

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Klassifikation und
Behandlungsmöglichkeiten von
Gliomen - Was gibt es Neues? //**

**Classification and Treatment
Recommendations of Gliomas**

Leibetseder A, Rainer S

Hutterer M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2017; 18 (3), 84-93

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Klassifikation und Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues?

A. Leibetseder¹, S. Rainer¹, M. Hutterer^{1,2,3}

Kurzfassung: In der aktualisierten WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 werden – zusätzlich zu den neuropathologischen Kriterien mit Morphologie (z. B. Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom) und WHO Grad (I–IV) – erstmals molekulare Biomarker berücksichtigt. Dieser Paradigmenwechsel ermöglicht eine präzisere Charakterisierung und Differenzierung von Tumorentitäten (diagnostischer Biomarker), eine bessere Vorhersage der individuellen Prognose bzw. Überlebenszeit (prognostischer Biomarker) und/oder eine genauere Abschätzung des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie (prädiktiver Biomarker).

Die wichtigsten molekularen Marker sind der Nachweis einer IDH-Mutation, einer 1p19q-Ko-Deletion und die Bestimmung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus. Wenn eine molekulargenetische Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, wird der Tumor als „NOS“ („not otherwise specified“) klassifiziert.

Gliome WHO II–IV mit einer IDH-Mutation (IDH-mut) haben im Vergleich zu Gliomen WHO II–IV ohne IDH-Mutation (IDH Wildtyp, IDH-wt) eine deutlich bessere Prognose bzw. längere Überlebenszeit. „Lower-graded“ IDH-wt-Astrozytome WHO Grad II–III hingegen zeigen in der Regel ein biologisches Verhalten wie ein Glioblastom WHO IV IDH-wt. Durch den Nachweis einer 1p19q-Ko-Deletion können nun Oligodendrogliome (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) eindeutig von Astrozytomen (IDH-wt/mut, keine 1p19q-Ko-Deletion) unterschieden werden. Oligodendrogliome haben zudem eine bessere Prognose als Astrozytome IDH-wt/mut und zeigen ein besseres Thera-

pieansprechen auf eine postoperative kombinierte Strahlentherapie/PCV-Chemotherapie.

Die Berücksichtigung molekularer Biomarker hat – in Zusammenschau mit dem Alter (< 65 Jahre vs. 65–70 Jahre vs. > 70 Jahre mit Beachtung des biologischen Alters) und dem klinischen Zustand (Karnofsky Index $\geq 60\%$) eines Patienten – eine große Bedeutung bei der Empfehlung einer individualisierten Behandlung, aber auch beim Design und der Auswertung klinischer Studien, erlangt.

Schlüsselwörter: WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016, IDH-Mutation, 1p19q-Ko-Deletion, MGMT-Promotor-Methylierung, Therapie-stratifizierung

Abstract: Classification and Treatment Recommendations of Gliomas. The updated WHO classification of brain tumours from 2016 reflects a paradigm shift, replacing traditional histology-based glioma diagnostics with an integrated histological and molecular classification system. In addition to neuropathological characteristics, including morphology (e.g. astrocytoma, oligodendroglioma, and glioblastoma) and WHO Grading (I–IV), integrated molecular biomarkers allow a more precise characterization and differentiation of tumor entities (diagnostic biomarker), a better prediction of survival time and outcome (prognostic biomarker) and/or response to treatment (predictive biomarker).

The most important molecular biomarkers are the detection of an IDH mutation and 1p19q

codeletion as well as the determination of the MGMT-promotor methylation status. If molecular testing cannot be performed, the tumour is classified as “NOS” (“not otherwise specified”).

In general, gliomas WHO II–IV with IDH mutation (IDH-mut) have a significantly longer prognosis and longer survival time compared to gliomas WHO II–IV without IDH mutation (IDH wildtype, IDH-wt). It has also to be considered, that “lower graded” astrocytomas WHO II–III without IDH mutation (IDH-wt) show biological properties similar to glioblastomas WHO IV IDH-wt. Due to the detection of 1p19q codeletion oligodendrogliomas (IDH-mut, 1p19q codeletion) can now clearly distinguished from astrocytomas (IDH-wt/mut, no 1p19q codeletion). Furthermore, oligodendrogliomas have a better prognosis than astrocytomas and a better response to treatment with postoperative radiotherapy/PCV chemotherapy.

The consideration of molecular biomarkers – in addition to age (< 65 years vs. 65–70 years vs. > 70 years, taking into account the biological age) and clinical performance status (Karnofsky Index $\geq 60\%$) – has obtained high importance in individual therapy recommendations, but also for the design and interpretation of clinical studies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (3): 84–93.**

Keywords: WHO Classification of Brain tumors from 2016, IDH Mutation, 1p19q Co-Deletion, MGMT Promotor Methylation, Treatment stratification

Review dieser Übersichtsarbeit für die „Arbeitsgruppe Neuroonkologie“ der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie durch:
Prim. Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer (Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften)
Univ.-Prof. Dr. Günther Stockhammer (Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck)
Ass.-Prof. Dr. Franz Payer (Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz)

■ Einleitung

Gliome sind die häufigsten primären Tumore des zentralen Nervensystems und machen etwa 30–50 % aller Gehirntumore im Erwachsenenalter aus. Ihre Inzidenz liegt bei etwa 5–8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [1–3]. Das häufigste (ca. die Hälfte aller neu diagnostizierten Gliome) und gleichzeitig bösartigste Gliom ist das Glioblastom WHO-Grad IV (GBM).

Eingelangt am 10.04.2017, angenommen am 26.04.2017, Pre-Publishing Online am 26.06.2017

Aus der ¹Klinik für Neurologie 1, NeuroMed Campus, Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, ³Wilhelm-Sander-Therapieeinheit Neuroonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Markus Hutterer, Klinik für Neurologie 1, NeuroMed Campus, Kepler Universitätsklinikum Linz; Wagner-Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz, E-mail: markus.hutterer@gmx.at

Gliome können aus verschiedenen Zelltypen wie neuronalen Stammzellen, Astrozyten oder Oligodendrozyten entstehen [4]. Daher wurden sie bis Mai 2016 entsprechend der 2007 WHO-Klassifikation der Hirntumore [5] nach neuropathologischen (lichtmikroskopischen) Kriterien in niedrigmaligne Gliome WHO-Grad I–II (pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I; Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligoastrozytom WHO-Grad II) und hochmaligne Gliome WHO-Grad III–IV (anaplastisches Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligoastrozytom WHO-Grad III; Glioblastom WHO-Grad IV) eingeteilt.

Zuletzt konnten allerdings verschiedene klinisch-neuropathologische Untersuchungen [6–8] und Therapiestudien mit explorativen Biomarker-Analysen [9–15] zeigen, dass das klinische Outcome von Gliom-Patienten besser mit der Berücksichtigung von molekularen Biomarkern als mit histolo-

gischen Merkmalen alleine korreliert. Aus diesem Grund wurden in der 2016 WHO-Klassifikation der Hirntumore nun erstmals molekulare Biomarker integriert [16].

In Abhängigkeit vom Alter und dem klinischen Zustand (Karnofsky-Index) eines Patienten werden verschiedene molekulare Biomarker zur Stratifizierung einer individuellen multimodalen Therapieempfehlung im Rahmen eines interdisziplinären Hirntumorboards eines neuroonkologischen Zentrums verwendet.

Dieser Artikel soll nun einen Überblick über die Neuerungen der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 in Zusammenschau mit den aktuellsten Therapiestudien und deren Auswirkungen auf die Behandlungsempfehlungen von Gliomen WHO-Grad II–IV geben.

■ WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016

Mit der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 [16] (Tabelle 1) kommt es – zusätzlich zu den klassischen histopathologischen Merkmalen (z. B. Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom) und dem WHO Grad (I–IV) – erstmals zu einer Berücksichtigung von molekularen Biomarkern. Damit kann (i) eine Präzisierung der Charakterisierung und Differenzierung von Tumorentitäten (diagnostischer Biomarker), (ii) eine bessere Vorhersage der individuellen Prognose bzw. Überlebenszeit (prognostischer Biomarker) und (iii) eine genauere Abschätzung des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie (prädiktiver Biomarker) erreicht werden.

Durch diesen Paradigmen-Shift müssen die geforderten neuropathologischen und molekularen Untersuchungen in einem neuroonkologischen Zentrum durchgeführt werden können. Eine Vorschrift, welche spezifischen Testverfahren verwendet werden müssen, gibt es derzeit nicht, es wird jedoch versucht einheitliche Standards zu definieren [17].

Die wichtigsten molekularen Biomarker der 2016 WHO-Klassifikation der Hirntumore sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Für die Charakterisierung eines Glioms werden drei Parameter zu einer mehrschichtigen („multi-layered“) Diagnose zusammengeführt: Der „Layer 1“ entspricht dem histologischen Subtyp, der „Layer 2“ dem histologischen Tumor- (WHO-) Grad und der „Layer 3“ den molekularen Informationen. Der finale „Top Layer“ beinhaltet schließlich die gesamte integrierte Diagnose, wie zum Beispiel: „Oligodendrogliom WHO-Grad II, IDH-mutiert und 1p19q-kodeletiert“.

Wenn keine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden kann, wird der Tumor als „NOS“ („not otherwise specified“) klassifiziert, d. h. die Diagnose wurde rein histologisch gestellt.

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Bedeutung und das praktische Vorgehen bei der Bestimmung molekularer Biomarker von Gliomen. Die Einteilung in 5 Gruppen erfolgte in Anlehnung an die 2016 WHO-Klassifikation der Hirntu-

Tabelle 1: 2016 WHO-Klassifikation der Gliome

Tumor-Klassifikation	WHO-Grad
Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumore	
Diffuses Astrozytom, IDH-mut	II
– Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mut	
Diffuses Astrozytom, IDH-wt*	II
Diffuses Astrozytom, NOS	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mut	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH-wt*	III
Anaplastisches Astrozytom, NOS	III
Glioblastom, IDH-wt	IV
– Riesenzelliges Glioblastom	
– Gliosarkom	
– Epithelioides Glioblastom*	
Glioblastom, IDH-mut	IV
Glioblastom, NOS	IV
Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M-mut	IV
Oligodendrogliom, IDH-mut und 1p19q-Ko-Deletion	II
Oligodendrogliom, NOS	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mut und 1p19q-Ko-Deletion	III
Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS	III
Oligoastrozytom, NOS**	II
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS**	III
Andere astrozytäre Tumore	
Pilozytisches Astrozytom	I
– Pilomyxoides Astrozytom [§]	
Subependymales „giant-cell“ Astrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
NOS („not otherwise specified“), keine molekulare Testung möglich	
* Vorläufige Tumorentität oder Variante.	
** Die Diagnose eines „Oligoastrozytoms NOS“ ist in der Klassifikation stark abgeschwächt und sollten durch die Bestimmung der IDH-Mutation und 1p19q-Ko-Deletion einem Oligodendrogliom bzw. Astrozytom zugeordnet werden.	
[§] Die pilomyxoides Astrozytom-Variante ist keinem WHO-Grad zugeordnet.	

more und rezente klinisch-neuropathologische Untersuchungen [6, 7, 16, 18–20].

IDH1- und IDH2-Mutation

Astrozytäre und oligodendrogliale Gliome WHO-Grad II bis IV werden primär durch den Nachweis einer Mutation in den Genen der „Isocitrat-Dehydrogenase 1 oder 2“ (IDH1, IDH2) in IDH-mutierte (IDH-mut) und IDH-Wildtyp- (IDH-wt) Tumore unterteilt (Abbildung 1).

Die Enzyme IDH1/IDH2 sind Teil des Zitrat-Zyklus und damit wesentlich an der Energiegewinnung einer Zelle beteiligt. Durch eine heterozygote IDH-Mutation wird aus α -Ketoglutarat (α -KG) vermehrt D-2-Hydroxyglutarat (D-2-HG) gebildet. Dieser Onko-Metabolit führt zu einer Vielzahl von epigenetischen Veränderungen mit ausgedehnter (Hyper-) Methylierung der DNA (insbesondere von CpG-Dinukleotidreichen Genregionen, „CIMP“ = CpG island methylator phenotype) und Histonen. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen der Funktionen von verschiedenen α -KG-abhängigen Enzymen (z. B. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylase, regelt den Abbau von HIF- α).

Tabelle 2: Wichtige molekulare Biomarker bei Gliomen

Molekularer Marker	Beschreibung	Nachweismethode	Tumorentitäten
<i>IDH-mut, IDH-wt</i>	Heterozygote Mutation des Enzyms „Isocitrat-Dehydrogenase“ 1 oder 2 => ausgedehnte epigenetische Veränderungen	Immunhistochemie (IDH1-R132H-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Astrozytäre und oligodendrogliale Gliome, Glioblastome
<i>1p19q-Ko-Deletion (LOH1p19q)</i>	Verlust der Heterozygosität (LOH) der Chromosomen 1p und 19q	Mikrosatelliten-PCR, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), MLPA	IDH-mut oligodendrogliale Gliome
<i>ATRX-Mutation bzw. Verlust</i>	Inaktivierende Mutationen im ATRX- (α -thalassemia / mental retardation syndrome X-linked) Gen => Verlust der nuklearen ATRX-Expression mit Telomer-Stabilisierung/Verlängerung	Immunhistochemie (Verlust der nukleären Expression), DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	IDH- oder H3F3A-mutierte astrozytäre Gliome
<i>hTERT-Mutation</i>	Aktivierende Mutationen im hTERT- (Telomerase reverse Transkriptase) Promotor => gesteigerte hTERT-Expression mit Telomer-Stabilisierung/Verlängerung	DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	IDH-mut und 1p19q-kodeletierte oligodendrogliale Gliome, Glioblastome IDH-wt
<i>MGMT-Status (MGMT-Promotor-Methylierung)</i>	Methylierung des „O6-Methylguanin-Methyltransferase“- (MGMT-) Promotors	Methylierungs-spezifische PCR, Bisulfit-DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Glioblastome IDH-wt
<i>BRAF-V600E-Mutation</i>	Aktivierende Mutation des Proto-Onkogens BRAF (Serine/Threonin-Protein Kinase) => Fehlregulation des MAPK/ERK-Signalwegs (Zellteilung, Zelldifferenzierung)	Immunhistochemie, DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	Pleomorphes Xanthoastrozytom WHO II–III, Gangliogliom WHO I–III, pilozytisches Astrozytom WHO I (< 10 %, extrazerebellär), epitheloides Glioblastom WHO IV
<i>BRAF Mutationen/Duplikationen, inkl. KIAA1548-Fusion</i>		Reverse Transkriptions-PCR, FISH	Pilozytisches Astrozytom (sporadische KIAA1548 Fusion, 50–65 %, meist zerebellär)
<i>Histon H3F3A-K27M-Mutationen</i>	Mutationen im Histon H3F3A K27M-Gen => epigenetische Veränderungen (OLIG2, FOXG1)	Immunhistochemie (H3F3A-K27M-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Diffuse Mittellinien-Gliome (Thalamus, Pons, Myelon) im Kindesalter
<i>Histon H3F3A-G34-Mutationen</i>	Mutationen im Histon H3F3A G34-Gen => epigenetische Veränderungen (Hypomethylierung)	Immunhistochemie (H3F3A-G34-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Glioblastome (supratentoriell) im Adoleszenzalter

Eine IDH-Mutation geht grundsätzlich mit einer guten bis intermediären Prognose einher (Abbildung 1). Zudem sind meist jüngere Patienten betroffen, die Tumore sind bei Diagnosestellung meist größer, häufiger im Frontallappen lokalisiert und mit einem proneuralen Genexpressionsmuster assoziiert [21, 22]. IDH-mutierte Glioblastome sind selten (< 10 %) und haben einen wesentlich günstigeren Verlauf als IDH-wt-Glioblastome.

Es liegt daher ein grundsätzlicher (biologischer) Unterschied zwischen IDH-mut- und IDH-wt-Gliomen vor. Dies trifft auch auf „lower-graded“ Gliome WHO II–III ohne IDH-Mutation (IDH-wt) zu, welche ein biologisches Verhalten und eine Prognose vergleichbar mit einem IDH-wt-Glioblastom WHO Grad IV haben [6, 7, 21, 22]. Diese Erkenntnisse führten zuletzt zu einem grundsätzlichen Umdenken in der Behandlung von Gliomen WHO-Grad II–III (Abbildung 1 – Gruppen 1, 2 und 5).

1p19q-Ko-Deletion

Der Nachweis einer 1p19q-Ko-Deletion ist ein diagnostischer Biomarker für oligodendrogliale Gliome [16] und hat eine

prognostische Bedeutung bei Gliomen WHO-Grad II–III (oligodendrogliale Tumore haben ein besseres Outcome als astrozytäre Tumore). Zudem besitzt eine 1p19q-Ko-Deletion eine prädiktive Aussagekraft bei Oligodendrogliomen WHO II–III, welche postoperativ mit Strahlentherapie und adjuvanter PCV-Chemotherapie (Procarbazin/Natulan, CCNU/Lomustin und Vincristin) anstatt mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt werden [9, 11, 13].

Zu beachten ist, dass nur eine komplette 1p19q-Ko-Deletion in Kombination mit einer IDH-Mutation mit einer guten Prognose einhergeht. Eine 1p19q-Teilmutation ist mit einem schlechteren Outcome, vergleichbar mit einem IDH-wt-Glioblastom, assoziiert [4, 23].

Durch die Bestimmung der molekularen Biomarker „IDH-Mutation“ und insbesondere „1p19q-Ko-Deletion“ ist eine klare Unterscheidung zwischen einem Astrozytom und Oligodendrogliom möglich. Die lichtmikroskopische Diagnose „Oligoastrozytom“ ist in der aktuellen Klassifikation stark abgeschwächt und sollte nur noch im Falle eines Fehlens der

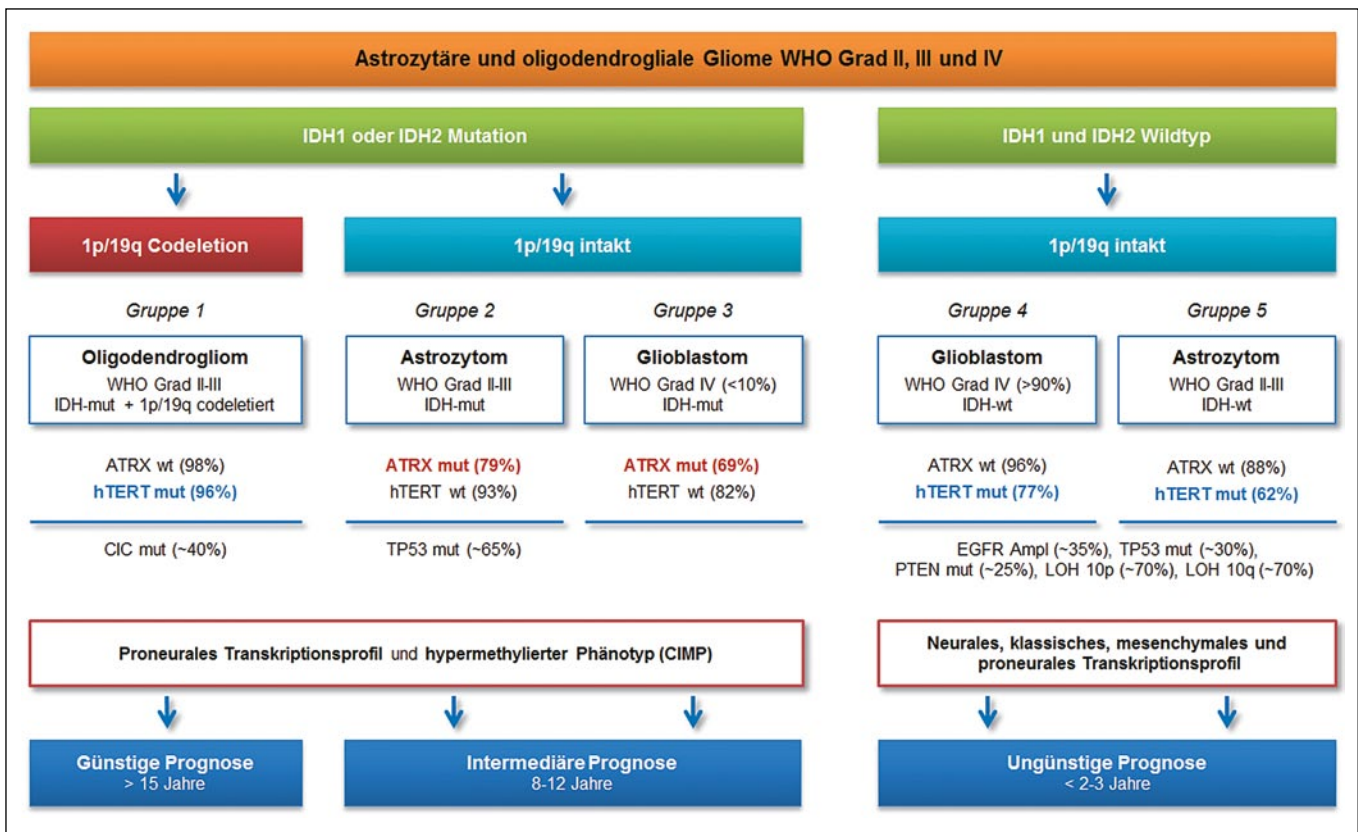


Abbildung 1: Übersicht zur Klassifikation und Prognose von Gliomen WHO-Grad II–IV in Abhängigkeit der molekularen Biomarker IDH-Mutation, 1p19q-Ko-Deletion, ATRX-Verlust und hTERT-Mutation. Die Einteilung in 5 Gruppen erfolgte in Anlehnung an die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 und rezente klinisch-neuropathologische Studien [6, 7, 16, 18–20]

molekularen Marker verwendet werden (Oligoastrozytom, NOS) (Tabelle 1).

ATRX- und hTERT-Mutationen

Mehrere klinisch-neuropathologische Untersuchungen haben gezeigt, dass diffus-infiltrierende Gliome entweder (i) aktivierende Mutationen im hTERT- (Telomerase reverse Transkriptase) Promotor oder (ii) inaktivierende Mutationen im ATRX- (α -thalassaemia/mental retardation syndrome X-linked) Gen besitzen.

Eine hTERT-Promotor-Mutation führt zu einer gesteigerten Telomeraseaktivität mit Verlängerung der Telomere von Chromosomen. Eine ATRX-Gen-Mutation resultiert in einem Verlust der nuklearen ATRX-Expression einer Tumorzelle, wodurch der Einbau des H3.3-Histons in die Telomere als Teil des „chromatin remodeling complexes“ gestört wird. Beide Veränderungen führen zu einer Stabilisierung bzw. Verlängerung der Chromosomenenden (Telomere) mit Förderung der Unsterblichkeit von Tumorzellen [6, 7, 20, 23] (Abbildung 1).

hTERT-Promotor-Mutationen sind am häufigsten bei IDH-mut und 1p19q-ko-deletierten Oligodendrogliomen (Gruppe 1), IDH-wt-Glioblastomen (Gruppe 4) und IDH-wt-Astrozytomen (Gruppe 5) nachweisbar. ATRX-Veränderungen hingegen dominieren bei IDH-mut-Astrozytomen (Gruppe 2) und IDH-mut-Glioblastomen (Gruppe 3).

Interessanterweise sind IDH-wt-Astrozytome und IDH-wt-Glioblastome mit einer alleinigen hTERT-Mutation mit einer deutlich schlechteren Überlebenszeit assoziiert als vergleich-

bare Patienten ohne diese Veränderung. IDH-mut- und 1p19q-ko-deletierte Oligodendrogliome mit einer zusätzlichen hTERT-Mutation („triple-positiv“) zeigten hingegen ein signifikant besseres Outcome als Oligodendrogliome ohne hTERT-Mutation [6, 7, 20]. Bei IDH-wt-Glioblastomen (Gruppe 4) war das Vorhandensein einer ATRX-Mutation mit einer besseren Prognose assoziiert. Bei IDH-mut-Astrozytomen (Gruppe 2) und IDH-mut-Glioblastomen (Gruppe 3) hingegen führte eine Veränderung von hTERT und/oder ATRX zu keiner Änderung der Prognose [6, 7, 20].

BRAF-Mutation

Aktivierende Veränderung des BRAF-Proto-Onkogens (Serin/Threonin-Kinase) durch Mutationen, Duplikationen oder Fusionen mit einem anderen Gen führen zu einer pathologischen Aktivierung des Mitogen-aktivierten-Proteinkinase- (MAPK-) Signalweges mit Steigerung der Zellproliferation.

Die häufigste Mutation BRAF-V600E mit konstitutiver BRAF-Aktivierung wird häufig beim pleomorphen Xanthoastrozytom WHO-Grad II–III (50–65 %), Gangliogliom WHO-Grad I–III (20–75 %), pilozytischen Astrozytom WHO-Grad I (< 10 %; insbesondere extrazerebellär), subependymalen Riesenzell-Astrozytom WHO-Grad I und epitheloiden Glioblastom WHO-Grad IV gefunden [24–26]. Kann eine BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen werden, ist in Einzelfällen eine Behandlung mit BRAF-Inhibitoren möglich [27–32]. Beim pilozytischen Astrozytom WHO-Grad I wurden verschiedene BRAF-Mutationen beschrieben, am häufigsten kommt jedoch eine BRAF-KIAA1548-Fusion vor (50–65 %, meist zerebellär) [24–26] (Tabelle 2)

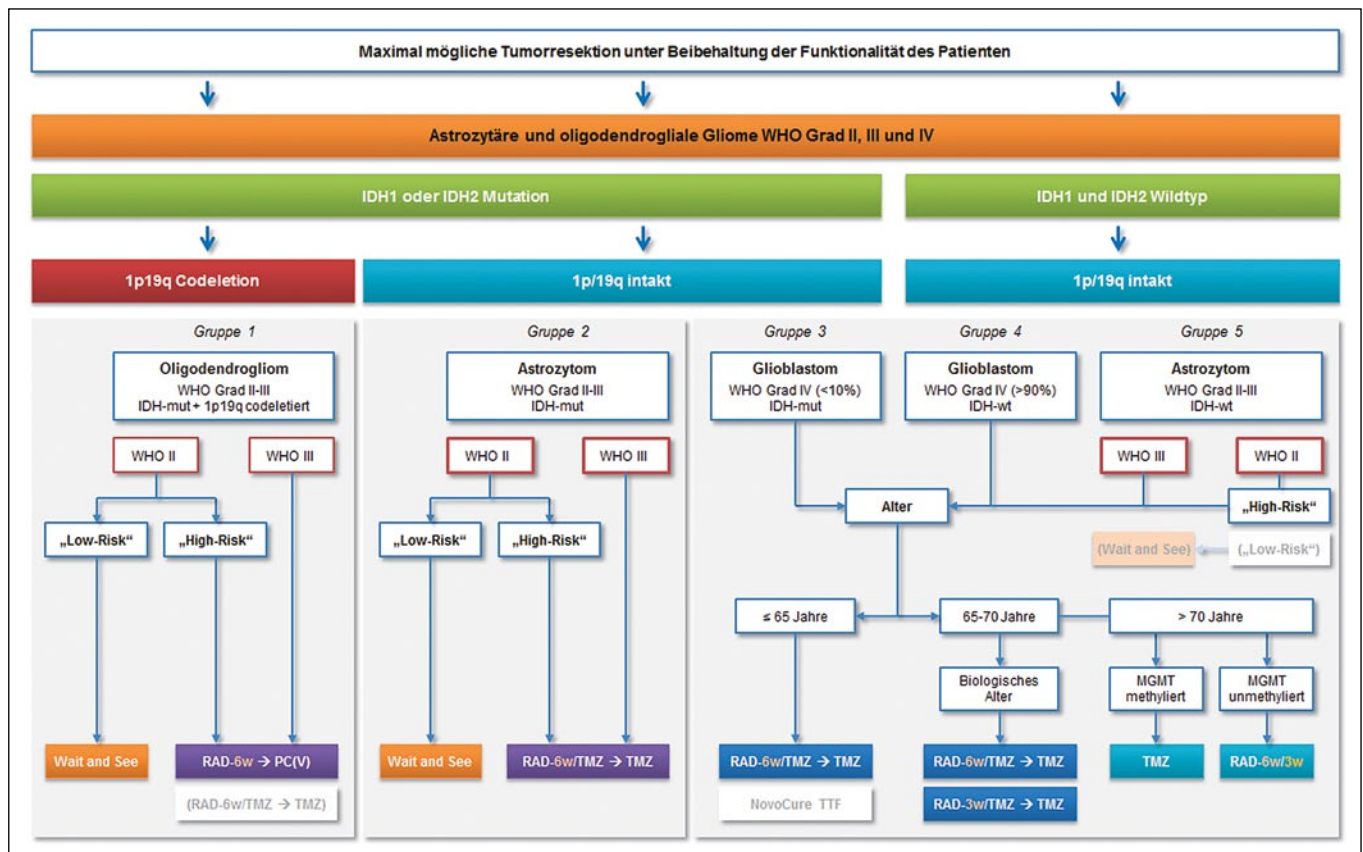


Abbildung 2: Übersicht zu den wichtigsten Standardtherapien (Primärtherapie) für Gliome WHO-Grad II–IV des Erwachsenenalters nach einer maximalen neurochirurgischen Tumorresektion mit Funktionserhalt. Die Basis der Therapieempfehlungen ist die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 und die Leitlinien bestimmenden Therapiestudien der letzten Jahre (Erklärungen und Referenzen im Text).

Abkürzungen: Rad-6w (Strahlentherapie 30 x 2 Gy ED, 60 Gy GHD, 6 Wochen analog Stupp Protokoll); Rad-3w (Strahlentherapie 15 x 2,67 Gy ED, 40 Gy GHD, Dauer 3 Wochen analog Perry et al., 2017)

H3.3-K27M- und H3.3-G34-Mutationen

Als neue Entität in der aktualisierten WHO-Klassifikation werden unter den IDH-wt-Astrozytomen bzw. IDH-wt-Glioblastomen eine – vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftretende – Gruppe von Gliomen mit Mutationen im H3F3A-Gen definiert. Letzteres kodiert für das Histon H3.3, welches zwei funktionell relevante Hotspot-Mutationen umfasst: (i) H3.3-K27M-mutierte Gliome kommen hauptsächlich in Mittellinien-nahen Strukturen wie Thalamus, Brücke (diffuse intrinsische pontine Gliome) und Rückenmark vor („diffuse Mittellinien-Gliome, H3F3A-K27M-mut“) und gehen mit einer ungünstigen Prognose vergleichbar mit einem Glioblastom WHO-Grad IV einher. (ii) Eine H3.3-G34 Mutation hingegen führt meist zu einem hypermethylierten Phänotyp und einem supratentoriellen Glioblastom WHO-Grad IV [33–35] (Tabelle 2).

