

Maligne Gliome

Autor: Berthold Steinke

1. Definition und Basisinformation

Als primäre Hirntumoren werden benigne und maligne Tumoren bezeichnet, die von Zellen des Gehirns oder der Meningen ausgehen, nicht dagegen primär im Gehirn manifestierte maligne Lymphome oder Metastasen. Die Inzidenz der primären Hirntumoren beträgt 7-14/10⁶/Jahr mit steigender Tendenz. Bei Erwachsenen machen dabei Gliome etwa 50%, in höherem Alter bis zu 90% aus (1,4). Die **histologische Klassifikation** ist eine wesentliche Grundlage für die Behandlung, da biologisches Verhalten und Malignität der verschiedenen histologischen Entitäten sich deutlich unterscheiden.

Nach der WHO-Klassifikation werden die Hirntumoren unterteilt nach ihren jeweiligen Ursprungszellen, somit die Gliome in Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischtumoren. Darüber hinaus wird der histologische Malignitätsgrad berücksichtigt (29), wobei „low-grade“- (Malignitätsgrad I und II) von „high-grade“-Tumoren (Malignitätsgrad III und IV) zu unterscheiden sind. Daraus ergibt sich für die in diesem Kapitel berücksichtigten Gliome des Malignitätsgrades III und IV folgende Einteilung:

Gliatumoren	WHO-Klassifikation	Malignitätsgrad	
		III	IV
Astrozytäre Tumoren	Anaplastisches Astrozytom	+	
	Glioblastoma multiforme		+
Oligodendrogliome	Anaplastisches Oligodendrogliom	+	
Mischgliome	Anaplastisches Oligoastrozytom	+	

Oligodendrogliome und Mischgliome sind seltener als die astrozytären Tumoren, die etwa 75% aller malignen Gliome ausmachen. Oligodendrogliome haben eine bessere Prognose als Mischtumoren und Astrozytome, das Glioblastom ist der prognostisch ungünstigste Tumor (1). Neben der histologischen Zuordnung sind Lebensalter und Allgemeinzustand des Patienten weitere wichtige prognostische Parameter, die auch bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden müssen. Junge Patienten in gutem Allgemeinzustand weisen eine günstige Prognose auf mit Überlebenszeiten bis zu über 50 Monaten bei günstiger Histologie, Patienten über 50 Jahre in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofski-Index unter 70) mit Glioblastom überleben im Median nur 5-6 Monate (1,17).

Die folgenden Therapieleitlinien gelten nur für die „high-grade“-Gliome, nicht für Gliome mit niedriger Malignität (WHO Grad II), ebenso nicht für andere Hirntumoren hoher Malignität (z.B. Medulloblastome (s. 16). Die seltenen malignen Ependymome

(23) und malignen Plexuspapillome können mangels spezifischer Studien gleichartig behandelt werden.

2. Symptomatik

Am häufigsten sind neu auftretende fokale oder generalisierte Krampfanfälle, neurologische Ausfälle und Kopfschmerzen.

3. Diagnostik

Die initiale Symptomatik führt in der Regel zu einer CT- oder MRT-Untersuchung, durch die die Diagnose eines primären Hirntumors weitgehend gesichert werden kann. Die endgültige histologische Diagnose wird durch stereotaktische Biopsie oder am Operationspräparat gestellt; die Wahl des Verfahrens erfolgt in Absprache zwischen Neurochirurgen, Neurologen und Neuroradiologen (27). Eine Liquordiagnostik ist nur bei differentialdiagnostischen Problemen oder auffälliger klinischer Symptomatik erforderlich, eine menigeale Aussaat ungewöhnlich und am ehesten bei Oligodendrogliomen zu beobachten (28). Metastasen außerhalb des ZNS sind selten. Ein weiteres Staging ist deshalb nicht notwendig.

