M, Reifenberger G, Weller M. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013;81:1515-1522.
- Wick W, Debus J, Bendszus M, et al. A phase II, randomized, open-label, multi-center study of weekly APG101 + reirradiation versus reirradiation in the treatment of patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Cancer* 2013;49:Suppl. 2, Abstract 3304
- 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.
- Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 2012;44:251-253.
- Xu JL, Shi DP, Dou SW, Li YL, Yan FS. Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55:587-594.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-773.
- 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.

11. Abkürzungen

ACNU, 1-[(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoharnstoff; ALA, 5-Aminolävulinsäure; BCNU, 1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff; BRAF, v-Raf Maussarkomvirus-Homolog B1; CCNU, 1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff; CT, Computertomografie; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; FDG, Fluorodeoxyglukose; FET, Fluoroäthyltyrosin; ICRU, International Commission on Radiological Units; IDH, Isozitatdehydrogenase; IMRT, Intensitäts-modulierte Radiotherapie; KOF, Körperoberfläche; MET, Methionin; MRT, Magnetresonanztomographie; MGMT, O6-Methylguanylmethyltransferase; MSP, Methylierungs-spezifische PCR (Polymerasekettenreaktion); MRS, Magnetresonanztomographie; mTOR, mammalian target of rapamycin; NOA, Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft; PCV, Procarbazine+CCNU+Vincristin; PET, Positronenemissionstomografie; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; SPECT, Single photon-Emissionscomputertomografie; TD, Toleranzdosis; TGF, transforming growth factor; VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; WHO, World Health Organization.

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie