



**University of  
Zurich** <sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## **Diagnostik und Therapie von Gliomen**

Stupp, R ; Hottinger, A ; Hegi, M E ; Weller, M

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-80071>

Journal Article

Originally published at:

Stupp, R; Hottinger, A; Hegi, M E; Weller, M (2013). Diagnostik und Therapie von Gliomen. Swiss Medical Forum, 13(22):421-426.

## **Diagnostik und Therapie von Gliomen**

Roger Stupp<sup>1,2</sup>, Andreas Hottinger<sup>1</sup>, Monika E. Hegi<sup>1</sup> & Michael Weller<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Département des Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalier Universitaire  
Vaudois, Lausanne und

<sup>2</sup>Klinik für Onkologie und <sup>3</sup>Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Roger Stupp  
Klinik für Onkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

## **Einleitung:**

ZNS-Manifestationen maligner Erkrankungen sind häufig, allerdings meist als Metastasen von Primärtumoren verschiedenster Herkunft. Primäre Hirntumoren machen lediglich 2% aller Tumorkrankheiten beim Erwachsenen aus, mit einer Inzidenz von rund 7/100.000 sind dies dennoch rund 500 neue Patienten in der Schweiz jährlich. Alleine schon durch ihre Lokalisation haben diese Tumoren, unabhängig von ihrem Malignitätsgrad, eine potentiell hohe Morbidität. Gliome sind mit ca 50% die häufigsten primären Hirntumoren beim Erwachsenen. Sie werden nach pathologisch-histologischen Kriterien als Grad II, III oder IV gemäss WHO klassifiziert (Grad I-Gliome werden fast ausschliesslich im Kindesalter beobachtet) [Tabelle 1].

### *Klinische Präsentation und Erstdiagnostik:*

Die Symptome und klinische Präsentation von Gliomen sind äusserst variabel und in erster Linie von der Lokalisation der Tumoren und der Funktion der betroffenen Hirnareale abhängig. So werden bei Patienten mit frontaler Tumorlokalisation Veränderungen in der Persönlichkeit, häufig zuerst als depressive Verstimmung, diagnostiziert, während Patienten mit kortikaler Tumormanifestation oft einen epileptischen Anfall als Erstsymptom zeigen. Auch Lähmungserscheinungen und ein Hemisyndrom können auf ein Tumorleiden hinweisen sein. Kopfschmerzen sind ein seltenes Inauguralsymptom, dennoch sollten akut auftretende stechend-beissende und andauernde lokalisierte Kopfschmerzen an eine solche Differenzialdiagnose denken lassen, vor allem bei morgendlicher Betonung.

Moderne Bildgebung ist der effizienteste Weg zur Erhärtung der Verdachts-Diagnose. Magnetresonanztomographie (MRI) ist die Technik der ersten Wahl, dennoch wird aufgrund der einfacheren Verfügbarkeit in der Notfallsituation oft zuerst eine Computertomographie angefertigt.

## *Diagnosestellung*

Moderne MRI-Techniken mit Perfusions-, und Diffusionssequenzen, sowie Spectroscopie erlauben in erfahrenen Händen eine Verdachtsdiagnose zu untermauern. Die Spectroscopie kann insbesondere im Verlauf sehr hilfreich sein, wenn es post-therapeutische Veränderungen und Kontrastmittelanreicherungen von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden. Dennoch, ein Verdacht auf ein Gliom muss immer histologisch bestätigt werden. Nebst Klassifikation und Tumorgrad-Bestimmung erlaubt dies auch die molekulare Tumorcharakterisierung (siehe **Textbox 1**). Bei operierbaren Tumoren wird die histologische Diagnose nach der Resektion des Tumors gestellt, bei nicht resezierbaren Tumoren wird eine Biopsie unter stereotaktischer Navigation durchgeführt. Wichtig ist, dass genügend Material zur pathologischen Diagnose und für die Bestimmung der molekularen Tumormarker zur Verfügung steht. Letztere haben für die Diagnostik und das Patientenmanagement in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. In grösseren Zentren ist die Asservierung von frisch-gefrorenem Tumormaterial heute Standard, dies erlaubt auch bei wenig Tumormaterial das Gewebe molekularbiologisch zu untersuchen, und steht dann allenfalls für spätere wissenschaftliche Untersuchungen oder experimentelle Krebstherapien zur Verfügung.