4. Therapie

Viele therapeutische Fragen sind nicht oder nur in älteren Studien beantwortet, die alte histologische Klassifikationen sowie alte Operations- und Bestrahlungstechniken verwenden und deren Ergebnisse nicht uneingeschränkt übernommen werden können. Um das therapeutische Vorgehen verbessern zu können, sollten Patienten deshalb wenn möglich im Rahmen von Studien behandelt werden (1,24). Außerhalb von Studien können folgende Richtlinien der Therapie zugrunde gelegt werden:

- **Dexamethason:** Primär wird wegen des den Tumor umgebenden Hirnödems immer eine Dexamethasonbehandlung eingeleitet. Sie kann später in Abhängigkeit von den Ergebnissen der weiteren Therapie reduziert werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines primär zerebralen Non-Hodgkin-Lymphoms sollte die Dexamethasontherapie wegen des raschen Ansprechens bis zur histologischen Sicherung zurückgestellt werden (27).
- **Operation:** Eine operative Entfernung zumindest eines Großteils des Tumors gilt als Standard (1,4,27), da in vielen Studien eine Abhängigkeit der rezidivfreien Überlebenszeit vom Ausmaß der Tumorreduktion nachgewiesen werden konnte. Aufgrund des infiltrativen Wachstums ist eine operative Entfernung des Tumors im Gesunden nie möglich. Immer müssen das Ausmaß der durch die Operation entstehenden Belastung für den Patienten und die möglicherweise auftretenden Funktionseinbußen gegen die Chance einer symptomatischen Besserung und einer Verlängerung der Überlebenszeit abgewogen werden (27).
- **Strahlentherapie:** Eine postoperative Strahlenbehandlung ist, unabhängig vom Ausmaß der Resektion, ebenfalls Standard (1,4,27). Dabei wird das Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm mit 60 Gy bestrahlt. Die Indikation stützt sich auf zwei große, ältere Studien (18,26), die einen positiven Effekt höherer Strahlendosen nachweisen konnten mit einer Verlängerung der Überlebenszeit um etwa 4-5 Monate. Neuere Daten liegen nicht vor. In Einzelfällen (ungünstige Lokalisation des Tumors) ist eine primäre externe oder interstitielle Strahlentherapie gerechtfertigt (15).
- **Chemotherapie:** Der optimale Einsatz der Chemotherapie ist nach wie vor umstritten (1). Sie ist allgemein akzeptiert zur Behandlung des Rezidivs nach

vorangegangener Operation und Strahlentherapie (1,4,27). Weithin kontrovers ist dagegen ihr Einsatz als adjuvante Behandlung unmittelbar im Anschluß oder beginnend mit der Radiotherapie. Dabei sprechen Metaanalysen (8,10) und eine neue, randomisierte Studie (22) für die adjuvante Therapie. Darüberhinaus wird in laufenden Studien auch der Einsatz der Chemotherapie anstelle der Radiotherapie geprüft (9,28).

Das Ergebnis der Chemotherapie wird wesentlich durch die histologische Zuordnung bestimmt. Oligodendrogliome und Mischtumoren sind eher chemotherapie-sensibel, besonders, wenn sie eine Deletion im Bereich der Chromosomen 1 und 10 aufweisen, was bei etwa 75% der Tumoren beobachtet wird (4). Die Astrozytome und Glioblastome sprechen wesentlich weniger gut auf eine Chemotherapie an (1). Daraus ergeben sich für die histologischen Gruppen im Einzelnen folgende Empfehlungen:

- bei Patienten mit Oligodendrogliomen und Mischtumoren können durch eine adjuvante Chemotherapie nach Operation und Bestrahlung sehr gute Ergebnisse erzielt werden mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% (28) und einem medianen progressionsfreien Überleben von bis zu 78 Monaten (13). Dabei kann nach mehreren Phase II-Studien das PCV-Schema (CCNU 110 mg/m² po Tag 1, Procarbazin 60 mg/m² po Tag 8-21, Vincristin 1,4 mg/m² iv Tag 8 und 29) als Standard gelten (1,4). Die o.g. Metaanalysen ermitteln eine Verlängerung des medianen Überlebens von 6-18 Monaten. Auch wenn randomisierte Studien fehlen, kann deshalb dieses Vorgehen empfohlen werden (**Empfehlungsgrad B**, 13,27). Randomisierte Studien zum Stellenwert der Chemo- und Strahlentherapie und ihrer optimalen zeitlichen Abfolge laufen, die Ergebnisse sind in Kürze zu erwarten (24,28).
- bei Patienten mit astrozytären Tumoren sprechen die Metaanalysen (8,10) für eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2-3 Monate durch Chemotherapie nach Operation und Strahlentherapie. Der Vorteil war besonders bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand nachweisbar. Eine Polychemotherapie inklusive des PCV-Schemas (19) war nicht besser als eine Monotherapie mit BCNU oder ACNU. Nach einer aktuellen randomisierten EORTC-Studie (22) ist bei Glioblastomen eine ähnliche Verbesserung auch durch die Gabe von Temozolomid während (75 mg/m² täglich) und nach der Bestrahlung (150-200 mg/m² tägl. Tag 1-5 alle 28 Tage für 6 Zyklen) möglich, hier konnte die mediane Überlebenszeit durch die Chemotherapie von 12 auf 15 Monate hochsignifikant gesteigert werden. Dies in allen Altersgruppen und bei guter Verträglichkeit, nur bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand war die adjuvante Chemotherapie nicht sicher wirksam. Eine kleinere Studie (2) speziell bei älteren Patienten kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Deshalb kann die Behandlung von Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Temozolomid-Therapie entsprechend dem o.g. Schema nach der Operation und beginnend mit der Bestrahlung als Standard empfohlen werden (**Empfehlungsgrad A**, 2,22). Bei schlechtem Allgemeinzustand muß über die Chemotherapie individuell entschieden werden (1,9).

Rezidivtherapie: Die Behandlung bei Rezidiven muß den Zustand des Patienten, bestehende neurologische Ausfälle sowie die verbleibende Prognose berücksichtigen und ist individuell auszurichten. Bei angemessenem Einsatz wird die Lebensqualität verbessert bei nur geringem Einfluss auf die Überlebenszeit (11). Operation,

Strahlentherapie und Chemotherapie sind in den Ergebnissen in etwa gleichwertig (20). Kleine, günstig gelegene Rezidive können reoperiert werden. In diesem Falle ist eine Überlegenheit für die gleichzeitige Implantation von mit Chemotherapeutika angereicherten Polymeren (Wafers) gegenüber der alleinigen Operation gesichert (3). Bei Tumoren unter 5 cm kann auch eine stereotaktische Bestrahlung erwogen werden (15). Chemotherapeutisch ist Temozolomid als Monosubstanz bei allen histologischen Subgruppen wirksam. Für Oligodendrogliome und Oligoastrozytome konnte eine Ansprechrate von 43,8% und ein mittleres Überleben von 10 Monaten nach Vorbehandlung mit dem PCV-Protokoll gefunden werden (7), bei Patienten, die initial nur operiert und bestrahlt worden waren, lag die Ansprechrate auf Temozolomid als erste Rezidivtherapie sogar bei 53% (25). Für Patienten mit Glioblastoma multiforme wurde in randomisierten Studien ein signifikanter Vorteil bezüglich rezidivfreiem Überleben (Mittel 12 vs. 8 Wochen, 30) sowie bezüglich Lebensqualität (21) für die Therapie mit Temozolomid versus einer Behandlung mit Procarbazin nachgewiesen, andere Studien bestätigen diese Ergebnisse (6). Die Temozolomid-Therapie stellt somit einen Standard für die Chemo-therapie rezidivierter Gliome dar (**Empfehlungsgrad A**, 6,21,30), sofern sie nicht bereits als adjuvante Behandlung eingesetzt wurde. Darüberhinaus sind bei Oligodendrogliomen auch Paclitaxel (5) und Cis-Platin (20) als Monosubstanzen wirksam, bei astrozytären Tumoren kann das PCV-Protokoll in einem geringen Prozentsatz (11% beim Glioblastom, 14) noch zu einem Ansprechen führen. Günstige Ergebnisse werden auch für liposomales Doxorubicin berichtet (12). Wichtig ist immer die symptomatische Therapie.

5. Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt individuell und symptomorientiert. Als Grundlage für Folgeuntersuchungen ist eine CT- und/oder Kernspinnuntersuchung nach Abschluß der Therapie durch.

