

# Die Behandlung bösartiger Hirntumore: Was ist wichtig und was ist neu? Ein Überblick für Patientinnen und Patienten

Dr. F. Staub-Bartelt für das Team der  
Neuroonkologischen Neurochirurgie  
Neurochirurgische Klinik  
Universitätsklinikum Düsseldorf



Prof. Dr. M. Sabel  
Leitender Oberarzt  
Leiter Neuroonkologie



Dr. J. Steinmann  
Fachärztin



Prof. Dr. M. Rapp  
Oberärztin  
Kordinatorin Neuroonkologisches Zentrum



Dr. F. Staub-Bartelt  
Fachärztin



Ambulanzteam  
Studienassistentinnen  
spezialisierte  
onkologische  
Pflegebegleitung  
Psychoonkologie

→ ca 450 Hirntumoroperationen / Jahr  
→ ca. 70 Patientinnen & Patienten ambulant / Woche



- 
- I Einführung & Grundlagen
  - II Therapiemöglichkeiten von hirneigenen Tumoren und Hirnmetastasen
  - III Der Weg zur gemeinsamen Therapieentscheidung

---

# I Einführung & Grundlagen

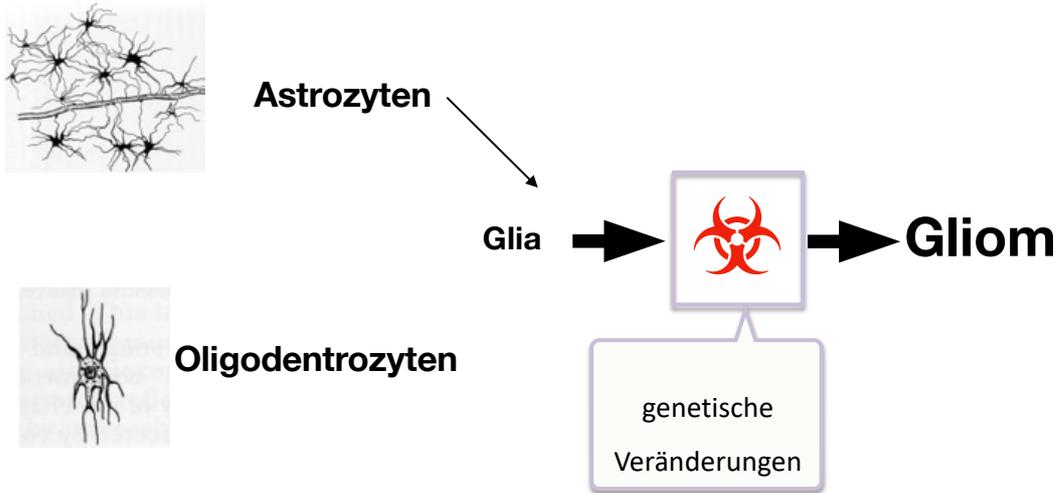
Diffuse Gliome vom Erwachsenentyp, WHO 2021, 5. Edition



Astrozytome mit IDH Mutation (Grad 2-4, Histologie und CDKN2A/B)  
Oligodendrogliome = IDH Mutation und 1p/19q Ko-Deletion  
Glioblastom = Astrozytome ohne IDH Mutation, „Wildtyp“

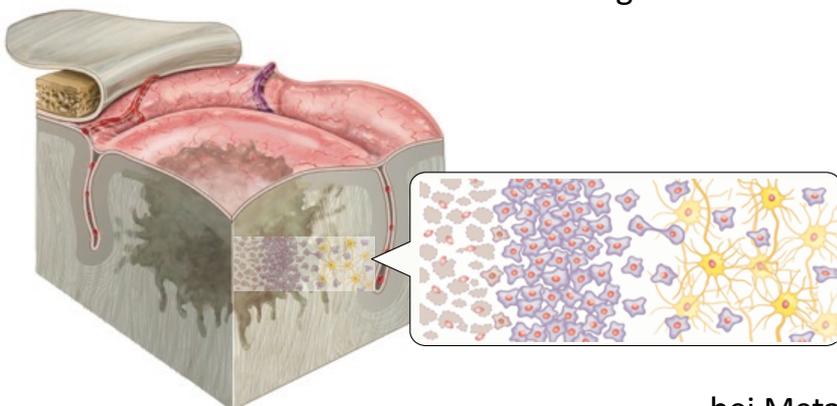
→ wichtig IDH Mutation  
→ 1p/19q Definition Oligodendrogliom

# I Einführung & Grundlagen



# I Einführung & Grundlagen

aktives Eindringen der Gliom Zellen tief in die Umgebung!



bei Metastasen viel begrenzter

## II Therapie

---

- operative Therapie
- nicht-operative Therapie
  - Strahlentherapie
  - Chemotherapie
  - andere/zusätzliche Therapieformen

## II Therapie

---

### → Metastasen

- entweder primäre nicht-operative Therapie im Sinne einer lokalen Strahlentherapie und Systemtherapie des Primarius
- oder operative Therapie mit adjuvanter (sich an die Operation anschließenden) o.g. Therapien
- prinzipiell abhängig von
  - Wunsch des Patienten
  - Anzahl & Größe
  - Symptomatik
  - Lokalisation

## II Therapie

---

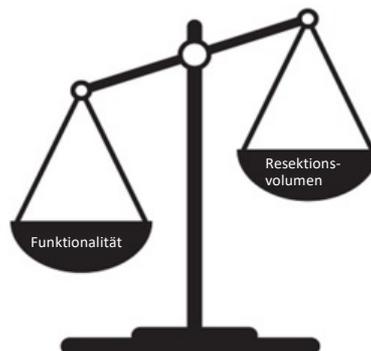
→ hirneigene Tumore

- prinzipiell abhängig von
  - Wunsch des Patienten
  - Lokalisation
- operative Therapie mit/ohne adjuvanter Therapie
- oder primäre nicht-operative Therapie im Sinne einer lokalen Strahlentherapie und Systemtherapie (diffuses Mittelliniengliom, H3 K27M-mutiert)

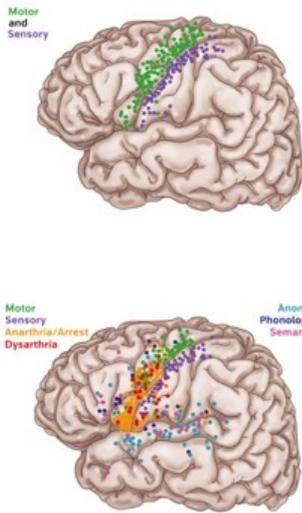
## II Therapie - operativ

---

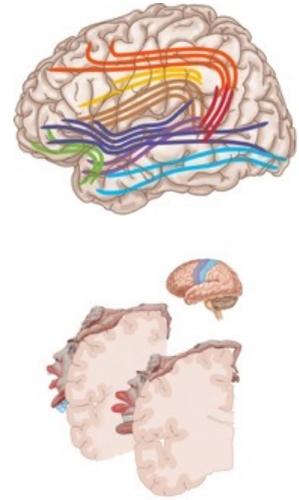
- Metastasen in der Regel gut abgrenzt und vollständig zu reseziieren
- hirneigene Tumore infiltrierend wachsend → erschwerte Operationsbedingungen, denn



## II Therapie - operativ

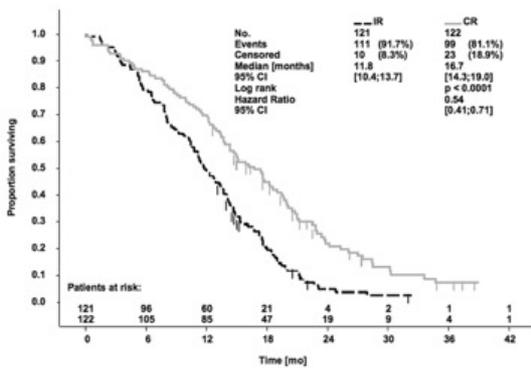


© The Human Connectome Project



## II Therapie - operativ

### Evidenz für Resektion !



Stummer et al., Neurosurgery 2008

Aykan, V.; Zsasko, A.; Yim, M.; Ughrader...	2021	Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma	J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg
Francis, P.; Debn, D.; Czaplan, D.; Noller...	2021	Surgery for IDH1G wild-type glioma involving the corpus callosum	Acta Neurochir (Wien)
McLennan, A. M.; Henry-Jumper, S.; Marshad...	2020	Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor...	JAMA Oncol
Gillock, D.	2020	Extent of resection is important across glioblastoma molecular subtypes	Nat Rev Clin Oncol
Kamp, M. A.; Dibou-Adji, M.; Cornelius, J...	2019	Is it all a matter of size? Impact of resection on survival in cerebral tumors	Neurosurg Rev
Sonnen, Rasmus W.; Pedersen, Christian...	2019	Comparison of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein for intraoperative tumor visualization...	Journal of Neurosurgery
Kamp, M. A.; Krauss-Motta, Z.; Munoz-Berdel...	2018	Various shades of red-a systematic analysis of qualitative estimation of ALA-derived fluorescence in neu...	Neurosurg Rev
Weller, M.; van den Bent, M.; Tom, J. C.; Shp...	2017	European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult ast...	Lancet Oncol
Nahmen, M.; Alshamirani, J.; De Leo, E...	2017	The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with gl...	J Neurosurg
Lee, T.; Bang, S.; Kang, M.; Hase, M.; Oh...	2017	Open-Clipping Tumor Bed Cysts as a Component of Modern Treatment for High-Grade Glioma	World Neurosurg
Breen, T. J.; Brennan, M. C.; Li, M.; Church...	2016	Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and...	JAMA Oncol
Greth, F. W.; Thun, N.; Simon, M.; Westhal...	2013	Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiothe...	Ann Oncol
Stummer, W.; Kamp, M. A.	2009	The importance of surgical resection in malignant glioma	Curr Opin Neurol
Stummer, W.; Houles, M. J.; Meinel, T.; Rich...	2008	Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for...	Neurosurgery
Sanal, N.; Berger, M. S.	2008	Glioma extent of resection and its impact on patient outcome	Neurosurgery
Berger, M. S.; Hadjipanayis, C. G.	2007	Surgery of intrinsic cerebral tumors	Neurosurgery
Quilley, G.; Pechman, U.; Cadden, C.; Schne...	2004	Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery	Neurosurgery
Klein, G. S.; Anderson, B.; Berger, M. S.	1999	The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with gliobl...	Surg Neurol
Berger, M. S.; Delgank, A. V.; Dobbins, J.L...	1994	The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemispheric gli...	Cancer

