

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Meilensteine in der Entwicklung
des aktuellen Behandlungskonzeptes
für niedriggradige Gliome //
Cornerstones in the development of
treatment concept of low grade
gliomas**

Schmid S, Seifert M

Hönigschnabl S, Pfisterer W

Mühlbauer M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (1), 14-19

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,-

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

Do.,
28.10.
17:00 – 20:00
Uhr

Fr.,
29.10.
17:00 – 19:15
Uhr



Meilensteine in der Entwicklung des aktuellen Behandlungskonzeptes für niedriggradige Gliome

S. Schmid¹, M. Seifert¹, S. Hönigschnabl², W. Pfisterer¹, M. Mühlbauer¹

Kurzfassung: Eine große Herausforderung im Behandlungskonzept für niedriggradige Gliome (Low Grade Gliomas – LGG) ist die Entscheidungsfindung, wann welche therapeutischen Schritte gesetzt werden. Das Spektrum erstreckt sich von einem Wait-and-See-Prozedere über Biopsie mit oder ohne anschließender Radiatio (und Chemotherapie) bis hin zur Maximal-Resektion.

Die Algorithmen zur Entscheidungsfindung haben sich in den letzten Jahren konstant weiterentwickelt. Wesentliche Faktoren sind das Alter der Patienten, klinisches Bild und Allgemeinzustand, Lokalisation und Größe des Tumors, Erscheinungsbild im MRT mit Befunddynamik in den Verlaufskontrollen und histopathologische bzw. molekularpathologische Merkmale des Tumors. Fortschritte in der Behandlung selbst betreffen vor allem die laufend verbesserten Operationstechniken mit Neuro-navigation, Neuromonitoring und Wach-OP sowie die Fortschritte in der Strahlentherapie und aktuelle Entwicklungen in der Chemotherapie bzw. „Targeted Therapy“.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine retrospektive Analyse von Patienten mit histologisch verifizierten niedriggradigen Gliomen an unserer Abteilung im Zeitraum von Mai 2006 bis September 2016; dabei wird dargestellt, welche Faktoren die Entwicklung des Behandlungskonzeptes bis zum heutigen Stand beeinflusst haben.

Schlüsselwörter: Niedriggradige Gliome, Neurochirurgie, Neuromonitoring, Strahlentherapie, Chemotherapie

Abstract: Cornerstones in the development of treatment concept of low grade gliomas. A major challenge in the treatment of Low Grade Gliomas (LGG) is decision making at what time which treatment should be offered. Treatment options include a wide range from wait-and-see concept through biopsy with or without consecutive irradiation (and chemotherapy) towards maximum surgical resection.

Algorithms regarding decision making were continuously developed forward throughout

the last years. Decisive variables are: age of the patients, clinical appearance and general health status, localization and size of the tumor, appearance in MRI and changes throughout follow-up investigations, and both histopathological and molecularpathological characteristics of the tumor. Progress in the treatment of LGG is mainly based on the currently improving surgery techniques including neuro-navigation, neuro-monitoring and awake-surgery, further on improvements in radiation treatment and recent developments in chemotherapy and targeted therapy, respectively.

This manuscript presents a retrospective analysis of patients with histologically verified LGG who have been treated between May 2006 and September 2016 at our department in order to outline which variables mainly contributed in the development of the treatment concept up to now. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (1): 14–9.**

Keywords: Low-grade gliomas, neurosurgery, neuromonitoring, radiotherapy, chemotherapy

Historische Aspekte der Gliom-Chirurgie

Dem englischen Chirurgen Rickman Godlee wird in der Literatur im Jahre 1884 weltweit die erste Hirnoperation an einem lebenden Menschen zugeschrieben, dieser überlebte den Eingriff drei Wochen. Harvey Cushing brachte die Neurochirurgie von England nach Amerika und gilt weithin als Begründer der modernen Hirnchirurgie.

