

Interdisziplinäre Therapie ist erforderlich

Oligodendrogliome

Die Oligodendrogliome gehören zur Gruppe der Gliome, wachsen diffus infiltrierend und kommen in unterschiedlichen WHO-Graden vor. Wegen ihrer spezifischen genetischen Charakteristika und einer grösseren Chemosensitivität werden sie von den übrigen Gliomen abgegrenzt. Ihre Behandlung hängt vom WHO-Grad ab.



Les oligodendrogliomes appartiennent au groupe des gliomes. Ils croissent de façon diffus et infiltrant et existent dans différentes grades définis par l'OMS. En raison de leurs caractéristiques génétiques spécifiques et d'une plus grande chimiosensibilité ils se distinguent des autres gliomes. Leur traitement dépend du grade OMS.

Oligodendrogliale Tumoren stellen 5 bis 20% aller glialen Tumoren dar und können in zwei Subtypen aufgeteilt werden – reine Oligodendrogliome und gemischte Oligoastrozytome (1). Diese Tumore zeigen häufig einen Verlust von genetischem Material auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q). Wenn beide Chromosomen betroffen sind, liegt eine sog. 1p/19q Co-Deletion vor. Diese Co-Deletion ist bei anaplastischen oligodendroglialen Tumoren mit einer besseren Prognose verbunden. Zudem sprechen Tumoren mit einer Co-Deletion besser auf eine Radio- (RT) oder Chemotherapie (CHT) an, so dass eine 1p/19q Co-Deletion auch einen prädiktiven Marker für das Therapieansprechen darstellt (2). Bei den niedriggradigen oligodendroglialen Tumoren ist die Bedeutung des 1p/19q-Verlustes noch nicht abschliessend geklärt. Obwohl diese Tumore selten diagnostiziert werden, sind Fortschritte im Verständnis der molekularen Genetik wichtig, um geeignete Behandlungsparadigmen in einem modernen, interdisziplinären Rahmen zu erstellen.

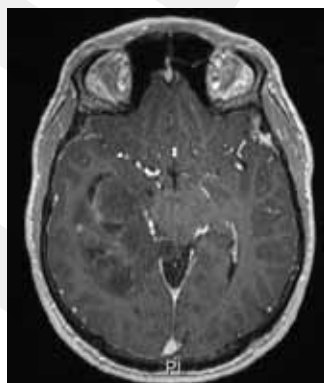
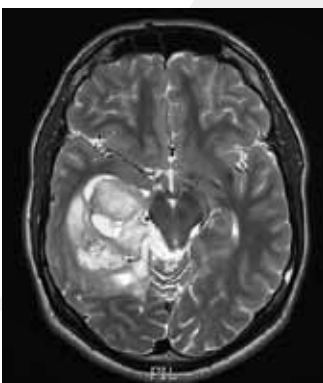


Abb. 1: T2- und T1-gewichtete MRI Bilder

Quelle: UniversitätsSpital Zürich



Dr. med. Michelle Brown
Zürich



PD Dr. med. Patrick Roth
Zürich

Histopathologie

Die aktuelle Tumorklassifikation des zentralen Nervensystems (ZNS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterteilt die oligodendroglialen Tumoren in zwei Entitäten: Die gut differenzierten Tumoren entsprechen dem WHO Grad II, die anaplastischen Tumoren dem WHO Grad III (3). Die Grad II Tumoren umfassen die niedriggradigen Gliome, die Grad III Tumoren die anaplastischen Gliome. Kernatypien, gelegentliche Mitosen und ein niedriger Proliferationsindex Marker (Ki67) sind typisch für einen Tumor mit oligodendroglialen Merkmalen. Grad III Tumoren haben anaplastische Merkmale wie u.a. eine erhöhte Zellularität und eine hohe mitotische Aktivität (1).

Molekulare Genetik

Die aktuelle WHO-Klassifikation berücksichtigt die molekulargenetischen Veränderungen als Teil der diagnostischen Kriterien der oligodendroglialen Tumoren nicht. Molekulargenetische Veränderungen werden aber zunehmend als diagnostische Ergänzung zu den klassischen histopathologischen Eigenschaften eingesetzt. Sie werden auch zur Stratifizierung innerhalb klinischer Studien verwendet (1,3). Der kombinierte Verlust genetischen Materials auf 1p und 19q ist das Markenzeichen von Oligodendrogliomen und ist wahrscheinlich ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung. Die Progression von Grad II zu III Tumoren kann von einer Überexpression von Wachstumsfaktoren und entsprechenden Rezeptoren begleitet sein (1). Das DNS-Reparaturenzym O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) wird durch die Hypermethylierung des Promotors in etwa 60 bis 80% der oligodendroglialen Tumoren epigenetisch ausgeschaltet. Eine Promotor-Methylierung findet sich gehäuft in Tumoren mit 1p/19q Verlust (4).