## II Therapie - operativ

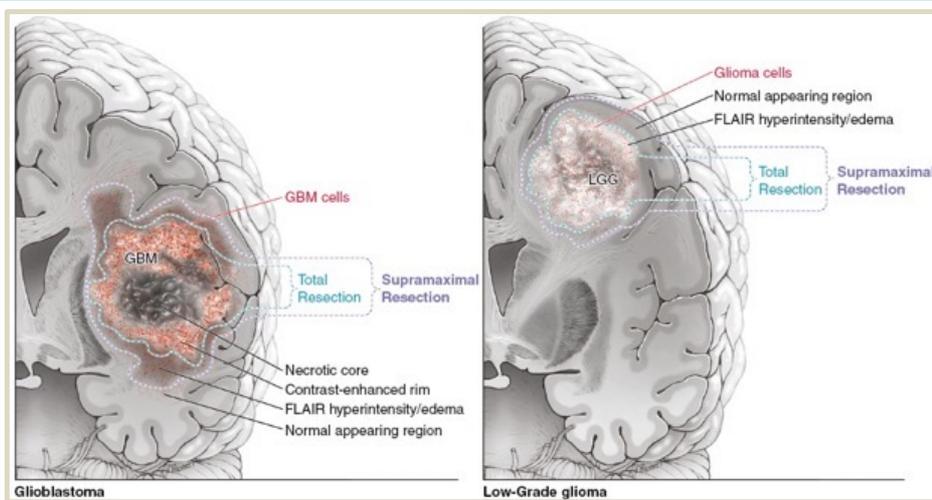
### supratotale Resektion des Glioblastoms

#### Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group

OS for extent of nCE resection:	OS for residual nCE volume:
≥10%: $p = 0.96$	≤100 cm <sup>3</sup> : $p = 0.57$
≥20%: $p = 0.30$	≤60 cm <sup>3</sup> : $p = 0.14$
≥30%: $p = 0.38$	≤40 cm <sup>3</sup> : $p = 0.044^*$
≥40%: $p = 0.37$	≤30 cm <sup>3</sup> : $p = 0.030^*$
≥50%: $p = 0.13$	≤20 cm <sup>3</sup> : $p = 0.09$
≥60%: $p = 0.008^*$	≤15 cm <sup>3</sup> : $p = 0.11$
≥70%: $p = 0.019^*$	≤10 cm <sup>3</sup> : $p = 0.07$
≥80%: $p = 0.001^*$	≤5 cm <sup>3</sup> : $p = 0.008^*$
≥90%: $p = 0.014^*$	≤1 cm <sup>3</sup> : $p = 0.008^*$
100%: $p = 0.015^*$	0 cm <sup>3</sup> : $p = 0.015^*$

Karschnia et al., Neuro Oncol. 2023 May; 25(5): 940–954

## II Therapie - operativ



Jacob S Young et al., Neuro-Oncology, 2023 image use with permission of Oxford University Press

## II Therapie - operativ

---

Sichere **präoperative** Identifizierung der Läsion

und der eloquenten Funktionen unabdingbar !!!

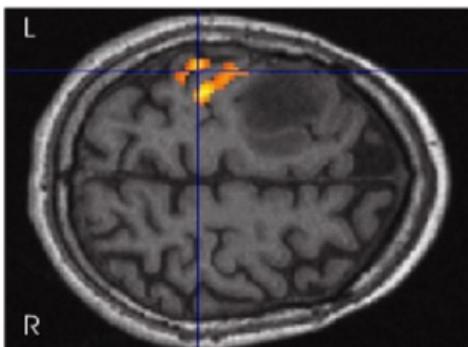
Wie möglich?