1870 wurden die ersten kortikalen Hirnstimulationen durchgeführt, in den 1920er Jahren wurde von Wilder Penfield die Epilepsie-Chirurgie gegründet. In den 1970er Jahren wurde erstmals intraoperatives Monitoring mit SSEPs (somato-sensibel evozierte Potentiale) angewandt.

1989 zeigte George Ojeman mittels Sprachmotorik an wachen Patienten erstmals, dass Broca- und Wernicke-Zentrum und damit die entscheidenden Sprachregionen bei jedem Patienten individuell lokalisiert sein können [1]. Durch die Einführung der Magnetresonanztomographie 1973 von Paul Lauterbur, die Einführung der MR-Spektroskopie 1989 und der funktionellen MRT 1993 wurden nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten signifikant verbessert, sondern auch die Möglichkeiten für eine präzise präoperative Zugangsplanung. Die Verfügbarkeit von intraoperativen Neuronavigationssystemen sowie die intraoperative MRT erlaubten es, die Resektionsgenauigkeit

und Radikalität weiter zu verbessern, ohne das Risiko postoperativer neurologischer Defizite zu erhöhen.

Epidemiologie

Niedriggradige Gliome umfassen etwa 10 % der primären Hirntumore bei Erwachsenen und etwa 25 % aller Gliome. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzent, mit einer jährlichen Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner, Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Histologisch werden Astrozytome, Oligodendrogliome und Oligoastrozytome definiert. Bis zu 50 % dieser Tumore zeigen eine maligne Transformationstendenz innerhalb von 5 Jahren [2–4].

Klinisch auffällig werden Patienten mit LGG häufig durch zerebrale Anfälle, unspezifische Cephalaea und Wesensveränderung. Bei Tumoren in eloquenten Regionen finden sich Sprachstörungen und sensomotorische Defizite. Intraventriculäre LGG können zu Liquorzirkulationsstörungen mit Hydrocephalus führen, aber auch asymptomatische Zufallsbefunde sind beschrieben.

Patientengut

52 Patienten wurden von Mai 2006 bis September 2016 neurochirurgisch an einem LGG behandelt (19 Frauen, 22 Männer), darunter 11 Patienten mit Rezidiv-Gliomen. Histologisch fanden sich bei den primären LGG 34 Astrozytome, 5 Oligodendrogliome, 2 Oligoastrozytome. Bei den 11 Patienten mit Rezidiv-Gliomen fanden sich 6 Astrozytome Grad II (davon 50 % mit erhöhten MIB), ein Astrozytom Grad III, ein Astrozytom Grad IV, zwei Oligodendrogliome Grad II und ein Oligoastrozytom Grad II.

Eingelangt am 17.05.2017, angenommen am 06.06.2017

Aus der ¹Neurochirurgischen Abteilung und dem ²Pathologisch-bakteriologischen Institut, Donauspital SMZO Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer, Vorstand der Neurochirurgischen Abteilung, Donauspital SMZ-Ost, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: manfred.muehlbauer@wienkav.at

Lokalisation

Von den 41 operierten LGG fanden sich 17 frontal, 5 parietal, 6 temporal, 6 in Sprachregionen, 2 im Thalamus, 1 zentral, 1 intraventrikulär, 1 suprasellär, 1 diffus hemisphäriell und eines im Hirnstamm. Bei 32 dieser Patienten (62 %) waren die Tumore in eloquenten Arealen lokalisiert.

Klinik

48 % der Patienten boten als Erstdiagnose ein zerebrales Anfallsgeschehen, 13 % eine Wesensveränderung, 13 % eine diskrete Halbseitensymptomatik, 11 % eine diskrete Sprachstörung, 6,5 % unspezifische Cephalea, 4,5 % Liquorzirkulationsstörung mit Hydrocephalus, 2 % Torticollis, 2 % waren symptomfrei. Bei allen Patienten waren die neurologischen Ausfälle sehr mild ausgeprägt.