## *Astrozytome und Oligodendrogliome*

Histologisch werden aufgrund der Morphologie, die möglicherweise auf einen unterschiedlichen Ursprung der malignen Zellen hinweist, Astrozytome von Oligodendrogliomen unterschieden, wobei häufig auch Mischformen diagnostiziert werden. Molekulargenetisch sind klassische Oligodendrogliome charakterisiert durch das Vorhandensein einer Translokation von Chromosom t1,19, in der Literatur meist als *Co-Deletion* oder *Loss of Heterozygosity* (LOH) 1p/19q beschrieben. Diese Tumoren haben einen langsameren, weniger aggressiven natürlichen Verlauf, und deshalb eine bessere Prognose und sprechen sowohl auf Radiotherapie als auch auf alkylierende Chemotherapie gut an. Anaplastische Gliome (Grad III) entwickeln sich häufig aus Grad II-Tumoren (maligne Transformation), während Glioblastome (Grad IV Astrozytome) sich meist schnell de novo entwickeln. Die Prognose von

sekundären Glioblastomen ist etwas besser als die von de novo Glioblastomen. Zur Unterscheidung wird heute meist das Vorliegen einer Mutation des *Isozitatdehydrogenase 1 Genes (IDH1)* herangezogen.

## **Therapie-Prinzipien**

Grundsätzlich stehen 3 Therapie-Modalitäten zur Verfügung: Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Soweit möglich, sollten Tumoren zuerst operativ so komplett wie ohne bleibende Schäden möglich reseziert werden. Hierfür stehen moderne Operations-Technologien wie Fluoreszenz-Markierung mit 5-Aminolävulinsäure (ALA), Operation im Wachzustand, funktionelles und intraoperatives MRI, elektrophysiologisches Monitoring mit Mapping und anderes mehr zur Verfügung, alles mit dem Ziel eine möglichst komplette Resektion bei maximaler Schonung des funktionellen Gewebes zu erreichen. Gliome sind jedoch unabhängig vom histologischen Grad infiltrative Tumoren, und können deshalb nicht wirklich vollständig reseziert werden. Eine alleinige Operation ist deshalb nicht kurativ, und vereinzelte Gliomzellen können in Autopsiepräparaten auch weit entfernt von der Resektionshöhle gefunden werden. Adjuvante Radiotherapie ± Chemotherapie wird je nach Tumorgrad und Histologie empfohlen. Naturgemäss können in einer solch kurzen Übersichtsarbeit hier keine allgemein-gültigen Therapierichtlinien aufgestellt werden. Für spezifische Details der Radiotherapie-Techniken, Planung, Dosis und Fraktionierung verweisen wir auf einschlägige Literatur. Dennoch sollen einige Überlegungen, Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen kurz dargelegt werden. Diese sind die Grundlage für ausführliche Diskussionen an wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenzen, eine wichtige Routine zur Therapiestrategiefestlegung bei Tumorerkrankungen.

### *Niedrig-gradige Gliome (Grad II nach WHO):*

Niedrig-gradige Gliome zeichnen sich durch ein langsames, aber kontinuierliches Wachstum aus, und sind darum oft wenig symptomatisch und werden gelegentlich als Zufallsbefund diagnostiziert. Sie treten am häufigsten bei jungen Erwachsenen auf. Radiologisch ist meist keine Kontrastmittelaufnahme nachweisbar (intakte Blut-Hirn-Schranke), und das Tumorstadium ist oft nur im Langzeitverlauf nachweisbar.

Resektable Tumoren werden in der Regel chirurgisch entfernt. Tumorgrosse (>5-6 cm) und Ausdehnung über die Mittellinie, neurologische Defizite, Alter > 40 Jahre, Kontrastmittelaufnahme, und rein astrozytäre Histologie sind prognostisch ungünstige Faktoren. Das Vorliegen von lediglich 2 oder weniger dieser Faktoren wird als prognostisch günstig gewertet. In diesen Fällen, mit mittleren Überlebenszeiten von 7-10 Jahren, kann mit einer Radio- oder Chemotherapie zugewartet werden, nicht zuletzt um Spät komplikationen der Therapie zu vermeiden. Eine randomisierte Studie der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) hat 314 Patienten mit Grad II-Gliomen randomisiert, entweder zu sofortiger Radiotherapie (30 x 1.8 Gy, 54 Gy) oder zu Beobachtung mit Bestrahlung bei substanziellem Tumorprogress. Auch wenn erwartungsgemäss das krankheitsfreie Intervall in der Radiotherapie-Gruppe kürzer war, war kein Unterschied im Gesamtüberleben nachweisbar. Rund ein Viertel der Patienten erhielt über eine Beobachtungszeit von 8 Jahren keine Radiotherapie.