## II Therapie - operativ

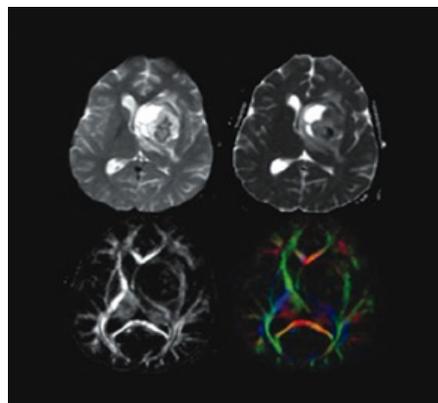
---

Präoperative Bildgebung → MRT+ KM als Goldstandard

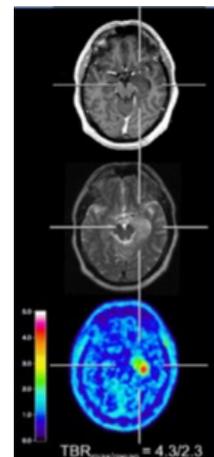
fMRT



DTI



FET- PET



## II Therapie - operativ

---

Sichere **intraoperative** Identifizierung der Läsion

und der eloquenten Funktionen unabdingbar !!!

Wie möglich?

## II Therapie - operativ

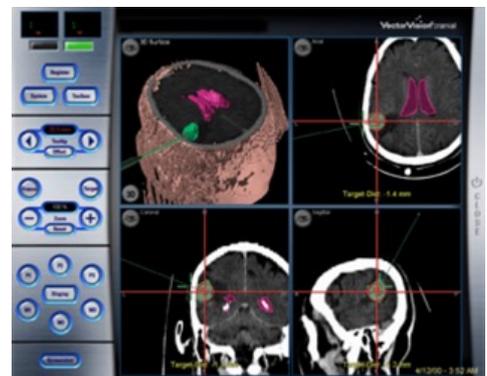
---

intraoperative Bildgebung

Sonographie

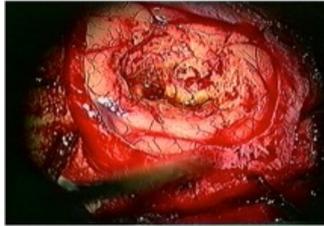


Navigation

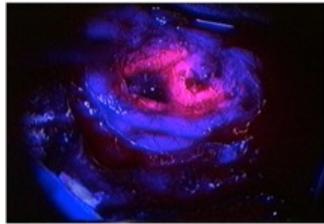


## II Therapie - operativ

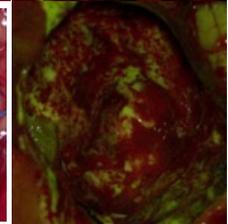
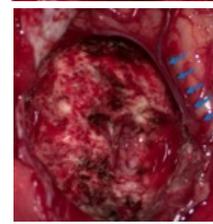
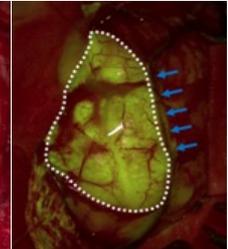
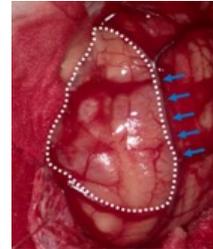
intraoperative Darstellung Tumorgrenzen (fluoreszenzgestützte Resektion)