Diagnostik

Alle Patienten erhielten präoperativ eine MRT mit entsprechendem Datensatz zur Neuronavigation und mit Fiber-Tracking. Zwei Patienten erhielten präoperativ eine funktionelle MRT. 21 Patienten erhielten eine Positronen-Emissionstomographie entweder zur präzisen Definition des Zielpunktes für eine navigierte Biopsie oder zur Differenzialdiagnose „Rezidiv versus Strahlennekrose“ bzw. Nachweis oder Ausschluss einer malignen Transformation. Postoperativ erhielten 8 Patienten eine MRT innerhalb der ersten 24 Stunden, alle Patienten mit Totalresektion erhielten eine MRT-Spektroskopie innerhalb von 6 und 12 Monaten, Patienten mit subtotaler Resektion und Patienten nach alleiniger Biopsie nach 3 und 6 Monaten.

Operation

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten die Tumore eine Größe von 1,4 bis 9 cm Durchmesser (mean 4,4 cm). Bei 13 Patienten fand sich ein Durchmesser größer als 6 cm. Bei 26 Patienten konnte eine Totalresektion erzielt werden, bei 16 eine subtotale Resektion. Bei 10 Patienten wurde nur eine Biopsie durchgeführt. 13 Patienten erhielten vor der Operation 5-ALA, bei 4 dieser Patienten erwies sich dies als gute Resektionshilfe. 11 Patienten wurden unter laufendem SSEP- und MEP-Monitoring operiert. Bei 9 Patienten wurde eine intraoperative Stimulation mit dem Ojeman-Stimulator durchgeführt, bei 10 Patienten erfolgte eine Wachoperation mit neurolinguistischem Monitoring. Eine intraoperative MRT steht an unserer Abteilung nicht zur Verfügung.

Bei den 10 Wachoperationen zeigten 3 Patienten einen Speech-Arrest. 5 der 11 Patienten unter Neuromonitoring zeigten einen passageren MEP-Amplituden-Abfall, 1 Patient bot postoperativ eine passagere Globalaphasie, 2 Patienten eine Zunahme der Hemiparese, davon einer reversibel. 49 der 52 operierten Patienten zeigten postoperativ einen unveränderten neurologischen Status.

Pathohistologische bzw. molekularpathologische Merkmale

Der Proliferationsindex Ki67 lag zwischen 1 % und 20 % (mean 4,3 %). Seit 2016 wurden auch der IDH-1-Mutationsstatus und 1p/19q-Status untersucht, dies betrifft mittlerweile 9 Patienten, davon war bei 6 Tumoren die IDH-1-Mutation positiv, bei 3 negativ. Die 5 auf 1p/19q untersuchten Tumore zeigten 1 positives und 4 negative Ergebnisse. Der Methylierungsstatus

wurde zunächst lediglich bei Rezidiv-Gliomen zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine Temozolamid-Therapie untersucht, nunmehr ist die Bestimmung des MGMT-Status bei allen Patienten Standard.

Radiatio- und Chemotherapie

14 Patienten erhielten eine Strahlentherapie mit 54 bis 60 Gy in 30 Einzeldosen zu 1,8 bis 2 Gy: 6 Patienten nach Biopsie, 3 nach subtotal reseziertem Tumor, 3 wegen Rezidiv-Tumor und 2 bei Tumorprogression, 1 Patient mit Astrozytom-Rezidiv erhielt Radio-Chemotherapie mit Temozolamid nach dem Stupp-Schema [5], 1 Patient mit Oligodendrogliom-Rezidiv Grad II Chemotherapie mit PCV (Procarbazin 60 mg pro m², CCNU 100 mg pro m², Vincristin 1,4 mg pro m² Körperoberfläche).

■ Behandlungskonzept

Primäres Behandlungsziel ist die totale bzw. maximale sichere Tumorresektion ohne postoperative neurologische Verschlechterung. Nach entsprechender MRT-Diagnostik wird analysiert, ob der Tumor einer sinnvollen operativen Entfernung zugänglich ist. In diesem Falle findet eine navigierte 5-ALA-kontrollierte Tumorresektion unter Neuromonitoring – gegebenenfalls als Wachoperation – statt. Wird eine Operation für nicht sinnvoll oder nicht möglich erachtet, wird zur Gewebegewinnung eine navigierte Biopsie vorgenommen.