Mutationen der Isozitat-Dehydrogenase (IDH)-Gene IDH1 und IDH2 sind in bis zu 50 bis 80% der Grad II und III Oligodendrogliome vorhanden. Diese Mutationen sind prognostisch günstig

und scheinen ein frühes Ereignis in der Genese von Gliomen darzustellen (4).

Bildgebung

Oligodendrogliale Tumoren sind in der Regel hypo- oder isodense Läsionen in der Computertomographie (CT) und können Verkalkungen oder Knochenarrosionen aufweisen. In der Magnetresonanztomographie (MRT) stellen sich diese Tumorehypointens in T1-gewichteten und hyperintens in T2-gewichteten Bildern dar. Kontrastmittelaufnahme kann vorhanden sein, ist aber oft minimal. Eine eindeutige Korrelation zwischen Tumorgrad und Kontrastmittelanreicherung besteht nicht. Anaplastische Tumoren neigen jedoch zu einer vermehrten Kontrastmittelaufnahme (1) Abb. 1.

Behandlung

Die Behandlung der oligodendroglialen Tumoren hängt vom WHO-Grad ab. Die optimale Behandlung und der beste Behandlungszeitpunkt von Grad II Tumoren sind umstritten. Patiententalter, das Vorhandensein neurologischer Defizite, Lage und Grösse sowie das molekulare Profil des Tumors gehen in die Therapieentscheidung mit ein. Zurzeit gibt es keine allgemeingültige adjuvante Standardbehandlung. Die Strahlentherapie gilt als Standardbehandlung in der Primärtherapie. Eine alkylierende Chemotherapie, vorzugsweise mit Temozolomid, ist wahrscheinlich ähnlich aktiv und kann bei grossen Tumoren oder im Rezidivfall eingesetzt werden. Bei den anaplastischen Oligodendrogliomen (AO) sollte immer eine adjuvante Therapie erfolgen. Diese Tumorentität wird im Mittelpunkt der folgenden Diskussion stehen.

Die Behandlungsmuster der AO haben sich in den letzten 20 bis 30 Jahren deutlich verändert (5). Vor dem Jahr 1990 galten die Operation und die postoperative RT als die Standardbehandlung. Im Verlauf wurde die Bestrahlung zunehmend häufiger durch eine Chemotherapie ersetzt. Aufgrund der geringeren Toxizität wurde das früher geläufige Procarbazin/Lomustin (CCNU)/Vincristin (PCV)-Schema zunehmend durch Temozolomid ersetzt (5). Bei Patienten mit einer 1p/19q Co-Deletion hat sich basierend auf neuen Studienergebnissen die kombinierte Radiochemotherapie als Standardbehandlung etabliert.

Chirurgie

Die Operation zielt bei AO darauf ab, eine histologische Diagnose zu ermöglichen und ggf. neurologische Symptome zu verbessern, insbesondere bei Tumoren mit erheblichem Masseneffekt. Die Bedeutung der vorher beschriebenen histologischen und molekularen Charakterisierung unterstreicht die Notwendigkeit der Gewinnung einer angemessenen Tumorprobe. Priorität bei jedem operativen Eingriff hat die neurologische Funktionserhaltung. Ob das Ausmass der Resektion einen günstigen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit AO hat, ist nicht abschliessend geklärt (6). Mutmasslich ist eine makroskopische Resektion aber mit einer günstigeren Prognose als eine Biopsie verbunden (7).