5-ALA

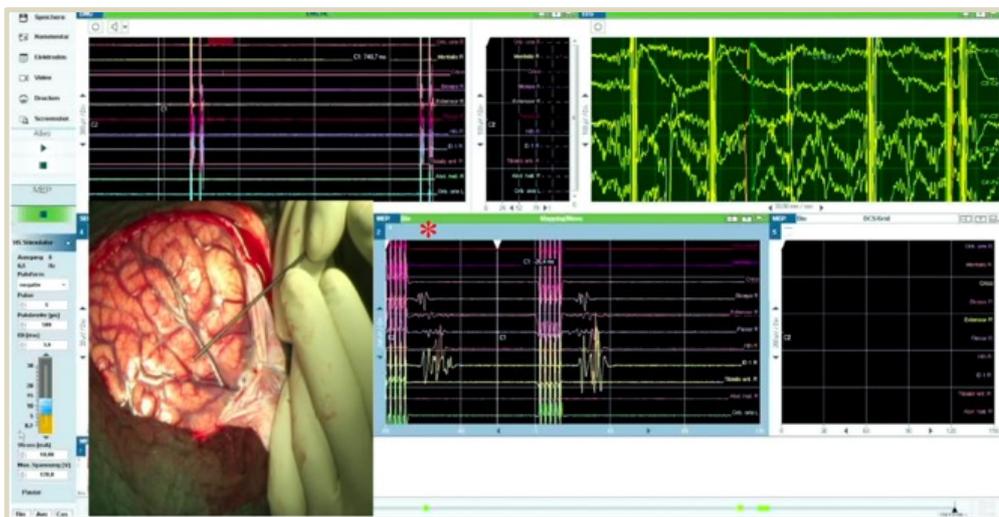


Fluoreszein



Cheng et al.,  
Cancers  
2023

## II Therapie - operativ



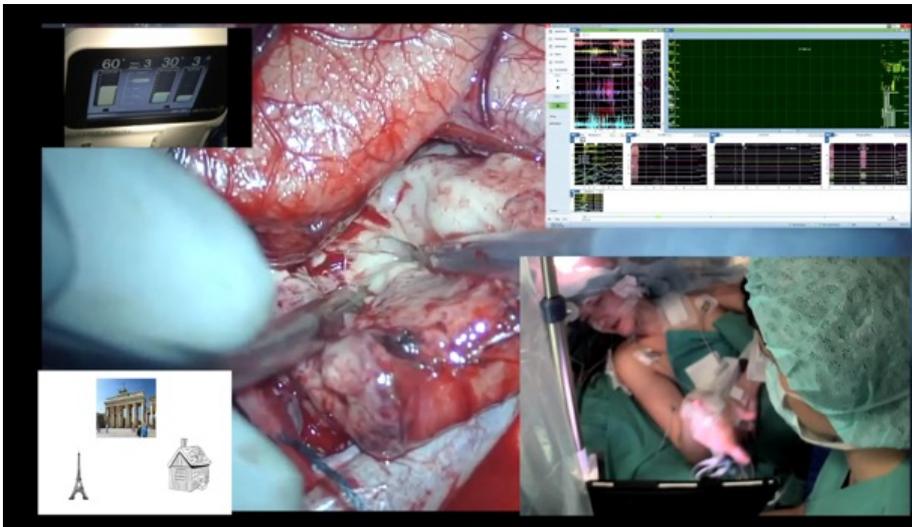
IONM

IntraOperativesNeuroMonitoring

&

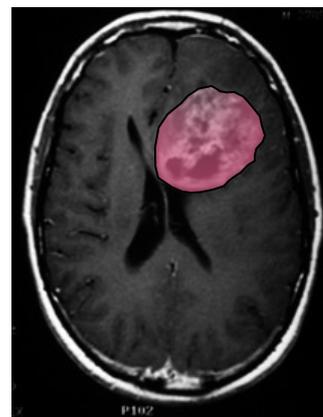
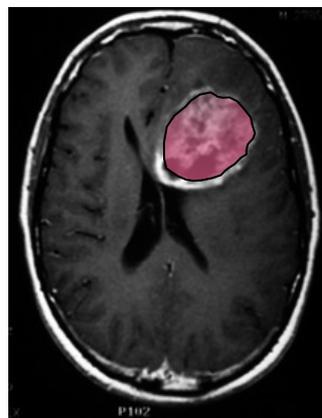
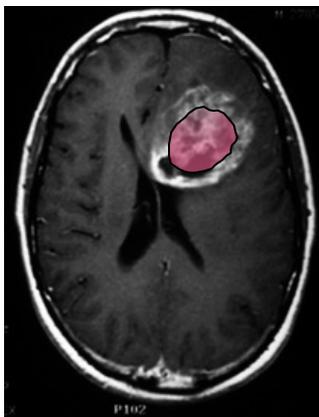
Kortikales und subkortikales  
„mapping“

## II Therapie - operativ



Wach Operation

## II Therapie - operativ



## II Therapie – nicht-operativ

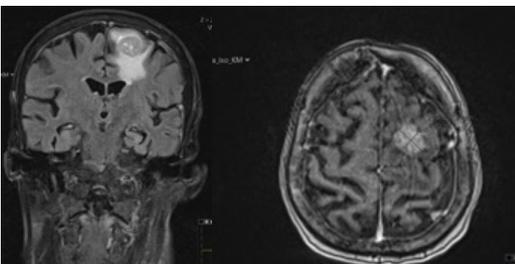
---

### → Metastasen

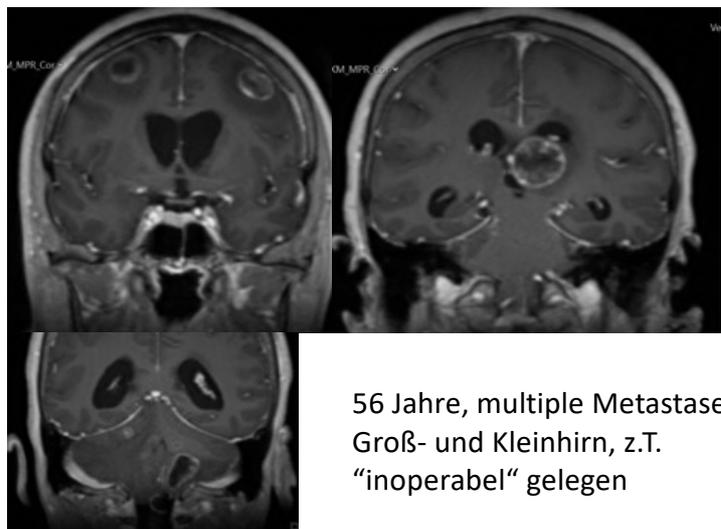
- Primäre Strahlentherapie
  - Einzeitbestrahlung / fraktionierte Bestrahlung lokal
  - Ganzhirnbestrahlung
- + Systemtherapie für den Primarius
  - Chemotherapie, Antikörper ...
  - durch die jeweiligen Fachrichtungen betreut