MGMT-Promotor-Methylierung

Das Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) wirkt über eine Alkylierung der DNA mit konsekutiver Störung der DNA-Replikation und führt damit zur Apoptose proliferierender Tumorzellen. Die O6-Methylguanin-DNA-Methyl-Transferase (MGMT) ist ein DNA-Reparatur-Enzym, welches die TMZ-vermittelte DNA-Alkylierung wieder rückgängig macht. Die Translation des Enzyms MGMT wird über die Methylierung des MGMT-Promotors gesteuert (MGMT-Promotor methyliert = Promotor nicht aktiv = kein Genprodukt = kein Resistenzmechanismus).

Durch einen fehlenden oder aktiven Resistenzmechanismus kann der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus als prädiktiv

ver Marker für eine TMZ-Chemotherapie herangezogen werden. So besitzen GBM-Patienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung [MGMT+] im Vergleich zu Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung [MGMT–] einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie postoperativ mit einer kombinierten Strahlen- und TMZ-Chemotherapie (Stupp-Protokoll) behandelt werden (MGMT+ mit OS 23,4 Monate, MGMT– mit OS 12,6 Monate). Eine Behandlung mit der alleinigen Strahlentherapie zeigte diesen Effekt nicht (MGMT+ mit OS 15,3 Monate, MGMT– mit OS 11,8 Monate) [36–38].

Eine MGMT-Promotor-Methylierung liegt etwa bei 40–45 % der Glioblastom-Patienten vor [36–38]. Da IDH-mut-Oligodendrogliome und Astrozytome häufig mit einem hypermethylierten Phänotyp (CIMP+) assoziiert sind, ist auch bei diesen Tumoren häufig eine MGMT-Promotor-Methylierung nachweisbar (Abbildung 1).

Therapieempfehlungen für Gliome

Die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 mit der Integration verschiedener diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekularer Biomarker hat mittlerweile eine sehr große Bedeutung bei der Festlegung einer individualisierten Therapieempfehlung im Rahmen eines interdisziplinären Hirntumorboards, wie auch beim Design und der Auswertung klinischer Studien erfahren. Im Folgenden sollen – basierend auf der oben dargestellten Gruppeneinteilung der Gliome (Abbildung 1) – die derzeitigen Behandlungsempfehlungen auf

Tabelle 3: Beispiele laufender klinischer Studien und möglicher zukünftiger Therapieansätze

Studie (Phase)	Schema / Substanz(en)	Prinzip	Gliom	Studienkoordinator
RESIST (Phase I)	PEPIDH1M Peptidvakzine (intradermal)	Immuntherapie (Blockade IDH1R132H Mut)	Gliom WHO II	Rez G. Vlahovic (Duke University)
NOA-16 / NONK-6 (Phase I)	IDH1-Peptidvakzine	Immuntherapie (Blockade IDH1R132H Mut)	Gliom WHO III (IV), IDH-mut, 1p19q wt, ATRX-mut	Rez M. Platten (Heidelberg/Mannheim)
VAXIMM VXM01 (Phase I)	VXM01	Immuntherapie (Anti-VEGFR-2 DNA Vakzine)	Astrozytom WHO III, Glioblastom WHO IV	Rez Vaximm GmbH, W. Wick (Heidelberg)
STING (Phase III)	RAD/TMZ + TMZ + ICT-107 oder Placebo	Immuntherapie („Dendritic cells“ + 6 synth. Peptide)	Glioblastom WHO IV	ED ImmunoCellular Therap. Michael Weller (Zürich)
INTELLANCE 1 (Phase IIb/III)	ABT-414 + RAD/TMZ + TMZ	Immuntherapie („Antibody-Drug“ Konjugate - EGFR)	Glioblastom WHO IV, EGFR-Amplifikation	ED Abbvie Dr. Lassman (MSKCC)
CheckMate 548 (Phase II)	RAD/TMZ + Nivolumab vs. RAD/TMZ + Placebo	Krebsimmuntherapie (PD-L1-Inhibitor)	Glioblastom WHO IV, MGMT methyliert	ED Bristol-Meyers Squibb
CheckMate 498 (Phase III)	RAD/TMZ + TMZ vs. RAD/Nivolumab + Nivolumab	Krebsimmuntherapie (PD-L1-Inhibitor)	Glioblastom WHO IV, MGMT unmethyliert	ED Bristol-Meyers Squibb
CODEL EORTC 26081/22086 (Phase III)	RAD + PCV vs. RAD/TMZ + TMZ	Strahlentherapie + alkylierende Substanzen	Gliom WHO III, 1p19q-Ko-Deletion	EORTC K. Jaeckle (Mayo Clinic)
CATNON EORTC-26053-22054 (Phase III)	RT vs. RT/TMZ vs. RT+TMZ vs. RT/TMZ+TMZ	Strahlentherapie + alkylierende Substanz	Gliom WHO III, 1p19q wt	ED EORTC, NCIC, RTOG
TAVAREC EORTC 26091 (Phase II)	TMZ vs. BEV/TMZ	Antiangiogenese (VEGF-Antikörper)	Gliom WHO Grad II–III, 1p19q wt	Rez EORTC W. Wick (Heidelberg)
NOA-12/NONK-3 (Phase II)	BIBF1120 (Nintedanib) + Re-Bestrahlung	RTK-Inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR)	Glioblastom WHO IV	Rez W. Wick (Heidelberg)

Basis der aktuellen Leitlinien-bestimmenden Therapiestudien dargestellt werden (Abbildung 2). Einer Strahlen- und/oder Chemotherapie geht immer eine maximal mögliche Tumoresektion mit Erhaltung der Funktionalität voraus. Die Ziele des Eingriffes sind die Gewinnung von Tumorgewebe für die neuropathologische Diagnostik und die Reduktion des Tumorumfanges für die Folgetherapien (prognostischer Faktor).

Gruppen 1, 2 und 5

Gliome WHO-Grad II, IDH-mut

Bei der Behandlung von Gliomen WHO-Grad II ist eine Unterscheidung von „low risk“- und „high risk“-Patienten notwendig. Basierend auf den Studien von Shaw et al., 2012 (RTOG 9802) [39], van den Bent et al. 2014 [40], Buckner et al. 2016 [11] und Baumert et al. 2016 (EORTC 22033-26033) [41] werden Patienten mit einem Gliom WHO-Grad II durch folgende Parameter als „high risk“ eingestuft: (i) Alter ≥ 40 Jahre, (ii) inkomplette Tumoresektion im post-operativen cMRT (inkl. Überschreitung der Mittellinie bzw. Lage im Mittelhirn/Hirnstamm) und/oder (iii) eine medikamentös schwer behandelbare Epilepsie bzw. neurologische Symptome (inkl. Neurokognition).

Die klinischen Studien von Shaw et al. 2012 [39] (RTOG 9802) und Buckner et al. 2016 [11] mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 12 Jahren konnten nachweisen, dass „high risk“-Patienten mit einem Gliom WHO II grundsätzlich von einer kombinierten Strahlentherapie (RAD, 59,4 Gy gesamte Herddosis GHD, 33 $\times$ 1,8 Gy Einzeldosis ED) mit adjuvan-

ter PCV-Chemotherapie (6 Zyklen) in der Primärtherapie profitieren (medianes OS 13,3 vs. 7,8 Jahre, HR 0,59, $P = 0,003$; 10-Jahre PFS-Raten 51 % vs. 21 %, 10-Jahre OS-Raten 60 % vs. 40 %) [11]. In einer explorativen Analyse der molekularen Subtypen zeigte sich jedoch, dass Astrozytome WHO-Grad II (IDH-mut/wt) im Gegensatz zu den Oligodendrogliomen WHO-Grad II (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) einen signifikant geringeren Überlebensvorteil nach einer kombinierten RAD/PCV-Behandlung aufwiesen [11].

In vielen (deutschsprachigen) neuroonkologischen Zentren wird bei der PCV-Chemotherapie auf Vincristin verzichtet, da diese Substanz häufig zu (neurotoxischen) Nebenwirkungen mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität führt. Zusätzlich konnte bisher keine gesicherte Wirkung bei Gliomen bei bekannt schlechter Liquorgängigkeit nachgewiesen werden [PC(V)].