Anschließend erfolgt die interdisziplinäre Therapieplanung im Tumorboard. Neben Resektionsausmaß sind das Alter des Patienten und sein Karnofsky-Index sowie vorliegende Komorbiditäten wesentliche Faktoren für die weitere Therapie.

Nach Totalresektion erfolgt alle 6 bis 12 Monate eine MRT-Kontrolle (zumindest mit MR-Spektroskopie). Nach subtotaler Resektion erfolgt zumeist eine Radiatio mit einer Gesamtdosis von 60 Gy (30 Einzeldosen), im Falle einer bereits früher stattgefundenen Radiatio Dosisreduktion auf 36 Gy und Chemotherapie, in der Regel PCV, Stupp-Schema. Wurde nur eine Biopsie durchgeführt, so erfolgt eine Radiatio mit 30 × 2 Gy.

Bei Tumor-Rezidiv bzw. Tumorprogression wird eine neuerliche Operation durchgeführt, sofern dies mit einem geringen Morbiditätsrisiko verbunden ist und Allgemeinzustand sowie Karnofsky-Index dafür sprechen, ansonsten nur Radiatio. Bei suspekter Malignisierung in der MR-Spektroskopie und PET-Untersuchung wird zusätzlich eine Chemotherapie mit Temozolamid nach dem Stupp-Schema bzw. PCV-Schema verabreicht. Im Wesentlichen orientiert sich dieser Algorithmus an den NCCN Guidelines, Version 1.2016, Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilozytic Astrozytoma) für Low-Risk- und High-Risk-LGG-Patienten (Abb. 1 und 2) [6].

■ Diskussion

LGG sind gut differenzierte Neoplasien mit niedrigem Malignitätsgrad und diffus infiltrierendem Wachstum. Astrozytome zeigen eine geringe Kernpleomorphie, mäßig erhöhte Zellularität, kein Mitosen, keine Nekrosen. Typische Merkmale von Oligodendrogliomen sind isoforme Zellkerne, umgeben von einem Haloring („Spiegeleier“). Sie zeigen inhomogene

Zelldichte („back to back“) und Mikroverkalkungen. Oligoastrozytome zeigen oligodendrozytische und astrozytische Merkmale.

Neben den histologischen Merkmalen sind zytogenetische und molekularpathologische Aspekte bedeutend geworden, zum Beispiel Proliferationsindex (MIB-1 Ki67), GFAP (Glialfibrillary-acidic Protein) und zuletzt die Isocitrat-Dehydrogenase-1-Mutation (IDH 1), welche immunhistochemisch und in der Sequenz-DNA-Analyse festgestellt wird. Weiters die

1p/19q-Deletion, festgestellt mittels Fish-Technik, sowie der Methylierungsstatus MGMT.

Astrozytome zeigen in bis zu 88 %, Oligodendrogliome bis zu 79 %, Oligoastrozytome bis zu 94 % eine IDH-1-Mutation. 1p/19q-Ko-Deletionen finden sich bei Astrozytomen sehr selten, nur in bis zu 10 %, bei Oligodendrogliomen besteht eine sehr hohe 1p/19q-Deletionspositivität mit 80 %, die Oligoastrozytome sind bis zu 44 % positiv. 60 % der Oligodendrogliome zeigen sowohl 1p/19q-Deletion als auch IDH1-Mutation [7–9].