## II Therapie – nicht-operativ

---



86 Jahre, 1 Hirnmetastase, kein Defizit, keine OP gewünscht

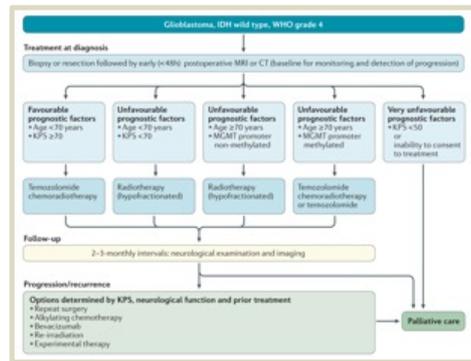
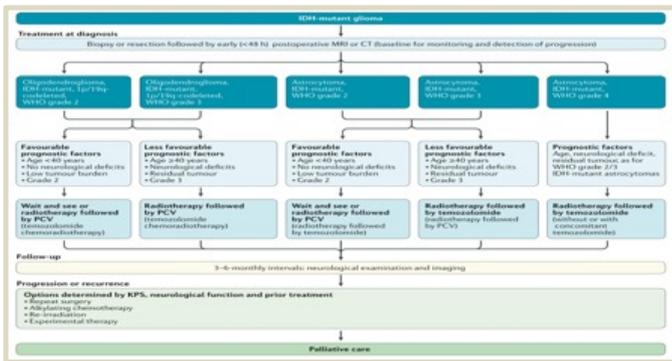


56 Jahre, multiple Metastasen Groß- und Kleinhirn, z.T. "inoperabel" gelegen

## II Therapie – nicht-operativ

→ Hirneigene Tumore, entsprechend den Leitlinien

in der Regel im Rahmen von adjuvanten – **postoperativen** – Konzepten



EANO Guidelines „Diffuse Gliomas of adulthood“ Weller et al., Nature reviews of clinical oncology, 2021

## II Therapie – nicht-operativ

**Glioblastom WHO Grad 4 → abhängig vom MGMT Status**

**MGMT negativ = STUPP-Schema !!!** Stupp et al., 2005 New England Journal of Medicine

Radiatio

&

alkylierende Chemotherapie

fraktionierte lokale

Radiotherapie

(60 Gy, 30–33 Fraktionen

mit 1,8–2 Gy)

Temozolamid (TMZ)

## II Therapie – nicht-operativ

**Glioblastom → abhängig vom MGMT Status**

**MGMT positiv = Herrlinger-Schema**

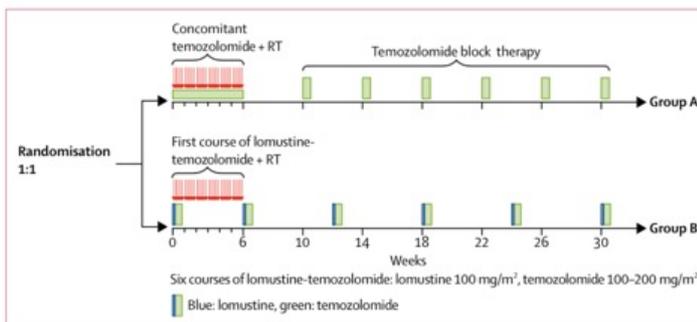
Radiatio +  
TMZ + Lomustin  
(CCNU)

 **Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial**

Ulrich Herrlinger\*, Theophilus Triandis\*, Fredrik Mack, Joachim Peter Steinbach, Uwe Schlegel, Michael Sabel, Peter Hain, Rolf Dieter Kortmann, Dietmar Kone, Oliver Gross, Roland Goldbrunner, Oliver Schnell, Oliver Babl, Martin Uhl, Clemens Siedel, Ghazal Tabatabai, Thomas Kowolik, Florian Ringel, Friederike Schmidt-Graf, Bogdana Suchanika, Stefanie Brofemmer, Astrid Weyerbrock, Miriam Renzow, Lars Bullinger, Norbert Gallikis, Peter Vajkoczy, Martin Misch, Hartmut Vatter, Moritz Stupplich, Niklas Schejbal, Sina Kober, Johannes Weller, Christina Schaub, Walter Stummer, Jing Christian Tans, Matthias Simon, Vera C. Kohl, Michael Herbig, Hans-Ulrich Häberle, Martin Coenen, Wolfgang Wick, Michael Weller, Rolf Fimmers, Matthias Schmid, Elke Hattgen, Torsten Pietsch, Christoph Koch\*, Martin Glas\*, for the Neurooncology Working Group of the German Cancer Society