Bei älteren Patienten (wobei älter in der Neuro-Onkologie bereits als 40-50 Jahre definiert wird), und dem Vorliegen anderer Risikofaktoren wird v.a. auch von amerikanischen Autoren eine frühzeitige Radiotherapie empfohlen. Eine randomisierte Phase III Studie der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) wies keinen Überlebens-Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie (Procarbazin, CCNU, Vincristine [PCV]; weitere Erklärungen s.unter Chemotherapie) nach, auch wenn dies für gewisse Subgruppen allenfalls diskutiert werden kann.

#### *Anaplastische Gliome (WHO Grad III):*

Hier müssen Astrocytome von Oligodendrogliomen und gemischten Oligoastrozytomen unterschieden werden. Radiotherapie (30-33 Fraktionen à 1.8-2 Gy) sind der Standard. Eine deutsche Studie (*Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft*, NOA-04) hat gezeigt, dass es keinen Unterschied macht, ob Patienten zuerst mit Radiotherapie und beim Progress mit Chemotherapie (PCV oder Temozolomid [TMZ]) behandelt werden, oder in umgekehrter Sequenz.

### *Anaplastische Oligodendrogliome*

Oligodendrogliome Grad III haben eine bessere Prognose und sprechen besser auf Therapie an. Während bei kleinen Tumoren eine initiale Radiotherapie angezeigt ist, kann bei grösseren Tumorumfängen eine Chemotherapie als Erstlinien-Behandlung erwogen werden.

Für anaplastische Oligodendrogliome wurde im Langzeitverlauf einer 1995 initiierten EORTC-Studie ein Überlebensvorteil mit adjuvanter Chemotherapie (PCV) nach Bestrahlung nachgewiesen, wobei die Chemotherapie auch der Bestrahlung vorangestellt werden kann (neoadjuvante Therapie, RTOG-Studie).

### *Glioblastome (WHO Grad IV)*

Eine grosse internationale EORTC Studie hat den Standard der Glioblastom-Behandlung seit 2005 neu definiert. Fraktionierte Strahlentherapie (30 x 2 Gy, 60 Gy) wird kombiniert mit gleichzeitiger täglicher Temozolomid-Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Erhaltungstherapie während 6 Fünftages-Zyklen alle 4 Wochen (TMZ/RT→TMZ). Im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie (und Chemotherapie erst bei Tumorprogression) hat diese Behandlung zu einer Reduktion des Sterberisikos um 37% beigetragen, d.h. Verlängerung des mittleren Überlebens von 12 auf 15 Monate, und des 2-Jahres-Überlebens von 10% auf 27%. Die Therapie sollte innert rund 4 Wochen nach Operation oder diagnostischer Biopsie begonnen werden.

Das mittlere Alter der Glioblastom-Patienten liegt bei über 60 Jahren (in Studienpopulationen 52-55 Jahre). Gesonderte Studien haben in den letzten Jahren die Behandlung von älteren und fragilen Patienten untersucht. Zusammenfassend lässt sich folgern, dass eine Therapie sich auch bei älteren Patienten über 70 Jahre lohnt: Bei Patienten mit dem epigenetisch inaktivierten DNS Reparaturgen für *O<sup>6</sup>-Methyl-Guanin-Methyl-Transferase (MGMT)* (siehe Textbox 1) verbessert eine alleinige Temozolomid-Chemotherapie den Allgemeinzustand, wobei für diese Patienten eine Chemotherapie (TMZ) einer Bestrahlung überlegen ist, während Patienten mit unmethyliertem *MGMT* nicht von TMZ profitieren und einer Bestrahlung zugeführt werden sollten. Laufende Studien untersuchen die Wertigkeit von kombinierter Chemo- und Strahlentherapie bei Patienten über 65 Jahren. Die weit

verbreitete nihilistische Haltung gegenüber einer Therapie bei älteren Patienten ist durch keine wissenschaftliche Erfahrung zu untermauern, und sollte lediglich für Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand oder mit schwerwiegenden neurologischen Ausfällen in Betracht gezogen werden.

