

Fachinformation Gliome und Metastasen

1. Hirneigene Tumore (Gliome)

Gliome nehmen über 70% aller primären Hirntumore ein, wobei am häufigsten mit 65% aller Gliome das maligne Glioblastom auftritt. Die 4. Edition der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems, publiziert im Jahre 2007, teilt die hirneigenen Tumore in die Gruppe der Tumore vom neuroepithelialen Gewebe ein [1]. Die häufigste klinische Präsentation von Hirntumoren ist ein progressives neurologisches Defizit (68%), davon in der Regel eine Beeinträchtigung motorischer Funktionen (45%). Kopfschmerzen erscheinen bei 54% der Patienten und eine klinisch epileptische Anfallssymptomatik bei 26%. Oftmals ist der intrazerebral raumfordernde Effekt mit erhöhtem Hirndruck aufgrund des Masseneffektes oder einer Blockade der Liquorpassage (Hydrozephalus) die Begründung der Symptomatik. Fokale neurologische Defizite, wie einseitige Schwäche und Dysästhesien sowie A- oder Dysphasien, entstehen durch eine Invasion von Tumorgewebe in Hirnparenchym, Masseneffekt und peritumoralem Ödem oder sogar einer intratumorösen Einblutung. Kognitive Funktionsstörungen mit Depression, Wesensveränderungen, Lethargie, Apathie und Desorientierung können ebenfalls klinische Symptome der supratentoriellen Raumforderung sein. Bei Verdacht auf einen hirneigenen Tumor ist die Diagnostik der Wahl die Magnetresonanztomographie (MRT) in den Sequenzen T1, T2 und FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) mit und ohne Kontrastmittel.

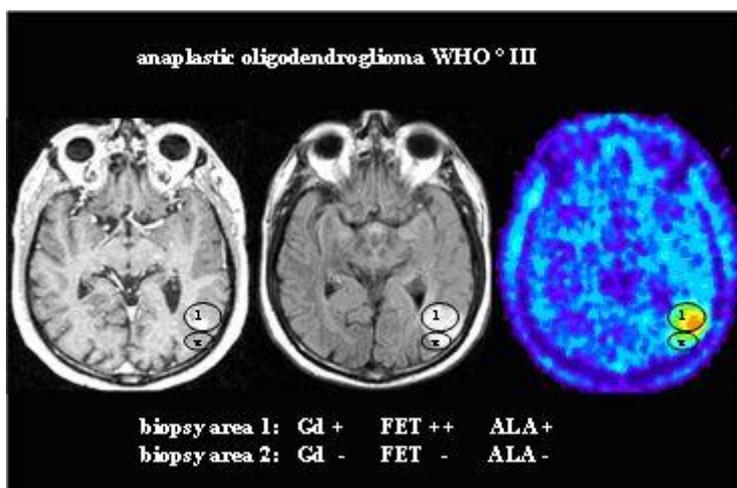


Abbildung 1: Kontrastanreicherung in T1-gewichteter MRT (links), T2-gewichtete FLAIR-Sequenz im MRT (mitte) und ^{18}F -FET PET (rechts) (Patient Nr 18). Die präoperativ gewählten Areale für die neuronavigierte Biopsie sind durch die Kreise markiert. Beide Biopsien entsprechen einem Oligodendrogliom WHO Grad III. Biopsie-Areal 2 war GD-negativ, FET PET und 5-ALA-negativ. Biopsie-Areal 1 war positiv für alles (Ewelt et al., Clin Neurol Neurosurg 2011).

1.1 Therapie der niedriggradigen Gliome

Die Behandlungsoptionen bei den niedriggradigen Gliomen (WHO Grad II) bestehen aus einer abwartenden Haltung mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, der histologischen Sicherung und klaren Diagnosestellung mit Hilfe einer stereotaktischen Probenentnahme, der Teil- oder vollständigen Resektion des Tumors sowie strahlentherapeutischer und chemotherapeutischer Behandlungsregime. Diese Gliome sind langsam wachsend und können auch erst bei einer Progression nach Bilddiagnostik und/oder dem Verdacht auf einer partiellen Malignisierung therapiert werden. In jedem Fall sollte eine Therapie und diagnostische Sicherung der Pathologie erfolgen, wenn eine große raumfordernde Masse und/oder ein kurzer klinischer Verlauf der Beschwerden bestehen.