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung bei primärer Verdachtsdiagnose LGG (mod. nach: NCCN Guidelines, Version 1.2016 Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilocytic Astrocytoma) [6]

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 2: Algorithmus zur Behandlung bei Rezidiv- bzw. progredienten LGG (mod. nach: NCCN Guidelines, Version 1.2016 Adult Low-Grade Infiltrative Supratentorial Astrocytoma/Oligodendroglioma (Excluding Pilocytic Astrocytoma) [6]

Diese Parameter korrelieren mit der Prognose bei LGG: Das 5-Jahres-Überleben ist bei Patienten mit Oligodendrogliomen 70 %, Oligoastrozytomen 56 % und Astrozytomen 37 % (Tab. 1). Bei 1p/19q-Deletion-Positivität ist das mediane Overall Survival (MOS) 11,9 Jahre versus 8,2 Jahre bei 1p/19q-Deletion-Negativität und das progressionsfreie Survival (PFS) 8,1 Jahre versus 3,0 Jahre. Das mediane MOS ist bei IDH-1-Mutation 8,2 Jahre versus 4,0 Jahre bei IDH-1-Mutation-Negativität (Tab. 2). Für 1p/19q-deletierte Tumore wird eine höhere Chemo- und Strahlensensibilität angenommen [10–14].

Dies führte schließlich zu einer Adaptierung der WHO-Klassifikation 2007, bei der das Augenmerk noch auf den histologischen Typ und Subtyp gelegt wurde. Die aktuelle WHO-Klassifikation 2016 nimmt nunmehr Rücksicht auf die Prognose- und Therapierelevanz von IDH-1-Mutation und 1p/19q-Deletion (Abb. 3) [15].

In der NCCN Guidelines Version 1.2016 wird für die Therapieplanung weiters eine Gruppenunterteilung in „Low-Risk“ und High-Risk durchgeführt. Zur Low-Risk-Gruppe zählen Patienten mit einem Alter unter 40 Jahre, mit einem Karnofsky-Index über 70, einem nur milden neurologischen Defizit, einer Tumorgroße unter 6 cm DM ohne Mittellinienüberschreitung und 1p/19q-Deletion und IDH-1-Mutation. In der Literatur zeigt die Low-Risk-Gruppe ein deutlich längeres MOS mit 10,8 Jahren versus 3,9 Jahren in der High-Risk-Gruppe, sowie ein PFS von 6,2 Jahren in der Low-Risk-Gruppe versus 1,9 Jahren in der High-Risk-Gruppe (Tab. 3) [6].

Viele dieser neuen Erkenntnisse und Klassifikationen haben dazu geführt, dass die Behandlung von Patienten mit LGG zu einer interdisziplinären Herausforderung für die Neurochirurgie,

Tabelle 1: 5-Jahres-Überleben bei LGG [13]

	Oligodendro- gliom	Oligoastro- zytom	Astro- zytom
5-Jahres-Überleben	70 %	56 %	37 %

Tabelle 2: Mittleres Überleben und progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von 1p/19q-Deletion und IDH-1-Mutation (MOS: Mittleres Überleben; PFS: progressionsfreies Überleben) [2]

	1p/19q Deletion +	1p/19q Deletion -	IDH-1- Mutation +	IDH-1- Mutation -
MOS	11,9 a	8,2 a	8,2 a	4,0
PFS	8,1 a	3,0 a	na	na

Tabelle 3: Mittleres Überleben und progressionsfreies Intervall bei LGG in der Low-Risk- bzw. High-Risk-Gruppe (MOS: Mittleres Überleben, PFS: progressionsfreies Überleben)

Definition Low-Risk: Alter < 40 a, KPS > 70 %, mildes neurologisches Defizit, Oligodendrogliom / Oligoastrozytom, Tumorgroße DM < 6 cm, Kein Midlinecrossing, 1p/19q-Ko-Deletion positiv, IDH-1-Mutation positiv [6].

	Low-Risk-Gruppe	High-Risk-Gruppe
MOS	10,8 a	3,9 a
PFS	6,2 a	1,9 a

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
Diffuse astrocytoma, NOS

Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
Anaplastic astrocytoma, NOS

Glioblastoma, IDH-wildtype
Giant cell glioblastoma
Gliosarcoma
Epithelioid glioblastoma
Glioblastoma, IDH-mutant
Glioblastoma, NOS

Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant and
1p/19q-co deleted
Oligodendroglioma, NOS

Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant
and 1p/19q-co deleted
Anaplastic Oligodendroglioma, NOS

Oligoastrozytom, NOS
Anaplastic Oligoastrozytom, NOS

Other astrocytic tumours
Pilocytic astrocytoma
Pilomyxoid astrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma

Abbildung 3: WHO Klassifikation 2016 (nach [15])

Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie und Onkologie geworden ist.

