

Die adjuvante Therapie hirneigener Tumoren

Marion Rapp, Marcel Kamp, Michael Sabel

Zusammenfassung

Auch nach einer aggressiven operativen Resektion ist eine adjuvante Therapie bei anaplastischen Gliomen (WHO-Grad III) und Glioblastomen (WHO-Grad IV) notwendig. Die Standardtherapie nach der Erstdiagnose eines Glioblastoms ist eine kombinierte Radiochemotherapie mit nachfolgender intermittierender Chemotherapie. Bei Patienten > 65 Jahre mit positiv methyliertem MGMT-Status ist eine alleinige (intensivierte?) Chemotherapie mit Temozolomid möglich. Die Therapie anaplastischer Grad-III-Gliome ist abhängig von der neuropathologischen Diagnose des Subtypus. Bei anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen konnte ein eindrucksvoller Überlebensvorteil nach sequentieller Radiochemotherapie

nachgewiesen werden. Für anaplastische Astrozytome mit IDH1-Wildtyp gilt die aktuelle Empfehlung, hier ähnlich den Glioblastomen zu therapieren. Bei diffusen Grad-II-Gliomen wird die Anwendung der adjuvanten Therapie weiter diskutiert – bislang ohne Konsens. In Abhängigkeit von Risikofaktoren, die einen aggressiveren Verlauf zu identifizieren versuchen, werden individuell Strahlen- und Chemotherapie mit dem Patienten besprochen.

Unabhängig von der Diagnose ist eine regelmäßige MRT-Kontrolle essenziell, um den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen evaluieren zu können.

Schlüsselwörter: Glioblastom, anaplastisches/diffuses Gliom, MGMT, Strahlentherapie, Chemotherapie

Aufgrund des infiltrativen Wachstums ist bei Gliomen vom WHO-Grad II–IV eine komplette Resektion nicht möglich. Daher ergibt sich die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie der verbliebenen Tumoranteile. Hierzu stehen als adjuvante Verfahren Strahlentherapie und Chemotherapie (im Wesentlichen mit Alkylanzien) zur Verfügung. Die Therapieempfehlungen sind abhängig von der neuropathologischen Diagnose, dem molekularen Subtyp des Tumors sowie dem Alter und dem klinischen Zustand des Patienten.

Die adjuvante Therapie des Glioblastoms (WHO-Grad IV)

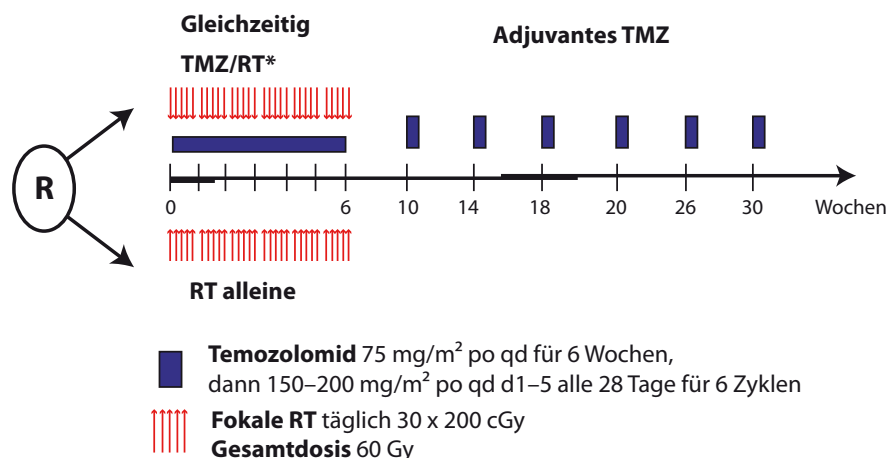
Der aktuelle Goldstandard in der primären Therapie des Glioblastoms wurde 2006 von R. Stupp et al. definiert. In einer multizentrischen EORTC-Studie wiesen sie einen Überlebensvorteil durch die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid (TMZ) mit anschließender TMZ-Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie nach [1]. Nach der operativen Resektion wird eine etwa sechswöchige kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, an die sich nochmals

sechs Zyklen TMZ anschließen (Abb. 1). MRT-Kontrollen (72 Stunden postoperativ, sechs Wochen nach Abschluss der Radiatio, dann alle drei Monate) überwachen das Therapieansprechen. Als wichtiger prädiktiver Marker für dieses Ansprechen konnte die Methylierung des Promotors des Gens für die O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) identifiziert werden [2]. MGMT ist ein Reparaturenzym, das durch Alkylanzien ausgelöste DNA-Schäden reparieren kann. Durch die Methylierung des Promotors wird die Synthese des Reparaturenzyms ausgeschaltet, sodass es zu einem besseren Therapieansprechen bei alkylierender Chemotherapie kommt.

Eine besondere Stellung nach Erstdiagnose eines Glioblastoms nehmen ältere Patienten ein. So konnte eine Studie nachweisen, dass bei Patienten > 65 Jahren mit positivem MGMT-Methylierungsstatus eine alleinige TMZ-Therapie einer Strahlentherapie nicht unterlegen ist, während bei Patienten ohne MGMT-Methylierung nicht auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann (Abb. 2, [3]). Allerdings sind die Gesamtüberlebenszeiten in dieser Studie dramatisch schlechter als in der Stupp-Studie.

Die adjuvante Therapie anaplastischer Gliome (WHO-Grad III)

Anaplastische Gliome werden neuropathologisch weiter unterteilt in Oligodendrogliome und Astrozytome [4]. Für erstere konnte ein besseres Therapieansprechen und ein längeres media-



* PCP-Prophylaxe für Patienten während der gleichzeitigen Radio-/TMZ-Therapie

Abb. 1: Therapieschemata der EORTC-Studie: Strahlentherapie verglichen mit gleichzeitiger Radiochemotherapie und nachfolgenden sechs intermittierenden Temozolomid-Zyklen – der aktuelle Goldstandard nach Diagnose eines Glioblastoms. Nach [1].

nes Überleben nachgewiesen werden [5]. 2009 zeigte eine multizentrische Studie, dass Strahlentherapie verglichen mit einer Chemotherapie mit TMZ oder PCV (Procarbazin, Carmustin, Vincristin) in der Primärtherapie anaplastischer Gliome gleichwertig ist [6], was eine individuelle Therapieplanung ermöglichte. Aktuelle Studien unterstreichen allerdings die Sonderstellung der oligodendroglial differenzierten Tumoren. Die Mehrzahl dieser Tumoren weist einen „Loss of Heterozygosity“ der Chromosomen-Abschnitte 1p/19q auf, was mit einer besonders günstigen Prognose verbunden ist.

Eine Langzeit-Überlebensanalyse mit über zwölf Jahren Beobachtungszeit bestätigte nicht nur das bessere Therapieansprechen von Patienten mit oligodendroglialen Tumoren, sondern zeigte einen signifikanten Benefit dieser Patienten

ten nach PCV-Chemotherapie mit nachfolgender Strahlentherapie verglichen mit alleiniger Strahlentherapie (Abb. 3, [5]). Die Ergebnisse dieser Studie legen demnach eine sequenzielle Chemoradiotherapie als Primärtherapie bei Patienten mit anaplastischen oligodendroglial differenzierten Tumoren nahe.

Als weiterer wichtiger molekularer Marker konnte der Mutationsstatus des Gens für die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH1) identifiziert werden [7], der vor allem bei anaplastischen Gliomen und Glioblastomen nachgewiesen wurde, die sich aus diffusen Gliomen entwickelt haben. Tumoren mit dieser Mutation zeigen unabhängig von der Therapie eine bessere Prognose. Andererseits konnte eine Untergruppe von anaplastischen Astrozytomen identifiziert werden, die einen Glioblastom-ähnlichen klinischen Verlauf zeigen und daher wie die Glioblastome bereits in der Primärtherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden sollten (Abb. 4).

blastome bereits in der Primärtherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden sollten (Abb. 4).

Die adjuvante Therapie der diffusen Gliome (WHO II)

Die adjuvante Therapie bei langsam wachsenden, diffusen Gliomen wird weiterhin kontrovers diskutiert. Aufgrund der sicheren malignen Transformation der WHO-Grad-II-Tumoren zu den WHO-Graden III/IV besteht Konsens über die Notwendigkeit, den Transformationszeitpunkt frühestmöglich zu identifizieren [8]. Hierzu werden nach Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Tumorklassifikation sowie Darstellung in der MRT- und PET-Diagnostik „High-risk“-Patienten identifiziert, die frühzeitig mittels Radio- bzw. Chemotherapie behandelt werden sollten [9]. Die Anwendung einer adjuvanten Therapie wird bei dieser Diagnose in Abhängigkeit von den Risikofaktoren individuell mit dem Patienten besprochen und geplant.

Bei allen Patienten ist eine regelmäßige MRT-Kontrolle absolut notwendig, um den Krankheitsverlauf engmaschig beurteilen zu können.