### *Chemotherapie*

Bewusst haben wir in den vorgängigen Paragraphen meist nur von Chemotherapie gesprochen ohne auf Details einzugehen. Substanzen, die im Gehirn Aktivität zeigen sollen, müssen eine gewisse Lipophilie aufweisen, um die Blut-Hirnschranke<sup>1</sup> überwinden zu können. Historisch waren Nitrosoharnstoffe (Carmustin [BCNU], Lomustin [CCNU]) die ersten Substanzen mit anerkannter Wirkung bei Hirntumoren. Bis Ende der 1990er Jahre haben alle Chemotherapie-Studien immer einen Nitrosoharnstoff entweder alleine oder CCNU in Kombination mit Procarbazin und Vincristin - das sogenannte PCV-Schema - untersucht. Seit dem Jahr 2000 ist Temozolomid (Temodal<sup>®</sup>) auf dem Markt; die insgesamt gute Verträglichkeit und flexiblen Möglichkeiten der Dosierung haben seither weitgehend die älteren Medikamente aus der Erstlinientherapie verdrängt (Textbox 2).

Im Rahmen zweier Studien wurde PCV mit Temozolomid verglichen. Die Anti-Tumoraktivität zwischen der Kombinationstherapie und der Monotherapie scheint in etwa vergleichbar, bei deutlich besserer Verträglichkeit von Temozolomid. Hingegen zeigte eine Verdichtung der Temozolomid-Dosierung (kontinuierliche Verabreichung während 3 Wochen) und Verdoppelung der Dosis-Intensität keine Hinweise für eine bessere Antitumorwirksamkeit dieses sog. „*dose-dense*“ Schemas.

Die Wirksamkeit einer Monotherapie von CCNU bei Patienten, die vorgängig als Erstlinien-Therapie Temozolomid erhalten haben, wurde im Rahmen der Evaluierung neuer Moleküle aktuell bestätigt. Sowohl für Temozolomid als auch für CCNU betragen die objektiven Ansprechraten weniger als 10-15%, allerdings wird eine gewisse vorübergehende Stabilisierung des Krankheitsprogress in 30-50% der Patienten beobachtet. In der neuro-onkologischen Literatur wird darum anstelle der

---

<sup>1</sup> In Glioblastomen ist zwar die Blut-Hirn-Schranke teilweise durchlässig (→Kontrastmittel-Aufnahme), allerdings nur in der Tumormasse, jedoch nicht im infiltrativen Bereich.



Ansprechrate häufig die progressions-freie Überlebensrate nach 6 Monaten (PFS6) beschrieben.

### *Therapie im Rezidiv*

Trotz verbesserter Erstlinien-Therapie erleiden die meisten Patienten im Krankheitsverlauf ein Rezidiv. Die Behandlungsstrategie hängt davon ab, welche Therapien der Patient vorgängig bereits erhalten hat, wie lange das Therapie-freie Intervall war, ebenso wie von Grösse, Lokalisation des Rezidivs und der Anzahl neuer Läsionen. Die verschiedenen Therapie-Optionen sollten wiederum im Rahmen eines spezialisierten Tumorboards besprochen werden. In gewissen Situationen kann eine erneute Operation oder Bestrahlung indiziert sein.

Eine standardisierte Zweitlinien-Chemotherapie fehlt zur Zeit. Nebst den vorgängig besprochenen zytotoxischen Substanzen kommen gelegentlich auch Platin-Derivate oder Irinotecan zum Einsatz. Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) ist in der Schweiz und in den USA (nicht aber in der EU) zur Behandlung rezidivierter Glioblastome als Monotherapie zugelassen. Obwohl eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Bevacizumab fraglich ist, kann der palliative Effekt bei ausgewählten Patienten mit einem grossen peritumoralen Oedem beeindruckend sein, und Steroide können eingespart, bzw. abgesetzt werden (Textbox 3). Neuartige Therapie-Ansätze durch Vakzinierung (Immuntherapie) und alternierende elektrische Felder (Tumor Treatment Fields [TTF]) werden im Rahmen klinischer Studien untersucht.