TMZ ist im Vergleich zu PC(V) im Allgemeinen besser verträglich. Klinische Prüfungen der Wirksamkeit einer Strahlentherapie in Kombination mit TMZ liegen bei Gliomen WHO-Grad II bis dato nicht vor. Derzeit wird zu dieser Frage die Phase-III-Studie CODEL Intergroup (RAD/TMZ+TMZ vs. RAD+PCV in Patienten mit 1p19q-ko-deletierten „high risk“-Gliomen WHO-Grad II und anaplastischen Gliomen WHO-Grad III) durchgeführt (Tabelle 3).

Baumert et al. (EORTC 22033-26033) [41] konnten zeigen, dass eine Strahlentherapie (50,4 Gy GHD, 28 $\times$ 1,8 Gy ED) im Vergleich zu einer dosisintensivierten TMZ-Chemothera-

pie (75 mg/m² d1–21/c28, max. 12 Zyklen) zu keinem Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) bei Gliomen WHO-Grad II führt. In einer molekularen Subgruppenanalyse war jedoch für Oligodendrogliome (WHO-Grad II, IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) die Strahlentherapie hinsichtlich PFS deutlich wirksamer als die TMZ-Chemotherapie. Letzteres konnte für Astrozytome WHO II nicht nachgewiesen werden. Einschränkung muss jedoch betont werden, dass noch keine OS-Resultate vorliegen und keine Stratifizierung hinsichtlich des MGMT-Status durchgeführt wurde.

Behandlungsempfehlung: Entsprechend der aktuellen Studienlage sollten Patienten mit einem „high risk“-Low-grade-Oligodendrogliom WHO-Grad II (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) mit einer Strahlentherapie, gefolgt von einer adjuvanten PC(V)-Chemotherapie behandelt werden. Aufgrund des bis dato fehlenden Nachweises der Wirksamkeit von PCV bei Low-grade-Astrozytomen WHO II (IDH-mut, 1p19q wt), der besseren Verträglichkeit von TMZ, den ersten Ergebnissen der Baumert-Studie [40] (kein Unterschied RAD vs. TMZ) und der CATNON-Studie [42] (anaplastische Gliome WHO-Grad III profitieren von TMZ, siehe unten) sollten „high risk“-Low-grade-Astrozytome WHO II (IDH-mut, 1p19q wt) mit einer Strahlentherapie und TMZ (konkomitant und adjuvant, analog dem Stupp-Protokoll oder zumindest adjuvant für 6 Zyklen analog dem CATNON-Protokoll) behandelt werden (Abbildung 2).

Bei jungen Patienten mit einem „low risk“-Gliom WHO Grad II (IDH-mut mit/ohne 1p19q-Ko-Deletion) ist nach einer kompletten Tumoresektion eine „Wait and see“-Strategie mit cMRT-Kontrollen alle 3–6 Monate möglich.

Gliome WHO-Grad III, IDH-mut

Ähnlich wie für die Gliome WHO-Grad II konnten Cairncross et al. 2013 (RTOG 9402) [13] und van den Bent et al. 2013 (EORTC 26951) [9] mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 14 Jahren zeigen, dass in der Gruppe der anaplastischen Gliome WHO-Grad III eine 1p19q-Ko-Deletion einen (i) prognostischen Biomarker (signifikant besseres Outcome für Oligodendrogliome im Vergleich zu Astrozytomen) und einen (ii) prädiktiven Biomarker (Strahlentherapie vs. kombinierte Strahlen-/Chemotherapie mit PCV; medianes OS „not reached“ vs. 9,3 Jahre, HR 0,56) darstellt. Interessant ist, dass sich die Überlebenskurven in beiden Studien erst etwa 7 Jahre nach der Erstdiagnose trennten – eine adjuvante PCV-Chemotherapie erhöhte also die Anzahl der Langzeitüberleber nach 14 Jahren von etwa 20 % auf 55 % [9].

Wick et al. 2012 (NOA-04 Studie) [14] konnten zeigen, dass bei anaplastischen Gliomen WHO-Grad III bei einer Strahlentherapie alleine vs. PCV-Chemotherapie vs. TMZ-Chemotherapie kein Vorteil für einen dieser 3 Arme vorliegt. Eine Vergleichsstudie von RAD+PC(V) vs. RAD+TMZ für anaplastische Gliome WHO III gibt es derzeit nicht. Diese Fragestellung soll in der CODEL-Intergroup-Studie überprüft werden (siehe oben, Tabelle 3).

Beim ASCO 2016 wurde die Interims-Analyse der CATNON-Studie (Behandlung von anaplastischen Gliomen WHO-Grad III ohne 1p19q-Ko-Deletion mit RAD alleine vs. RAD + kon-

komitantes TMZ 75 mg/m² vs. RAD + 12 Zyklen adj. TMZ d1–5/c28 150–200 mg/m² vs. RAD + konkomitantes TMZ + 12 Zyklen adj. TMZ) [42] präsentiert. Die ersten Ergebnisse konnten zeigen, dass ein eindeutiger Überlebensvorteil für die adjuvante TMZ-Chemotherapie (Arm 3 und 4) vorliegt (HR 0,645; P = 0,0014). Die Resultate hinsichtlich der konkomitanten TMZ-Therapie (Arm 2) und die molekularen Subgruppenanalysen (MGMT-Status, IDH Mutation) sind noch ausständig.

Behandlungsempfehlung: Anaplastische Oligodendrogliome WHO-Grad III (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) sollten mit einer Strahlentherapie plus adjuvanter PC(V)-Chemotherapie und anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (IDH-mut) – bis zum Vorliegen der endgültigen CATNON-Ergebnisse – maximal analog dem Stupp-Schema (Strahlentherapie plus konkomitantes/adjuvantes TMZ) behandelt werden (Abbildung 2). Bei guter TMZ-Wirksamkeit und Verträglichkeit sind auch 12 Zyklen Temozolomid im Einzelfall zu diskutieren, allerdings war zuletzt für das Glioblastom kein Vorteil für 12 TMZ-Zyklen im Vergleich zu 6 TMZ-Zyklen nachweisbar [43].

„Lower-graded“-Gliome WHO-Grad II–III, IDH-wt

Mehrere klinisch-neuropathologische Studien konnten nachweisen, dass das biologische Verhalten von Gliomen WHO-Grad II–III ohne IDH-Mutation (IDH-wt) einem Glioblastom WHO-Grad IV entspricht [6, 7]. Aus diesem Grund ist bei einem Astrozytom WHO-Grad II–III ohne IDH-Mutation in jedem Fall von einem „high risk“-Patienten auszugehen, so dass eine maximale Behandlung nach dem Stupp-Protokoll empfohlen wird.

Gruppen 3 und 4

Glioblastom WHO-Grad IV (IDH-wt, IDH-mut)

Die Standardtherapie beim neu diagnostizierten Glioblastom (GBM) ist seit 2005 unverändert eine maximal mögliche (sichere) Tumoresektion, gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie (60 Gy GHD, 30 × 2 Gy ED, Dauer 6 Wochen) plus konkomitantem TMZ (75 mg/m² täglich) und – nach einer 4-wöchigen Pause – 6 Zyklen einer adjuvanten TMZ-Chemotherapie (150/200 mg/m², d1–5/c28) [37, 38]. Eine kombinierte Behandlung ist im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie in der Lage, das mediane Überleben von 12,1 auf 14,6 Monate zu verlängern (OS-Raten nach 2 Jahren 27,2 % vs. 10,9 %, nach 5 Jahren 9,8 % vs. 1,9 %) [38]. Bevölkerungsbezogene Studien ergaben ca. 12 Monate [3].