Summary

Adjuvant therapy of brain tumors

Even after aggressive surgical resection of anaplastic gliomas (WHO grade III) and glioblastomas (WHO grade IV) adjuvant therapy is imperative. After initial diagnosis of glioblastoma a combination of radio- and chemotherapy with subsequent intermittent chemo-

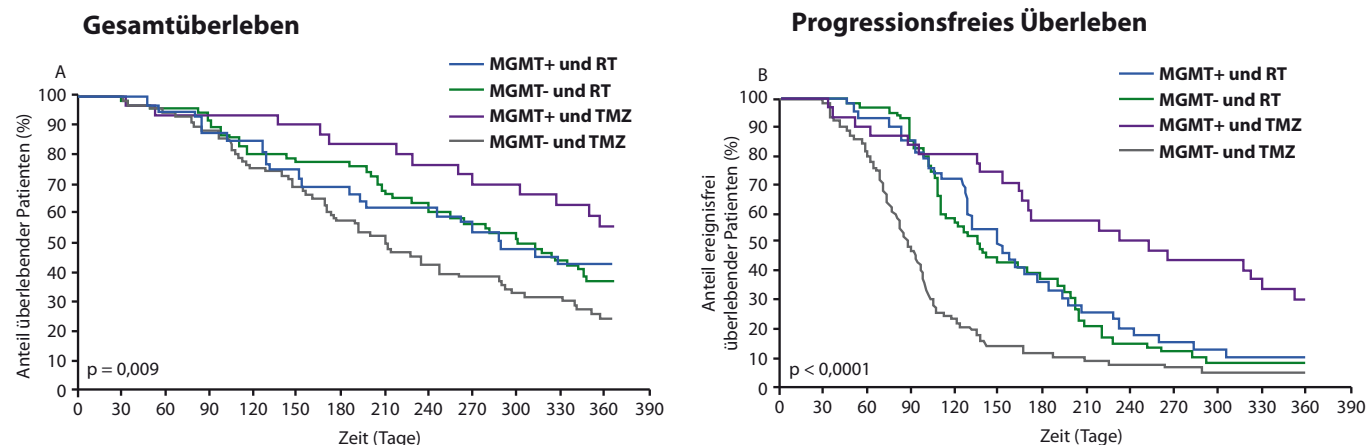


Abb. 2: Ergebnisse der NOA-08-Studie: Deutlicher Überlebensvorteil bei älteren Glioblastom-Patienten mit nachgewiesener positiver MGMT-Promotormethylierung. RT: Radiotherapie. Nach [3].

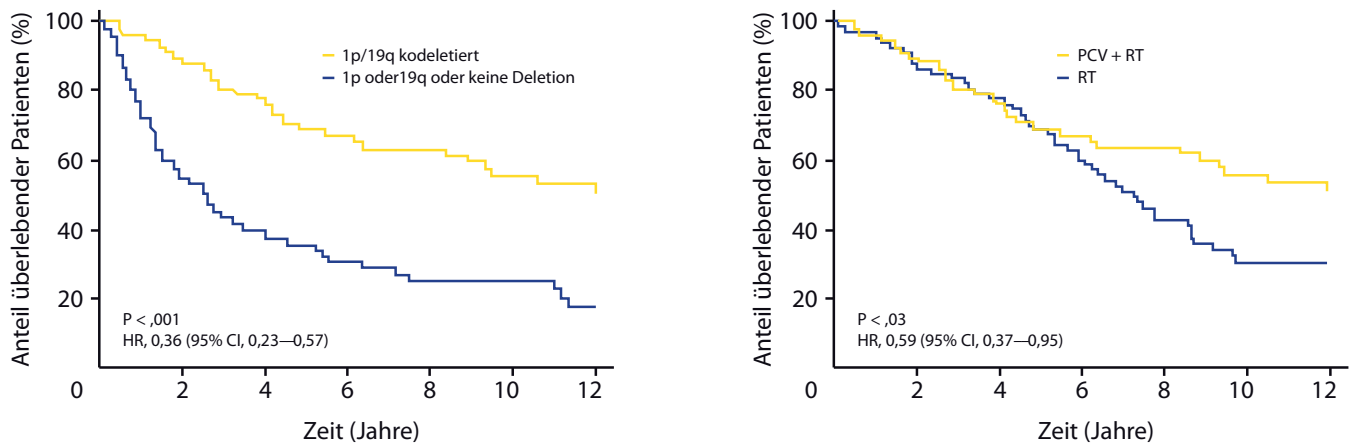


Abb. 3: Langzeitergebnisse der RTOG 9402-Studie, die einen Überlebensvorteil bei anaplastischen oligodendroglialen Tumoren durch nachfolgende Radio-/PCV-Chemotherapie aufzeigt. Nach [5].