### *Therapie-Überwachung*

Es kann Monate dauern bis ein objektives Ansprechen auf eine Therapie im MRI (wird in der Regel alle 2-3 Monate durchgeführt) nachgewiesen werden kann. Das Schrumpfen von Tumoren im ZNS ist ein langsamer Prozess, bedingt auch durch eine langsamere Resorption von apoptotischen und nekrotischen Tumorzellen durch das Immunsystem. Eine metabolische nuklearmedizinische Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlaubt unter Umständen eine frühzeitige Beurteilung des Therapieerfolges, allerdings müssen bei PET-Untersuchungen des Gehirns Aminosäuren als Marker eingesetzt werden, z. B. <sup>18</sup>Fluoro-ethyl Tyrosin (FET) anstelle von Fluoro-Deoxy-Glucose (FDG).

## *O*<sup>6</sup>-Methyl-Guanin-Methyl-Transferase (MGMT)

*MGMT*- Promoter-Methylierung hat sich als wichtiger prädiktiver und prognostischer Biomarker etabliert. Glioblastom-Patienten, deren *MGMT* im Tumor methyliert war, hatten ein deutlich besseres Ansprechen und längeres Überleben, wenn eine kombinierte Chemo- und Radiotherapie durchgeführt wurde. Das 2-Jahres-Überleben in dieser Gruppe und mit dieser Therapie liegt fast 50%. Bei unmethylierten Tumoren scheint die zusätzliche Chemotherapie wenig Nutzen zu bringen. Hier sind alternative Strategien (sofern im Rahmen von klinischen Studien verfügbar) angezeigt. Wegen fehlender besserer Alternativen wird z. Zt. die Chemotherapie jedoch auch bei unmethylierten Tumoren empfohlen. Bei Grad III-Tumoren identifiziert die *MGMT*-Methylierung eine prognostisch günstigere Subgruppe unabhängig von der Therapie.

### **Zusammenfassung und Ausblick:**

Es wurden in den letzten 2 Jahrzehnten wesentliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Mechanismen und der Therapie von Gliomen erzielt. Unterschiedliche Tumorentitäten können heute mit molekularen Techniken besser charakterisiert werden und erlauben gezieltere Therapien und Strategien.

Eine chirurgische Entfernung so komplett wie ohne bleibende Schäden möglich ist der erste therapeutische Schritt. Bei niedrig-gradigen Tumoren bleibt gelegentlich ein vorsichtig-zuwartender therapeutischer Ansatz angezeigt, Toxizität und potentielle Spätfolgen müssen gegen eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls abgewogen werden. Für maligne Gliome bleibt die Prognose insgesamt unbefriedigend und neue Therapieansätze sind dringend notwendig. Dennoch erlaubt molekulare Charakterisierung der Tumoren bessere individuelle prognostische Aussagen, und teilweise gezielte Behandlungsstrategien. Neue Therapieansätze, die auf die Angiogenese, den Metabolismus, das Tumorstroma oder Vakzinierung gegen spezifische Antigene setzen, befinden sich in der klinischen Entwicklung. Die grossen universitären Zentren der Schweiz tragen hier massgeblich dazu bei. Frühzeitige Zuweisung der Patienten an ein spezialisiertes Zentrum erlaubt

allenfalls, dass Patienten die Chance erhalten, an einer innovativen klinischen Studie teilzunehmen.

## Literatur:

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO.

Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, 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**(14): 2192-202.

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; **13**(7): 707-15.

Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; **13**(9): 916-26.

van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. 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*. 2012 (in press, DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229

Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2012 (in press : DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2674

## Uebersichten:

Preusser M, De Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol* 2011;70:9-21

Weller M, Stupp R, Hegi ME, Van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, Wick W, Reifenberger G. 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* 2012;14:iv100-iv108

Weller M, Stupp R, Hegi M, Wick W. Individualized targeted therapy for glioblastoma: fact or fiction? *Cancer J* 2012;18:40-44

Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, Van den Bent MJ, Wick W, Hegi ME. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Rev Neurol* 2010;6:39-51

Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol.* 2013; **15**(1): 4-27.

Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012; **13**(9): e375-82.