Herausforderung für die Radiologie

Die erste Verdachtsdiagnose eines LGG wird mittels MRT mit und ohne Kontrastmittelgabe gestellt. LGG zeigen sich in der T1-Gewichtung hypointens, in der T2-Gewichtung hyperintens und meist ohne KM-Enhancement, nur selten mit Einblutungen, aber häufig mit einem Masseneffekt und einem perifokalen Ödem. Weniger als 20 % der Astrozytome zeigen Kalzifikationen, aber in bis zu 90 % findet man diese beim Oligodendrogliom.

Zur OP-Planung wird eine Navigations-MRT mit Fibertracking durchgeführt. Liegt der Tumor in eloquenten Regionen, wird eine funktionelle MRT durchgeführt. Die Perfusions-MRT liefert Informationen über das relative zerebrale Blutvolumen im Tumor und damit Hinweise auf einen eventuell gesteigerten Zellstoffwechsel und Aggressivität der Tumorzellen. Zur Bestimmung des Resektionsausmaßes wird binnen 48 Stunden nach der OP eine Kontroll-MRT (T2 und Flair) durchgeführt. Je nach Resektionsgrad bzw. Therapieoption werden weitere MRT-Kontrollen in 3-, 6- oder 12-Monats-Intervallen jeweils mit MR-Spektroskopie und gegebenenfalls Diffusions- und Perfusions-MRT durchgeführt. PET-Untersuchungen sind erforderlich vor Biopsien zur präzisen Definition der Zielpunkte, zur Differentialdiagnose bei Verdacht auf Tumorrezidiv und bei Tumorprogression oder -rezidiv zur Evaluierung des Verdachtes einer Malignisierung. Die Radiologie liefert damit prä- und postoperativ entscheidende Informationen für die gesamte Therapieplanung.

Herausforderung für die Neurochirurgie

LGG-Patienten sind vorwiegend junge Patienten in einem Alter von 30–40 Jahren. Viele Tumore haben zum Zeitpunkt der Diagnose schon einen Durchmesser von über 6 cm, zeigen infiltratives Wachstum und eine Mittellinienüberschreitung. 80 % der Tumore sind in eloquenten Regionen lokalisiert oder können im Ventrikelsystem oder im Thalamus auftreten. Der wichtigste prognostische Faktor ist definitiv das Ausmaß der Tumorresektion [16–19]. Ziel der Operation ist daher immer die maximal mögliche Resektion ohne zusätzliche postoperative neurologische Ausfälle.

Allerdings muss bei LGG auch immer von einer möglichen Funktionalität der Nervenzellen im Tumor selbst ausgegangen werden. Dies erklärt möglicherweise auch die Symptomarmut und das oft milde neurologische Defizit auch bei sehr großen Tumoren. Es genügt daher nicht, die Tumorgrenzen zu definieren, sondern es muss bei Operationen in eloquenten Gehirnarealen ein adäquates intraoperatives Monitoring verfügbar sein, um gewissermaßen ein Real-Time-Feedback zu erhalten, wo die Resektionsgrenzen verlaufen, die noch eine gefahrlose Gewebsentfernung erlauben. Bei extensiven symptomarmen Tumoren mit großer Ausdehnung in eloquente Areale ist es durchaus legitim, zunächst überhaupt nur eine Wait-and-see-Strategie zu wählen. Neben Geschick und Routine des Neurochirurgen sind es aber zweifellos die technischen Hilfsmittel wie präoperative Zugangsplanung mittels Fibertracking und fMRI, intraoperative Navigation, Fluoreszenzmikroskopie mit 5-ALA, intraoperatives Neuromonitoring, Ojeman-Stimulation und neurolinguistisches Monitoring am wachen Patienten.