*Herrlinger et al., Lancet. 2019*

## II Therapie – nicht-operativ



medanes  
Gesamtüberleben  
48.1 Monate  
(CCNU/TMZ)  
vs. 31.4 (TMZ)

Schwerwiegende Nebenwirkungen

CCNU/TMZ: 39 (59%) , 24 (36%) BB Veränderungen

TMZ group: 32 (51%), 18 (29%) BB Veränderungen

## II Therapie – nicht-operativ

**Glioblastom → unabhängig vom MGMT Status**

TTF

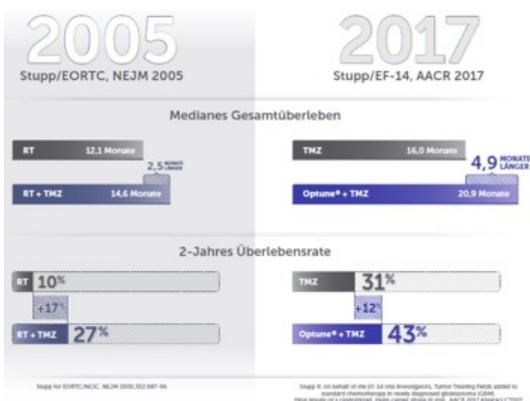


elektrische Wechselfelder mit intermediärer Frequenz im Kilohertzbereich (50–200 kHz) und niedriger Intensität (1–3 V/cm)

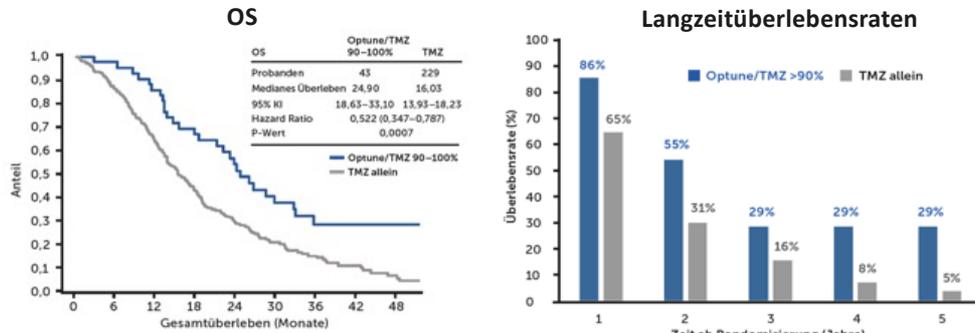


## II Therapie – nicht-operativ

**TTF für Glioblastom → unabhängig vom MGMT Status**



## II Therapie – nicht-operativ



Patientinnen/Patienten mit einer Optune-Tragedauer >90% zeigen den größten Überlebensvorteil gegenüber TMZ allein

Toms et al., J Neurooncol. 2019

## II Therapie – nicht-operativ



Phase II trial of vaccination with lysate-loaded, mature dendritic cells integrated into standard radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma

Erstdiagnose GBM  
STUPP Protokoll + Impfstoff

Hervorrufen einer Immunantwort gegen den Tumor  
- Studie läuft derzeit noch -

GEFÖRDERT VOM

## II Therapie – nicht-operativ

**Astrozytome IDH mutiert → abhängig vom grading (2-4)**

Grad II „früher“ diffuses Astrozytom

VIEWS & REVIEWS

### Paradoxes of evidence-based medicine in lower-grade glioma

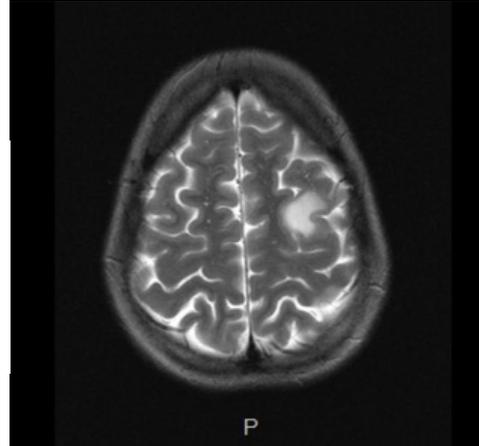
To treat the tumor or the patient?