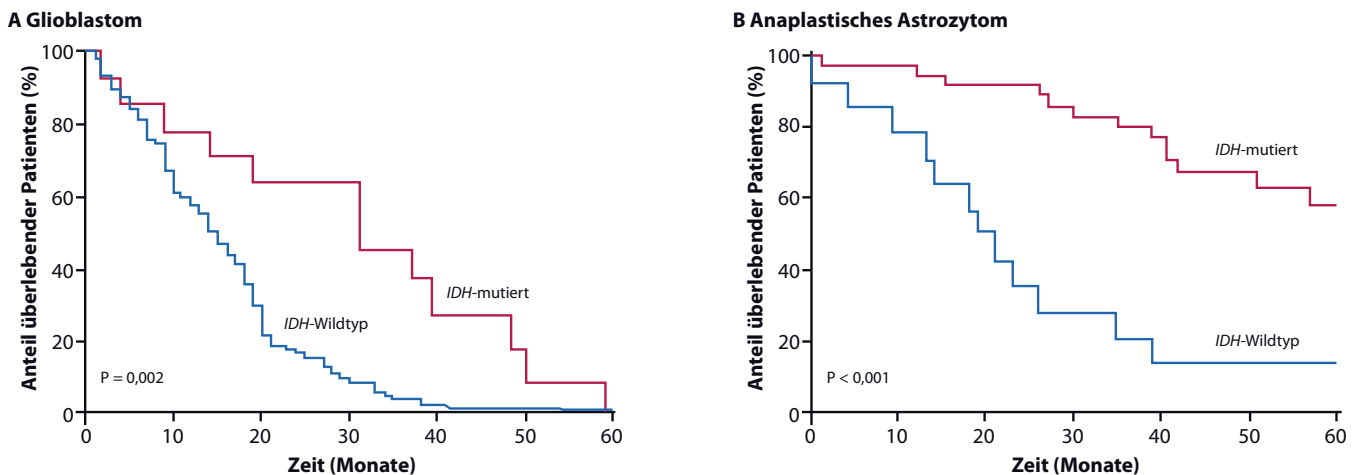


Abb. 4: In dieser wegweisenden Studie konnte die Bedeutung des IDH-Mutationsstatus als prognostischer Marker bei Glioblastomen (links) wie auch bei anaplastischen Astrozytomen (rechts) nachgewiesen werden. Nach [7].

therapy is standard. Patients > 65 years with a positive methylation status of the promoter of the MGMT gene can be treated by (intensified?) temozolomide chemotherapy alone. The treatment of anaplastic grade III gliomas depends on the neuropathological diagnosis of the subtype. For anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas an impressive overall survival benefit after sequential radiochemotherapy could be shown. For anaplastic astrocytomas with IDH1 wildtype the current recommendation is to treat them as in a similar manner as glioblastomas are treated. In diffuse grade II gliomas discussion of adjuvant treatment continues – so far without a consensus. Depending on risk factors which may identify a more aggressive course radio- and chemotherapy are discussed with the patient on an individual basis. Irrespective of the ex-

act diagnosis regular MRI controls are essential in order to be able to evaluate the course of the disease and the response to therapy.

Keywords: glioblastoma, anaplastic/diffuse glioma, MGMT, radiotherapy, chemotherapy

Literatur

1. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
2. Hegi ME et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
3. Wick W 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.
4. Capper D et al. Classification of gliomas. *Current progress and perspectives. Nervenarzt* 2015; 86: 672, 674-6, 678-80.
5. Cairncross G et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337-43.
6. Wick W et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with pro-

carbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5874-80.

7. Yan H et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New Engl J Med* 2009; 360: 765-73.

8. Pignatti F et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076-84.

9. Rapp M et al. Clinical value of O-(2-[(18F)-fluoroethyl]-L-tyrosine positron emission tomography in patients with low-grade glioma. *Neurosurg Focus* 2013; 34: E3.



Dr. Marion Rapp, Oberärztin Neurochirurgische Klinik, Arbeitsgruppe Neuroonkologie Psychoonkologin (WPO)
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211/8107458
Fax: 0211/81-17674
marion.rapp@med.uni-duesseldorf.de