Tabelle 4: Prognose nach Radiatio bzw. Radiatio mit Chemotherapie jeweils nach subtotaler Resektion, Biopsie, Tumorprogression oder Rezidiv (MOS: Mittleres Überleben PFS: progressionsfreies Überleben) [22]

	Radiatio + PCV	Radiatio
MOS	13,3 a	7,8 a
5 Jahres PFS	61 %	44 %
10 Jahres PFS	51 %	21 %

ten, die dazu beitragen, solche Eingriffe mit minimaler Morbidität zu bewältigen.

Herausforderung für die Pathologie

Während historisch alleine der histologische Befund entscheidend war für die Diagnose, um welchen Tumor es sich bei dem nach erfolgter Operation untersuchten Gewebe handelt, führte der Weg über die Immunhistochemie schließlich zur Molekularpathologie und Zytogenetik. Eine wesentliche Herausforderung ist die Implementierung der neuen WHO-Klassifikation 2016, die definitiv die Bestimmung von IDH-1 und 1p/19q zur genauen LGG-Klassifikation erfordert, da dies nachweislich prognoserelevant ist. Nach WHO 2016 sind etwa diffuse Astrozytome unterteilt in IDH-1 mutant, IDH-1 wildtype und NOS (not other specified); falls im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung eine IDH-1-Bestimmung nicht erfolgen kann, wird der Tumor damit automatisch als Astrozytom NOS klassifiziert. Sich den nunmehrigen molekularpathologischen und zytogenetischen Anforderungen zu stellen, ist gleichzeitig Herausforderung für die Pathologie und auch der nächste Meilenstein in der Behandlung von LGG [14, 15].

Herausforderung für Strahlentherapie und Onkologie

Bei Patienten mit LGG und subtotaler Resektion ist eine postoperative fraktionierte Bestrahlung (1,8 bzw. 2 Gy in 30 Einzeldosen) indiziert, ebenso nach alleiniger Biopsie, sofern keine Wait-and-see-Strategie gewählt wird. Bei bereits vorbestrahlten Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogression wird eine kleinvolumige Re-Radiatio mit geringerer Dosis (18 × 2 Gy) diskutiert [20]. Die Herausforderung für die Strahlentherapie liegt dabei in den häufig längeren Überlebenszeiten der LGG-Patienten und damit verbunden dem Risiko, dass diese Patienten bestrahlungsbedingte neurokognitive Defizite noch erleben und eine drastische Einbuße an Lebensqualität erleiden. Ob dies möglicherweise mit einer – durchaus ökonomisch motivierten – Modifikation des Bestrahlungsschemas mit er-

höhten Einzeldosen bei weniger Fraktionen erklärt werden könnte, ist Gegenstand von Untersuchungen [21].

Eine aktuell veröffentlichte Studie mit Beobachtungszeitraum 1998–2016 zeigt für LGG mit subtotaler Tumorsektion bei kombinierter Bestrahlung und Chemotherapie (PCV-Schema) ein längeres medianes Gesamtüberleben (MOS) von 13,3 Jahren versus 7,8 Jahren bei alleiniger Radiatio und ein 5-Jahres-progressionsfreies Überleben von 61 % versus 44 % (Tab. 4) [22]. Damit werden LGG-Patienten auch für die Onkologie eine zunehmende Herausforderung. Entscheidend dabei ist der prognoserelevante Beitrag der Pathologie, ob strahlensensitive IDH-1-Mutationen und chemosensitive 1p/19q-Deletionen diagnostiziert werden [20]. Darüberhinaus leiten die aktuellen NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2016) einen Paradigmenwechsel ein: Auch nach Gross-total-Resektion von LGG wird nunmehr in Low-Risk- und High-Risk-Patienten differenziert. Für Low-Risk-Patienten wird alternativ empfohlen: Observation ODER Bestrahlung ODER Chemotherapie; für High-Risk-Patienten Observation ODER Bestrahlung UND Chemotherapie (Abb. 1). Die Empfehlung Bestrahlung UND Chemotherapie gilt auch nach subtotaler Resektion oder alleiniger Biopsie. Ebenfalls wird die Chemotherapie empfohlen bei Rezidiven oder bei Progression von vorbestrahlten LGG (Abb. 2).