Die MGMT-Promotor-Methylierung ist, wie bereits oben diskutiert, der stärkste prädiktive Biomarker für das Ansprechen einer TMZ-Chemotherapie (medianes OS, RAD/TMZ [MGMT-] vs. [MGMT+] = 12,6 vs. 23,4 Monate; RAD alleine [MGMT-] vs. [MGMT+] = 11,8 vs. 15,3 Monate) [36–38]. Interessant ist, dass 8,3 % Patienten mit einem unmethylierten MGMT-Promotor durch eine kombinierte RAD/TMZ-Behandlung – nicht jedoch durch eine RAD alleine – ein Langzeitüberleben von > 5 Jahre entwickelten [37, 38].

Ein höheres chronologisches Alter stellt einen negativen prognostischen Faktor dar (medianes OS, Alter < 50 Jahre [RAD] vs. [RAD/TMZ] = 13,6 vs. 17,4 Monate; Alter > 60 Jahre [RAD] vs. [RAD/TMZ] = 11,8 vs. 10,9 Monate) [36–38].

Eine Strahlen- und/oder Chemotherapie führt häufig zu Nebenwirkungen wie ausgeprägter Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Myelotoxizität mit Infektanfälligkeit bzw. Neigung zu Blutungen und dadurch negativer Auswirkung auf die Lebensqualität. Zusätzlich spielt eine Multimorbidität im Alter häufig eine wesentliche Rolle (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen). Wick et al. 2012 (NOA-08 „Methusalem“-Studie) [14] haben daher untersucht, ob bei Patienten > 65 Jahre eine Strahlentherapie (60 Gy GHD) oder TMZ-Chemotherapie (TMZ 100 mg/m², one week on/one week off) wirksamer ist. Für die gesamte Studienpopulation konnte kein Unterschied im Outcome gesehen werden (median OS für [RAD] vs. [TMZ] = 9,6 vs. 8,6 Monate). Eine molekulare Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass TMZ bei methyliertem MGMT-Promotor wirksamer war als bei einem nicht-methylierten MGMT-Promotor (medianes OS [MGMT+] vs. [MGMT-] = 11,9. vs. 8,2 Monate). Im Strahlentherapie-Arm konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden (medianes OS [MGMT+] vs. [MGMT-] = 3,3. vs. 4,6 Monate).

Im März 2017 publizierten Perry et al. [44] eine Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kurzzeitbestrahlung (40 Gy GHD, 2,67 Gy ED, Dauer 3 Wochen) vs. Kurzzeitbestrahlung plus konkomitantes/adjuvantes TMZ bei GBM-Patienten > 65 Jahre untersuchte. Für die gesamte Studienpopulation konnte ein Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit für die kombinierte Behandlung gesehen werden (medianes OS 9,3 vs. 7,6 Monate, HR 0,67, P < 0,001). Nach molekularen Subanalysen war der MGMT-Status wiederum ein starker prädiktiver Faktor für ein Therapieansprechen (medianes OS für MGMT(+) und [RAD/TMZ] vs. [RAD] = 13,5 vs. 7,7 Monate, HR 0,53, P < 0,001; medianes OS für MGMT(-) und [RAD/TMZ] vs. [RAD] = 10,0 vs. 7,9 Monate, HR 0,75, P = 0,055).

In der neuroonkologischen Praxis ist das „chronologische bzw. biographische Alter“ bei älteren Patienten > 65 Jahre oft kein guter Parameter für Therapieentscheidungen, auch wenn dieses in klinischen Studien häufig verwendet wird. Das „biologische Alter“ älterer Patienten ist klinisch wesentlich relevanter, wenngleich es kein entsprechendes geriatrisches Assessment für diese Patientengruppe in dieser Indikation gibt. Wir empfehlen daher eine Unterscheidung von älteren Patienten mit einem „guten oder schlechten biologischen Alter“ zwischen 65 und 70 Jahren sowie einem „fortgeschrittenen Alter“ ab 70 Jahren. Kriterien für das biologische Alter sind die Kognition, die körperliche Aktivität und der Lebensstil (Ernährung, Gewicht, Nikotin, Alkohol) vor der Gliom-Erkrankung, sowie Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronische Schmerzen, psychiatrische Erkrankungen), familiäre Veranlagungen für Erkrankungen und die Compliance bei der Medikamenteneinnahme des Patienten.

Behandlungsempfehlung: Unter Berücksichtigung der genannten Studienergebnisse schlagen wir in Abhängigkeit des biographischen und biologischen Alters, des klinischen Zustandes und des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus folgenden Behandlungspfad für Patienten mit einem Glioblastom WHO-Grad IV vor:

Stupp-Protokoll

- Patient < 65 Jahre und KPS ≥ 60 %
- Patient zwischen 65 und 70 Jahren und einem „guten biologischen Alter“

Perry-Protokoll

- Patient zwischen 65 und 70 Jahren und einem „schlechten biologischen Alter“
- Patient > 70 Jahre und einem „guten biologischen Alter“

MGMT-Promotor: Patienten > 70 Jahre und einem „schlechtem biologischen Alter“ sollten entsprechend dem MGMT-Promotor Methylierungsstatus stratifiziert werden:

- MGMT+ = TMZ Chemotherapie
- MGMT- = Strahlentherapie mit 40 Gy GHD (3 Wochen, Perry-Protokoll) oder 60 Gy GHD (6 Wochen, Stupp-Protokoll)

Die Indikation für eine Strahlen- und/oder Chemotherapie bei Patienten in einem schlechten klinischen postoperativen Zustand (KPS ≤ 60 %) ist – unabhängig vom Alter – meist nicht gegeben. Diese profitieren in erster Linie von einer palliativen symptomorientierten Behandlung. Da der KPS im Einzelfall Schwächen in der Bewertung einer potentiellen Therapiefähigkeit aufweisen kann (z. B. Patienten mit Läsionen im Bereich der Capsula interna mit ausgeprägter Hemiparese bei guter kognitiver Funktion), können in der neuroonkologischen Praxis natürlich auch – dem neurologischen Zustandsbild entsprechend – Ausnahmen bestehen.

Optune, Novocure TTF

Stupp et al. konnten 2015 nachweisen [45], dass eine lokale Therapie mit alternierenden elektromagnetischen Wechselfeldern (Optune, Novocure TTF, Medical Device) zusätzlich zum Stupp-Protokoll einen Überlebensvorteil bei GBM-Patienten bringen kann (medianes OS 20,5 vs. 15,6 Monate; OS-Rate nach 2 Jahren 43 % vs. 29 %). Insgesamt wird diese Studie in der neuroonkologischen Community kritisch gesehen, da sie vorzeitig und bereits nach der Interimsanalyse beendet wurde, nachdem der primäre Endpunkt erreicht worden war. Es gab auch keinen Placebo-Arm und nach dem Studienabbruch hatte man den Patienten aus der Kontrollgruppe das Überwechseln in den Behandlungsarm erlaubt. Zudem zeigte eine Studie zur Progressionstherapie keinen Überlebensvorteil des Novocure-Devices im Vergleich zu „standard of care“ [46].

Rezidiv-Therapien

Therapiestandards für die Behandlung eines rezidierten oder progredienten Glioms WHO-Grad II–IV gibt es derzeit nicht. Die Empfehlung für eine optimale Rezidiv-Therapie muss stets individuell erfolgen und berücksichtigt neben dem Alter und dem klinischen Zustand das Ausmaß und die Lokalisation der Tumorsektion sowie die jeweiligen Vorbehandlungen. Es stehen dann unterschiedliche Behandlungsoptionen wie eine Re-Operation, eine Re-Bestrahlung, eine Chemotherapie (z. B. TMZ Re-Challenge bei guter Wirksamkeit/Verträglichkeit und MGMT-Promotor-Methylierung, evtl. auch CCNU/Lomustin oder PC-Schema) oder eine zielgerichtete Therapie (z. B. Bevacizumab-Monotherapie oder in Kombination mit CCNU/Lomustin analog dem BELOB-Protokoll [47]) zur Verfügung.