## Quintessenz

- 500-700 Patienten erkranken jährlich in der Schweiz an einem Gliom.
- Histologische und molekularbiologische Charakterisierung eines auf Tumorverdächtigen Befundes in der zerebralen Bildgebung ist unerlässlich.
- Moderne chirurgische Techniken gepaart mit moderner Bildgebung erlauben auch eine Resektion oder Biopsie in anatomisch-eloquenten Arealen.
- Therapie-Strategien müssen interdisziplinär besprochen und individuell auf den Patienten (Alter, Allgemeinzustand) und Tumor (Histologie, Tumorgrad, molekulares Profil) angepasst werden.
- Aktive Therapie erlaubt eine Verbesserung von Lebensqualität. Nihilismus ist kaum angezeigt.
- Kombinierte Chemo- und Radiotherapie erlaubt eine Lebensverlängerung bei Patienten mit Glioblastomen, eine adjuvante Chemotherapie ist bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen indiziert.
- Neue und gezielte Therapieansätze werden im Rahmen klinischer Studien untersucht.
- Adäquate supportive Massnahmen, ein restriktiver Einsatz von Steroiden und Antiepileptika, sowie engmaschige gemeinsame Betreuung mit dem Hausarzt sind notwendig für die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten.

**Textbox 1:** Molekulare Marker bei Gliomen (Wiederabdruck mit Erlaubnis, Stupp et al. Info Onkologie 2012, Aertzeverlag MedInfo AG, Erlenbach)

### **LOH 1p/19q**

Die Co-Deletion des kurzen Armes von Chromosom 1 (1p) und des langen Armes von Chromosom 19 (19q) ist als Ergebnis einer 1;19 Translokation identifiziert worden. Als Konsequenz wird eine Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen vermutet. Mittlerweile sind 2 Kandidatengene identifiziert worden, welche auf diesen Chromosomenarmen lokalisiert sind, und in Assoziation mit der Co-Deletion oft mutiert sind. Die funktionellen und klinischen Auswirkungen werden zur Zeit erforscht. Die 1p/19q Co-Deletion ist charakteristisch für eine Subgruppe von Oligodendrogliomen mit deutlich langsamerem klinischen Verlauf, besserer Prognose und gutem Ansprechen sowohl auf Chemo- wie auch Radiotherapie. Der Grund dieses besseren Verlaufs bleibt noch unklar und hat wahrscheinlich nichts mit dieser Translokation per se zu tun. Auffallend ist auch die hohe Korrelation zwischen der Co-Deletion von 1p/19q und Mutationen in den *IDH*-Genen.

### ***IDH*-Mutationen**

Mutationen in den *Isozitatdehydrogenase (IDH)* Genen 1 und 2 sind charakteristisch für Grad II & III-Gliome. Die Mutationen befinden sich in einem Codon und resultieren in einer neuen enzymatischen Funktion, die zu hohen Konzentrationen eines normalerweise nicht vorkommenden Metaboliten führen. Dieser „Onko-Metabolit“ inhibiert Enzyme involviert in der epigenetischen Genregulation, welches zu einem sogenannten „CpG-island methylator phenotype“ führt, kurz „CIMP“. Diese epigenetischen Veränderungen gelten als im höchsten Masse Tumor relevant. *IDH1/2*-Mutationen und der damit assoziierte CIMP sind typisch für sekundäre maligne Gliome ,d. h. Glioblastome und anaplastische Astrozytome, die sich aus vorausgehenden niedriggradigen Gliomen entwickeln. Die häufigste *IDH1* Mutation (>90%) kann bereits immunhistochemisch dargestellt werden. Hochgradige Gliome mit mutiertem *IDH1* oder *IDH2*-Gen haben eine bessere Prognose.

### ***MGMT*-Promoter-Methylierung**

Die O<sup>6</sup>-Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase ist ein ubiquitär exprimiertes DNS-Reparaturprotein, welches Alkylgruppen von der O<sup>6</sup>-Position des Guanins entfernt.

Alkylierende Chemotherapeutika wie Nitrosoharnstoffe oder Temozolomid übertragen Alkyl-Gruppen an verschiedene Stellen der DNS, u. a. auch an die O<sup>6</sup>-Position des Guanins. Bei der DNS-Replikation führt dies zu Fehlern der Basenpaarung, welche indirekt zu letalen DNS Doppelstrang-Brüchen führen können. Das MGMT-Protein repariert jedoch diese O<sup>6</sup>-Alkylierung und wird hierbei konsumiert. Eine letale Zellschädigung erfolgt somit lediglich bei fehlender oder ungenügender MGMT-Aktivität.

Bei rund 40-45% aller Glioblastome ist das *MGMT*-Gen epigenetisch verändert durch eine Methylierung der regulatorischen Genregion (Promotor), und somit ruhiggestellt. Eine Methylierung des *MGMT*-Gens ist stark mit einem Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie und verlängertem Überleben assoziiert.