Radiotherapie

Die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung von Patienten mit AO ist unbestritten, obwohl randomisierte Studien spezifisch für AO fehlen (8). Die perkutane RT wird typischerweise bis zu einer Gesamtdosis von 54–60 Gy in 1,8–2,0 Gy Einzelfractionen appliziert. Zwei grosse Phase III Studien benutzten eine Gesamtdosis

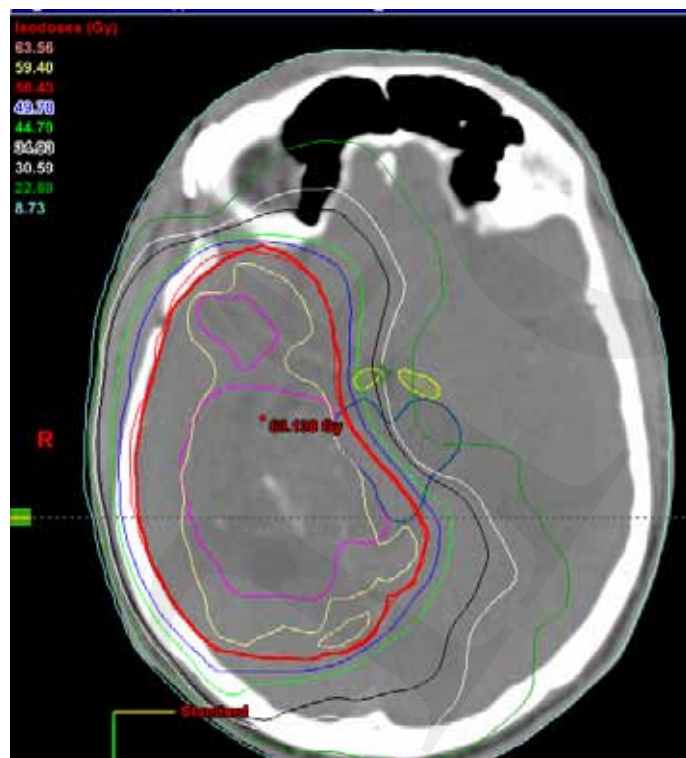


Abb. 2: VMAT Radiotherapie Plan

sis von 59.4 Gy in 1.8 Gy Einzelfractionen über 6,5 Wochen (9, 10). Verwendet werden entweder eine 3D-Computer-geplante Technik (3DCRT) oder aber modernere modulierte Techniken wie die intensitäts-modulierte RT (IMRT) und die Volume Modulated Arc Therapy (VMAT). Die Vorteile modulierter Techniken bestehen darin, die Form des Hochdosisbereichs der Form des Planungszielvolumens anzugleichen und die Bestrahlungsdosis an den angrenzenden Risikoorganen zu minimieren. Dies ist bei der Bestrahlung von Hirntumoren besonders wichtig, da sich die Tumoren oft in der Nähe kritischer Strukturen wie den Sehnerven, dem Chiasma und dem Hirnstamm befinden (Abb. 2). Weitere Entwicklungen bei den Techniken zur Bestrahlungsplanung ermöglichen die Co-Registrierung von Planungs-CT und MRT-Bildgebung. Dies erlaubt eine genauere Definition des Tumolvolumens und ist mittlerweile Voraussetzung, um Patienten in klinische Studien einschliessen zu können.

Chemotherapie

Die Chemotherapie hat eine feste Rolle in der Behandlung der AO nach der Veröffentlichung von zwei randomisierten, kontrollierten Studien, die die Bedeutung von PCV-Chemotherapie in Kombination mit RT im Vergleich zur alleinigen RT untersuchten. Die EORTC 26951 Studie randomisierte 368 Patienten mit reinen oder gemischten AO in einen alleinigen RT-Arm oder in den Arm RT gefolgt von 6 Zyklen PCV (9). Die RTOG 9402 Studie randomisierte 291 Patienten in den Arm RT alleine versus 4 Zyklen PCV gefolgt von RT (10). Erste Ergebnisse zeigten nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ähnliche Ergebnisse: Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde durch die Kombination von RT und PCV begünstigt. Das Gesamtüberleben (OS) war jedoch in beiden Studien im Kombinationsarm nicht verlängert. Die Hinzunahme von PCV zur RT führte allerdings zu einer deutlichen Erhöhung der hämatologischen Toxizität (9, 10).

Die Langzeitergebnisse dieser beiden Studien zeigen jedoch ein anderes Bild (11, 12). Die RTOG Studie ergab keinen signifikanten Unterschied in der medianen Überlebenszeit in der gesamten Kohorte. Bei Patienten mit Tumoren mit 1p/19q Co-Deletion wurde jedoch eine signifikant längere mediane Überlebenszeit der Patienten beobachtet, welche mit der Kombination aus RT und PCV behandelt worden waren (14,7 Jahre vs 7,3 Jahre) (11). Die EORTC-Studie zeigte eine längere mediane Überlebenszeit der gesamten Kohorte zugunsten der Kombinationstherapie, dies unabhängig vom 1p/19q Status (42,3 Monate vs. 30,6 Monate, $p=0,18$). Bei den Patienten mit einer 1p/19q Co-Deletion wurde der Endpunkt des Gesamtüberlebens im Kombinationsarm noch nicht erreicht. Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Armen RT alleine und RT gefolgt von PCV bestand bei Tumoren ohne Co-Deletion nicht (12).