Hugues Duffau, MD, PhD

*Neurology*® 2018;91:657-662. doi:10.1212/WNL.0000000000006288

Correspondence

Prof. Duffau  
h-duffau@chu-montpellier.fr



## II Therapie – nicht-operativ

**Astrozytome IDH mutiert und niedriggradig mit und ohne 1p/19q Kodeletion  
(Oligodendrogliom) WHO Grad 2**

High-oder Low Risk Patient?(MRT/FET-PET Befund, Resektionsausmaß, Klinik, Tumorgröße)

**High-risk =  
OP + adjuvante Therapie Radiatio  
und anschließend Chemotherapie  
(PCV\*)**

**Low-risk =  
OP dann w&w**

\*Procarbazin, CCNU, Vincristin

## II Therapie – nicht-operativ

### IDH 1 und 2 mutierte WHO Grad 2 Tumore

08/24 Zulassung Vorasidenib in den USA für WHO Grad 2 Tumore nach OP ohne adjuvante Therapie, oraler Inhibitor der mutierten IDH 1 und IDH 2 Enzyme

#### „Indigo“ Studie

- **signifikant längeres Progressionsfreies Überleben**
- **signifikant längere Zeit bis zur nächsten notwendigen Intervention**

*INDIGO Trial Investigators., N Engl J Med, 2023*

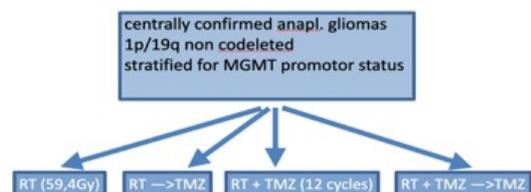
## II Therapie – nicht-operativ

### Astrozytome IDH mutiert (WHO Grad 3)

Grad 3 früher „anaplastische Gliome“

Strahlentherapie dann bis 12 Zyklen TMZ

**CATNON** Studie



### Astrozytome IDH mutiert mit 1p/19 q Kodeletion (WHO Grad 3)

**RTOG 9402 und EORTC 26951:** Strahlentherapie und 4-6 Zyklen PCV (vor oder nach Strahlentherapie)

## II Therapie – nicht-operativ

### Astrozytome IDH mutiert (WHO Grad 4)

Therapie entsprechend dem Glioblastom WHO Grad 4

## II Therapie – Rezidiv

### → Glioblastom Rezidiv

- Studien (molekulare targets, Antikörper), bislang kein sign. Einfluss auf Gesamtüberleben gezeigt
- Erneute Operation und Standard Re-Therapien
- Carmustin Wafer – „Gliadel“ - (lokale Chemotherapie, Zulassung Glioblastom Rezidiv 1997, Erstdiagnose hochgradige hirneigenen Tumore 2003)

Article in *World Journal of Surgical Oncology*, 2016, 14(23)  
DOI 10.1186/s12958-016-0878-5

World Journal of  
Surgical Oncology

Open Access

REVIEW

Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review

Lynn S. Ashby<sup>1</sup>, Ali A. Soubh<sup>2</sup> and Balasore Siva<sup>3</sup>



## II Therapie – Rezidiv

---

### → LGG

→ wenn möglich erneute Operation/Biopsie → Diagnosesicherung

→ 50% anaplastische Transformation innerhalb von 5 bis 7 Jahren nach ersten Symptomen

→ Studien

→ Standard Re-Therapien

## II Therapie – Rezidiv

---

### → Metastasen

→ Re-OP soweit möglich

→ Eskalation systemische Therapien

→ Re-Radiatio meist nicht möglich, wenn Rezidiv innerhalb des Strahlenfeldes

## II Therapie – Fazit

Hirneigene Tumore sind bislang keine heilbare Erkrankung, für die niedriggradigen Tumore jedoch mittlerweile sehr gute Langzeitüberlebensraten (median ca. 10 Jahre)

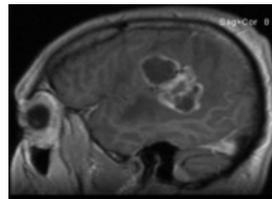
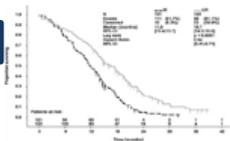
Für die hochgradigen hirneigenen Tumore frühestmöglich neben etablierten Verfahren auch Studien anbieten

Erneute molekulare Untersuchungen für ggf. Target Therapien/Studien

Hirnmetastasen sind prinzipiell lokal heilbar durch OP und Strahlentherapie, die Prognose hängt maßgeblich von der Therapie/dem Therapieansprechen des Primärtumors ab

## III Gemeinsame Entscheidungsfindung

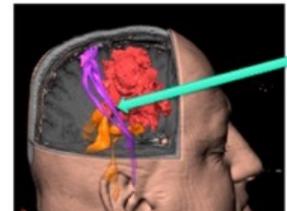
Patientenwunsch



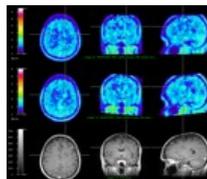
Verträglichkeit/Nebenwirkungsmanagement der Strahlentherapien/Chemotherapien



Entscheidung =  $\sum B_1 + B_2 + B_{\dots}$



Kein neues Defizit bei maximaler Verlängerung des Überlebens



---

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Sekretariat Neuroonkologie, Klinik für Neurochirurgie  
neuroonkologie@med.uni-duesseldorf.de  
0211-81-08060

franziska.staub-bartelt@med.uni-duesseldorf.de