6. Literatur

1. Brandes AA (ed.): The second international conference on future trends in the treatment of brain tumors. Sem Oncol 30 (2003) Suppl 19
2. Brandes AA, Vastola F, Basso U et al.: A prospective study on glioblastoma in the elderly. Cancer 97 (2003) 657-662
3. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet 345 (1995) 1008-1012
4. Buckner JC (ed): Brain tumors. Sem Oncol 31 (2004) 593-713
5. Chamberlain MC, Kormanik PA: Salvage chemotherapy with paclitaxel for recurrent oligodendrogliomas. J Clin Oncol 15 (1997) 3427-3432
6. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K et al.: Temozolomide in the treatment of recurrent malignant gliomas. Cancer 100 (2004) 605-611
7. Chinot OL, Honore S, Dufour h et al.: Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol 19 (2001) 2449-2455
8. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS et al.: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 71 (1993) 2585-2597

9. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q et al.: Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 97 (2003) 2262-2266
10. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 359 (2002) 1011-1018
11. Hau P, Baumgart U, Pfeifer K et al.: Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? *Cancer* 98 (2003) 2678-2686
12. Hau P, Fabel K, Baumgart U et al.: Pegylated liposomal doxorubicin – efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer* 100 (2004) 1199-1207
13. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D et al.: Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Biol Phys* 59 (2004) 509-514
14. Kapelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ et al.: PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 56 (2001) 118-120
15. Kortmann RD, Becker G, Köhl J et al.: Strahlentherapie bei malignen Gliomen. *Onkologie* 4 (1998) 608-617
16. Kortmann RD, Bogdahn U, Westphal M et al.: Medulloblastome im Erwachsenenalter. *Onkologie* 9 (2003) 710-720
17. Laws ER, Parney IF, Huang W et al.: Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 99 (2003) 467-473
18. Medical Research Council Brain Tumor Working Party: A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 64 (1991) 769-774
19. Medical Research Council Brain Tumor Working Party: Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 509-518
20. Nieder C, Grosu AL, Molls M: A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 26 (2000) 397-409
21. Osoba D, Brada M, Yung et al.: Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1481-1491
22. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (2005) 987-996
23. Tonn JC, Goetz C, Grabenbauer GG et al.: Ependymome. *Onkologie* 9 (2003) 721-728
24. Van den Bent MJ, Stupp R, Brandes AA et al.: Current and future trials of the EORTC Brain Tumor Group. *Onkologie* 27 (2004) 246-250
25. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al.: Phase II study of first line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2525-2528
26. Walker MD, Strike TA, Sheline SE: An analysis of dose-effect relationship of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5 (1979) 1725-1731
27. Weller M: Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. Deutsche Krebsgesellschaft. W.Zuckschwerdt Verlag, München, 2004

28. Weller M, von Deimling A, Ernemann U et al.: Oligodendrogliome. Diagnostik und Therapie. Onkologe 9 (2003) 729-728
29. Wiestler OD, Schmidt MC: Neuropathologie maligner Gliome. Onkologe 4 (1998) 580-588
30. Yung WKA, Albright RE, Olson J et al.: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Brit J Cancer 83 (2000) 588-593

7. Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Berthold Steinke (Korr.)
Kreiskrankenhaus Rottweil
Medizinische Klinik
Krankenhausstr. 30
78628 Rottweil
Tel: 07 41 / 4 76 - 3 10
Fax 07 41/ 4 76-3 67
b.steinke@gesundheitszentren.de

8. Laufende Studien zur Therapie von malignen Gliomen

1. NOA-04-Studie: Randomisierte Phase-III-Studie der sequentiellen Radiochemotherapie oligoastrozytärer Tumoren des WHO-Grads III mit PCV oder Temozolomid.
Einschlusskriterien: Patienten ab 18 Jahren mit histologisch gesichertem anaplastischem Oligodendrogliom, Oligoastrozytom oder Astrozytom jeweils WHO Grad III.
Rekrutierungsende: nicht festgelegt.
Ansprechpartner: Prof. Dr. M. Weller, Neurologische Universitätsklinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen. Tel. 07071-2986529, Fax 07071-295260, e-mail: michael.weller@uni-tuebingen.de