Klinische Studien und zukünftige Therapiekonzepte

Derzeit werden verschiedene klinische Studien mit etablierten Behandlungsmethoden (Strahlentherapie und alkylierende Chemotherapie; z. B. CODEL- und CATNON-Studie, dosisintensiviertes TMZ) durchgeführt (Tabelle 3). Zukünftige Therapiekonzepte beinhalten zudem innovative Therapieansätze aus der Tumorimmunologie (z. B. Nivolumab), Immuntherapien (z. B. Vakzinierung, dendritische Zellen, „Antibody-Drug“-Konjugate) und zielgerichtete Therapien mit monoklonalen Antikörper- und Rezeptor-Tyrosinkinase- (RTK-) Inhibitoren (z. B. Bevacizumab, Nintedanib) (Tabelle 3).

Die IDH-Mutation ist ein sehr frühes Ereignis in der Pathogenese von Gliomen. Dadurch ist diese Veränderung im Tumor ubiquitär exprimiert vorhanden und somit eine attraktive potentielle Zielstruktur für gezielte medikamentöse und immunologische Therapieansätze der Zukunft. *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle konnten eine gute Wirksamkeit zeigen [48]. Erste klinische Phase-I-Studien mit Blockade des mutierten IDH1-Enzyms wurden bereits initiiert (Tabelle 3).

Bei IDH-mutierten Gliomen kann D-2-HG zudem als Tumorspezifischer Metabolit in der MR-Spektroskopie nicht-invasiv und zuverlässig nachgewiesen werden. Möglicherweise könnte diese Methode in Zukunft für das Management von IDH-mutierten Gliomen eine wichtige Rolle bekommen (z. B. De-

tektion von Tumor-Malignisierung und Therapieansprechen) [49].

Relevanz für die Praxis

Die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 hat durch die Berücksichtigung von diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarkern nicht nur zu einem besseren Verständnis der Biologie von Gliomen geführt, sondern beeinflusst maßgeblich die individuellen Therapieempfehlungen von Gliom-Patienten und das Design bzw. die Auswertung von klinischen Studien. Die wichtigsten molekularen Biomarker sind der Nachweis einer IDH-Mutation und 1p19q-Ko-Deletion bei Gliomen WHO-Grad II–IV. Bei Patienten mit einem Glioblastom WHO-Grad IV sind der klinische Zustand (Karnofsky-Index), das Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 70 Jahre vs. > 70 Jahre unter Berücksichtigung eines guten/schlechten biologischen Alters) und der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus zur Stratifizierung der Behandlung wichtig. Patienten mit einem Gliom sollten in einem neuroonkologischen Zentrum betreut werden, wo neben der neurochirurgischen, neurologischen, hämato-onkologischen und strahlentherapeutischen Expertise auch eine optimale neuropathologische (molekulare) Diagnostik, multimodale MRT/PET-Bildgebung und psychoonkologische Betreuung angeboten werden kann.

Literatur:

- De Angelis LM. Brain tumors. N Engl J Med 2001; 344: 114–23.
- Oghaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. Brain Tumor Pathol 2011; 28: 177–83.
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 2015; 17 (Suppl 4): iv1–iv62.
- Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma. Nature reviews. Disease primers 2015; 1: 15017.
- Louis DN, Oghaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007; 114: 97–109.
- Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 2015; 372: 2481–98.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT Promotor mutations in tumors. N Engl J Med 2015; 372: 2499–508.
- Panageas KS, Reiner AS, Iwamoto FM, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic variables in newly diagnosed anaplastic oligodendroglial tumors. Neuro Oncol 2014; 16: 1541–6.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendrogloma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013; 31: 344–50.
- Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, de Rooi J, et al. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. J Clin Oncol 2013; 31: 328–36.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med 2016; 374: 1344–55.
- Cairncross G, 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: 2707–14.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 2013; 31: 337–43.
- Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 707–15.
- Wick W, Roth P, Hartmann C, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. Neuro Oncol 2016; 18: 1529–37.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131: 803–20.
- Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an „integrated“ diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. Acta Neuropathol 2015; 129: 133–46.
- Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Up-regulating mutations in the TERT Promotor commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. Acta Neuropathol 2013; 126: 267–76.
- Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT Promotor mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 6021–6.
- Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. Acta Neuropathol 2017; in press.
- Lai A, Kharbanda S, Pope WB, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. J Clin Oncol 2011; 29: 4482–90.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009; 360: 765–73.
- Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2016; e-pub ahead of print.
- 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.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, et al. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. Am J Surg Pathol 2013; 37: 685–98.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF V600E immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. Am J Surg Pathol 2015; 39: 528–40.
- Aguilera D, Janss A, Mazewski C, et al. Successful retreatment of a child with a refractory brainstem ganglioglioma with vemurafenib. Ped Blood & Cancer 2016; 63: 541–3.
- Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al. Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. Ped Blood & Cancer 2014; 61: 1101–3.
- Chamberlain MC. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: a retrospective case series. J Neurooncol 2013; 114: 237–40.
- Robinson GW, Orr BA, Gajjar A. Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. BMC Cancer 2014; 14: 258.
- Lee EQ, Ruland S, LeBoeuf NR, et al. Successful treatment of a progressive BRAF V600E-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with vemurafenib monotherapy. J Clin Oncol 2016; 34: e87–89.
- Rush S, Foreman N, Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. J Clin Oncol 2013; 31: e159–160.
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature 2012; 482: 226–31.
- Bjerke L, Mackay A, Nandhabalan M, et al. Histone H3.3 mutations drive pediatric glioblastoma through upregulation of MYCN. Cancer discovery 2013; 3: 512–9.
- Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hot-spot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. Cancer Cell 2012; 22: 425–37.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–96.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 997–1003.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy

alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

39. 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: 3065–70.

40. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1570–4.

41. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1521–32.

42. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): abstr LBA2000.

43. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2017; in press.

44. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1027–37.

45. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2535–43.

46. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2192–202.

47. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943–53.

48. Pusch S, Krausert S, Fischer V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 629–44.

49. Choi C, Raisanen JM, Ganji SK, et al. Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4030–9.

Dr. Annette Leibetseder

Promotion an der Medizinischen Universität Wien (2013), Auslandsstudium an der McGill University Montréal (2012), Turnus am AKH Linz (Okt 2013 bis Apr 2014), seit Mai 2014 Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie 1 am Kepler-Universitätsklinikum Linz.



Dr. Sophie Rainer

Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München (2013), Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie am Klinikum Augsburg (2013–2016), seit Okt. 2016 Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie 1 am Kepler-Universitätsklinikum Linz



Dr. Markus Hutterer

Promotion an der Medizinischen Universität Innsbruck (April 2005). Post-Doc im Neurologischen Forschungslabor (AG Neuroonkologie, Prof. G. Stockhammer) der Medizinischen Universität Innsbruck (Mai 2005 bis April 2007), Max-Planck-Stipendium am MPI für Biochemie, Abteilung für Molekularbiologie, Martinsried/München (Prof. A. Ullrich, 2006). Facharztausbildung an den Kliniken für Neurologie der Medizinischen Universitäten Innsbruck, Salzburg und Regensburg (Mai 2007 bis Sept 2014). Facharzt/Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Regensburg und der Sander-Therapieeinheit Neuroonkologie am Hirntumorzentrum Regensburg (Aug 2012 bis Aug 2016; Prof. P. Hau und Prof. U. Bogdahn), seit Sept 2016 Oberarzt an der Klinik für Neurologie am Kepler-Universitätsklinikum Linz.

Zusatzqualifikationen: Psychoonkologie, Psychosoziale Medizin, Spezielle Schmerztherapie, Notarzt-diplom.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Translationale (klinisch-neuropathologische) Neuroonkologie, zielgerichtete Therapiestudien, multimodale MRT und PET Bildgebung bei Gliomen, Psychoonkologie und Lebensqualität in der Neuroonkologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)