## Textbox 2: Praktische Hinweise zur Chemotherapie

**Temozolomid (Temodal®):** Orales alkylierendes Zytostatikum, erhältlich in Dosierungen von 5, 20, 100, 140, 180 und 250 mg. Hauptnebenwirkungen Myelosuppression, v.a. auch Thrombozytopenie, und Übelkeit. Zwei Standard-Dosierungen:

als Monotherapie 150-200 mg/m<sup>2</sup> KOF täglich während 5 Tagen, alle 28 Tage.

Zusammen mit Radiotherapie: 75 mg/m<sup>2</sup> KOF täglich während der ganzen Bestrahlungsdauer (max. 49 Tage).

Als antiemetische Prophylaxe wird ein 5-HT<sub>3</sub>-Hemmer in niedriger Dosierung empfohlen (z.B. Ondansetron (Zofran®) 4mg or Granisetron (Kytril®) 1 mg). Bei der niedrig-dosierten Temozolomid-Gabe während der Radiotherapie kann in der Regel nach 2-3 Tagen die 5-HT<sub>3</sub> Gabe durch Metoclopramid (Primperan®, Paspertin®) ersetzt werden. Beachte auch Kopfschmerzen und Verstopfung als Nebenwirkungen der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten.

Myelosuppression entwickelt sich erst ab der 3-4. Therapiewoche, Kontrolle des Blutbildes an Tag 21 und 28. Kontinuierliche Gabe auch mit Lymphozytopenie assoziiert, Risiko opportunistischer Infekte.

**Lomustin (CEENU®)<sup>2</sup>:** Orales Zytostatikum, Kapseln à 40 mg. Individuelle Dosis muss entsprechend auf- oder abgerundet werden. Hauptnebenwirkungen Myelosuppression, Übelkeit, Lungenfibrose.

Standard-Dosierung 110-130 mg/m<sup>2</sup> KOF (für die meisten Patienten ist eine Anfangsdosis von 1 x 4 Kps (160 mg total) empfohlen, bei guter Toleranz erhöhen auf 200 mg, alle 6-8 Wochen.

Antiemetische Prophylaxe mit 5HT<sub>3</sub>-Antagonist.

---

<sup>2</sup> In der Schweiz seit Januar 2013 nicht mehr im Handel. Erhältlich über eine internationale Apotheke.

**Bevacizumab (Avastin®):** Monoklonaler Antikörper, wird intravenös verabreicht über 60-90 Minuten. Allergische Reaktionen, Hypertension, Proteinurie als wichtigste Nebenwirkungen.

Standard-Dosierung: 10 mg/kg KG alle 2 Wochen, wobei auch Daten vorliegen mit tieferer Dosierung (z.B. 5 mg/kg KG) und längeren Therapieintervallen (bis 4 Wochen). Häufig auch in Kombination mit einer zytotoxischen Substanz.

Keine Prämedikation notwendig wenn als Monotherapie verabreicht.

Legende: KOF; Körperoberfläche, KG; Körpergewicht

### **Textbox 3: Begleitmedikation und unterstützende Massnahmen**

#### *Steroide*

Verschreibung von Corticosteroiden zur Reduktion des peritumoralen Ödems ist häufig eine der ersten Massnahmen bei Hirntumorpatienten. Dexamethason (Fortecortin®) ist das Medikament der ersten Wahl. Häufig wird aus historischen Gründen eine Dosierung von 3-4 x 4mg/Tag verschrieben, wobei allerdings bei diesem Medikament mit langer Halbwertszeit auch nur eine 1-2x tägliche (z. B. morgens und mittags) Dosierung ausreicht. Wichtig ist die Dosierung im Verlauf rasch auf die minimal notwendige Menge zu reduzieren, nach Tumorreaktion brauchen die meisten Patienten keine Steroide mehr. Die frühere Praxis einer prophylaktischen Gabe von Steroiden vor Beginn der Radiotherapie ist obsolet. Bei längerfristiger Verabreichung von Steroiden sind die spezifischen Nebenwirkungen (Hyperglycämie, Myopathie, Schlaflosigkeit, Agitation und Depression, Cushing-Syndrom) zu beachten.