Die NOA-04 Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der RT gefolgt von CHT bei Progression im Vergleich zur umgekehrten Reihenfolge bei Patienten mit anaplastischen Gliomen (13). Die CHT beinhaltete entweder PCV oder Temozolomid. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ein vergleichbares medianes PFS und Gesamtüberleben für RT oder CHT in der Erstlinientherapie. Diese Studie bestätigte zudem die bessere Verträglichkeit von Temozolomid gegenüber PCV (13). Es bleibt abzuwarten, ob auch die Langzeitresultate dieser Studie die Gleichwertigkeit von Temozolomid und PCV bestätigen. Zusammenfassend sollten Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren, die eine 1p/19q Co-Deletion aufweisen, eine Kombinationstherapie aus RT und CHT erhalten. Ob auf die RT in der Erstlinientherapie bei Patienten mit co-deletierten OA verzichtet werden kann, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Aktuelle Studien

Die CATNON (NCT00626990) Studie schliesst aktuell Patienten mit anaplastischen Gliomen ohne 1p/19q Co-Deletion ein und randomisiert diese in die folgenden 4 Arme: RT alleine, RT und konkomitant Temozolomid, RT gefolgt von adjuvant Temozolomid oder RT mit konkomitanter und adjuvanter Temozolomid-Therapie (NCT0062699 clinicaltrials.gov). Diese Studie ist an verschiedenen Zentren in der Schweiz offen und soll die Behandlung von Grad III-Tumoren ohne Co-Deletion optimieren.

Dr. med. Michelle Brown, MBBS, FRANZCR, MPH

Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
MichelleLeanne.Brown@usz.ch

PD Dr. med. Patrick Roth

Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich

Literatur:

1. Jenkinson MD, Walker C, Brodbelt AR, et al. Molecular genetics, imaging and treatment of oligodendroglial tumours. *Acta Neurochir.* 2010 152:1815-1825
2. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, et al. Molecular Markers in Low-Grade Gliomas: Predictive or Prognostic? *Clin Cancer Res.* 2011 17:4588-99

3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 114:97-109.
4. Weller M, Pfister S, Wick W, et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol.* 2013 14(9):e370-79
5. Panageas KS, Iwamoto FM, Cloughesy TF, et al. Initial treatment patterns over time for anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncology* 2012 14(6):761-767.
6. Roth P, Wick W, Weller M. Anaplastic Oligodendroglioma: a new treatment paradigm and current controversies. *Curr Treat Options Oncol.* 2013 14(4):505-13.
7. Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2010 112:1020-32.
8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2002 64(3): 259-273.
9. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006 24:2715-22
10. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006 24:2707-14
11. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013 31:337-43
12. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumour group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013 31:344-50
13. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009 27(35):5874-80

Take-Home Message

- ◆ Anaplastische Oligodendrogliomen (AO) erfordern interdisziplinäre Therapieentscheide und eine enge klinische Zusammenarbeit
- ◆ Molekulare Marker, insbesondere der 1p/19q Status, werden in der Planung klinischer Studien und der Individualisierung der Therapiekonzepte immer wichtiger
- ◆ Die Langzeitergebnisse der NOA-04-Studie sowie zukünftige klinische Studien werden dabei helfen, die Behandlung von Patienten mit AO weiter zu optimieren
- ◆ Aufgrund der deutlich verlängerten Überlebenszeiten bei Patienten mit AO muss den potentiellen Langzeitnebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie zunehmend mehr Beachtung geschenkt werden

Message à retenir

- ◆ Les oligodendrogliomes anaplasiques (AO) exigent des décisions de traitement interdisciplinaires et une collaboration clinique étroite
- ◆ Les marqueurs moléculaires, en particulier l'état de 1p/19q, sont de plus en plus importantes dans la conception d'essais cliniques et de l'individualisation des concepts de thérapie
- ◆ Les résultats à long terme de l'étude NOA-04 et des études cliniques à l'avenir aideront à optimiser le traitement des patients atteints de AO en plus
- ◆ En raison de la survie significativement prolongée chez les patients avec AO plus d'attention doit être accordée aux effets secondaires potentiels à long terme de la radiothérapie et de la chimiothérapie