■ Zusammenfassung

In die multimodale Behandlung von LGG-Patienten sind eine Reihe von Disziplinen involviert, die alle in den letzten Jahren maßgebliche Fortschritte erzielen konnten und damit im interdisziplinären Verbund dazu beitragen, die Behandlungsqualität für diese Patienten zu verbessern und schließlich auch die Überlebenszeiten zu erhöhen. Die enormen technischen Fortschritte in der Neurochirurgie erlauben in vielen Fällen eine Tumorsektion ohne zusätzliche postoperative neurologische Ausfälle. Die Therapieplanung in Tumorboards ist eine wesentliche Errungenschaft, um die Behandlung individuell und optimal auf die Patienten abstimmen zu können. Aber auch in der Langzeitbetreuung leistet die Neurochirurgie durch die regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen einen wichtigen Beitrag, um diesen Patienten weiterhin den Zugang zur notwendigen interdisziplinären multimodalen Behandlung zu sichern.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 316–26.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479–89.
- Afra D, Osztie E, Sipos L, Vitanovics D. Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 299–305.
- Cochereau J, Herbet G, Rigau V, Duffau H. Acute progression of untreated incidental WHO Grade II glioma to glioblastoma in an asymptomatic patient. *J Neurosurg* 2016; 124: 141–5.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.
- Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 218–24.
- Ceccarelli M, Barthelemy FP, Malta TM, Sabedot TS, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 2016; 164: 550–63.
- Tanaka K, Sasayama T, Mizukawa K, et al. Combined IDH1 mutation and MGMT methylation status on long-term survival of patients with cerebral low-grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138: 37–44.
- Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; 174: 1149–53.
- Zeng A, Hu Q, Liu Y, Wang Z, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget* 2015; 6: 30232–8.
- Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. (1;19)(q10;p10) mediates the combined de-
- letions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66: 9852–61.
- Boots-Sprenger SH, Sijben A, Rijntjes J, Tops BB, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 922–9.
- CBTRUS. Statistical report: Primary Brain Tumors in the United States, 1995–1999. Central Brain Tumor Registry of the United States, Chicago; 2002.
- Weller M, Weber RG, Willscher E, Rieher V, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prog-

nostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 679–93.

15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803–20.

16. Khan OH, Mason W, Kongkham PN, Bernstein M, Zadeh G. Neurosurgical management of adult diffuse low grade gliomas in Canada: a multi-center survey. *J Neurooncol* 2016; 126: 137–49.

17. Jakola AS, Unsgård G, Myrnes KS, Kloster R, et al. Surgical strategies in low-grade gliomas and implications for long-term quality of life. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1304–9.

18. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, et al. The role of surgery in the man-

agement of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence practice guideline. *J Neurooncol* 2015; 125: 503–30.

19. Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38: 872–8; discussion 878–9.

20. Nahed BV, Redjal N, Brat DJ, Chi AS, et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidencebased clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2015; 125: 609–30.

21. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review

and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2015; 125: 551–83.

22. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, et al. Radiation plus

Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1344–55.

OÄ Dr. Sabine Schmid



Studium der Medizin an der Medizinischen Universität Wien von 1987 bis 1994. Facharztausbildung an der Neurochirurgischen Abteilung im Donauespital Wien von 1998 bis 2004. Europäische Facharztprüfung 2004. Oberärztin an der Neurochirurgischen Abteilung, Donauespital SMZ-Ost, Wien. Fellowship an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Karolinska, Stockholm. Forschungstätigkeit und zahlreiche Vorträge mit Schwerpunkt Meningiome und Gliome.

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](#)