#### *Anti-Epileptika*

Bei vielen Patienten wird der Hirntumor als Ursache eines epileptischen Anfalls diagnostiziert. Diese Patienten sollten eine entsprechende anti-epileptische Therapie erhalten, die häufig auch nach Tumorresektion weitergeführt werden muss. Ältere Anti-Epileptika wie Phenytoin (Epanutin®) oder Carbamazepin (Tegretol®) sind in der Onkologie teilweise kontra-indiziert, wegen ihrer hepatischen Enzyminduzierung und folglich erhöhtem Metabolismus vielen Zytostatika<sup>3</sup>. Gewisse Arbeiten zeigen einen allfälligen positiven Antitumor-Effekt von Valproat (Depakine®), ansonsten werden heute meist wegen ihrer guten Verträglichkeit und raschen Dosierbarkeit neuere Substanzen wie Levetiracetam (Keppra®) und Pregabalin (Lyrica®) bevorzugt. Indikationsstellung, Ueberwachung und allfälliges Ausschleichen der antiepileptischen Therapie erfolgt vorzugsweise im Rahmen einer spezialisierten Epilepsie-Sprechstunde.

---

<sup>3</sup> Trifft allerdings für Lomustin und Temozolomid nicht zu.

Tabelle 1: Prognose von Gliomen unter moderner Therapie

Grad und Zelltyp	Mittleres Ueberleben
<u>Grad II</u>	
Astrozytom	7-10 J
Oligodendrogliom <sup>†</sup>	>10-15 J.
<u>Grad III</u>	
Anaplastisches Astrozytom	3.5 J
Anaplastisches Oligodendrogliom <sup>†</sup>	> 10 J.
<u>Grad IV</u>	
Glioblastom <i>MGMT</i>	15 Mte, 2 J. 27%
methyliert	23 Mte, 2 J: 49%
unmethyliert	13 Mte, 2 J: 12%
J; Jahre, Mte; Monate, <sup>†</sup> mit LOH 1p/19q	

## Abbildungen (siehe ppt-file):

### Abb. 1:      **IRM von Glioblastom [Grade IV]**

Legende:

40-jähriger Patient mit Visusabfall als Inaugural-Symptom

Links: T1 mit Kontrastmittelanreicherung und zentraler Nekrose. Rechts T2, mit moderatem perilesionellem Oedem

*(Repräsentative Patientenbilder (mit Einverständnis der Patienten))*

### Abb. 2:      **IRM von niedrig-gradigem Astrocytom[Grade II]**

Legende:

50-jähriger Patient (2005) mit epileptischem Anfall als Inaugural-Symptom. Bei Tumorprogress 2007, Resektion (subtotal) gefolgt von Strahlentherapie (28 x 1.8 Gy), seither beschwerdefrei, Antiepileptika graduell abgesetzt. Patient sportlich und beruflich aktiv (100%).

Links: T1 (keine Kontrastmittelanreicherung), Rechts: T2

*(Repräsentative Patientenbilder (mit Einverständnis der Patienten))*

### Abb. 3:      **Therapie-Schema des Glioblastoms**

Legende:

*TMZ; Temozolomid (Temodal®) <sup>1</sup>*

*konkomitant: während RT: 75 mg/m<sup>2</sup> tägl. (inkl. Wochenende) max. 49 Tagen, nüchtern<sup>2</sup>, p.o. 1-2 Stunden vor RT, oder vormittags an Tagen ohne RT*

*adjuvant/: 200 mg/m<sup>2</sup> (erster Zyklus 150mg/m<sup>2</sup>) taglich x 5 Tage, für 6 Zyklen*

*PcP; Pneumocystis jiroveci Pneumonie Prophylaxe empfohlen während der konkomitant kontinuierlichen TMZ Verabreichung*

*Pentamide Inhalationen 1x/Monat 300 mg od. Trimethoprim/Sulfametoxazol forte 3x/Woche*

*Alternative: Ueberwachen der absoluten Lymphozyten-Zahl, beginne Prophylaxe bei Lymphozyten <  
500/mm<sup>3</sup>, or CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup> *antiemetische Prophylaxe: während Chemoradiotherapie mit kontinuierlicher niedrigdosierter TMZ-Gabe reicht meist eine einfaches Antiemetikum, z. B. Metoclopramid od. Loperamid (5HT3 Antagonist empfohlen für die ersten 2 Tage)*

*Adjuvante TMZ Therapie: moderate emetogen. Prophylaxe mit 5HT3 Antagonist empfohlen (z. B. Ondansetron 4 mg, Granisetron 1 mg)*

<sup>2</sup> *nüchtern: Flüssigkeiten und leichter Snack gestattet*