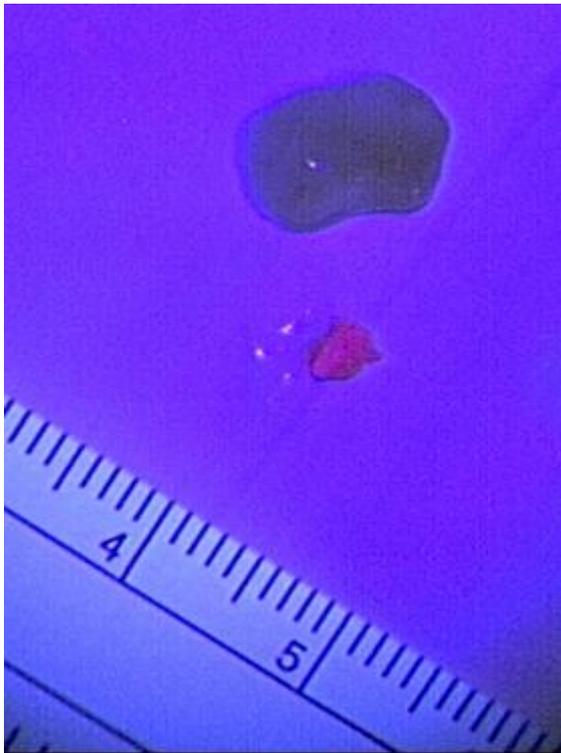


Abbildung 2: Intraoperative Tumorprobe nach Neuronavigation in fluoreszierendem, blauvioletterm Licht und klarer 5-ALA-induzierter Fluoreszenz mit und ohne anaplastischem Areal (Ewelt et al., *Clin Neurol Neurosurg* 2011).

1.2 Therapie der malignen Gliome

Für den Erfolg der Therapie der malignen Gliome (anaplastisch WHO Grad III und Glioblastoma multiforme WHO Grad IV) sind das Alter der Patienten, der klinische Zustand der Patienten in Form des Karnofsky Performance Score (KPS), das

Ausmaß der Resektion und histologische Merkmale der Tumore ausschlaggebend. Die relevanten klinisch histologischen Merkmale von malignen Gliomen sind v.a. die Mutation des Gens 1p19q, der Isozitatdehydrogenase (IDH), der Mitose-Index in % und der Methylierungsstatus des MGMT-Promoter-Gens, insbesondere für die weitere Chemotherapie. Nach Roger Stupp wurde 2005 ein klarer Behandlungsstandard bei den malignen Gliomen eingeführt [2]. Dabei ist die chirurgische Therapie zur Zytoreduktion der Tumormasse und gleichzeitigen histologischen Sicherung der Diagnose der Initialschritt in der Therapie. Das Ausmaß der Resektion ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf der Erkrankung sowie den Nutzen der anschließenden Radio-/Chemotherapie. Neben den o.g. Möglichkeiten des intraoperativen Ultraschalls, der Neuronavigation, des intraoperativen MRTs oder CCTs, den Wach-Kraniotomien und dem intraoperativen, elektrophysiologischen Neuromonitorings lässt sich auch hier der Resektionsgrad unter maximalem Funktionserhalt kontrollieren. Dazu bietet die 5-ALA-gestützte intraoperative Fluoreszenz als hochspezifischer Marker für malignes Gliomgewebe eine effektive und die entscheidendste Hilfe [3,4,5].

5-ALA ist ein natürlicher biochemischer Vorläufer von Hämoglobin und führt über die Hämbiosynthese zu einer intrazellulären Akkumulation von fluoreszierendem Protoporphyrin IX in malignem Tumorgewebe, das sich sichtbar machen lässt über eine im Operationsmikroskop eingebrachte anregende Lichtquelle mit 405nm Wellenlänge und während der Resektion ein einfaches Umschalten von Weißlicht auf blauviolett Licht zur Identifizierung des lachsfarbenden, rötlichen Fluoreszenzgewebes mit einem Emissionsmaximum von 635nm ermöglicht. In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie konnten Stummer und Kollegen einen signifikanten Anstieg in der Rate der kompletten Resektion von malignen Gliomen und eine Verbesserung des progressionsfreien Intervalls kontrolliert durch ein postoperatives MRT klar nachweisen. Ihre Multivariat-Analyse zeigte, dass insbesondere wenig oder gar kein residuelles Tumorgewebe einen günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Der zweite Schritt der Therapie des malignen Glioms ist die fraktionierte, fokale Radiotherapie mit 60 Gy Gesamtdosis (2Gyx30) oder äquivalenter Dosis/Fraktionierung [6]. Bei älteren Patienten oder Patienten mit einem geringeren KPS wird auch eine hypofraktionierte Bestrahlung durchgeführt (3Gyx10).

Adjuvante Chemotherapiekonzepte mit Procarbazin, Lomustin (CCNU) und Vincristin (PCV) haben nur einen eingeschränkten Nutzen in prospektiven Studien erbracht. Der dritte Schritt ist die konkomittierende und adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid, welche einen signifikant medianen und 2-Jahres-Überlebensvorteil in einer großen randomisierten Studie ergab [2]. Wichtig für das Ansprechen der Temozolomid-Chemotherapie ist der o.g. Methylierungsstatus des MGMT-Promoter-Gens.

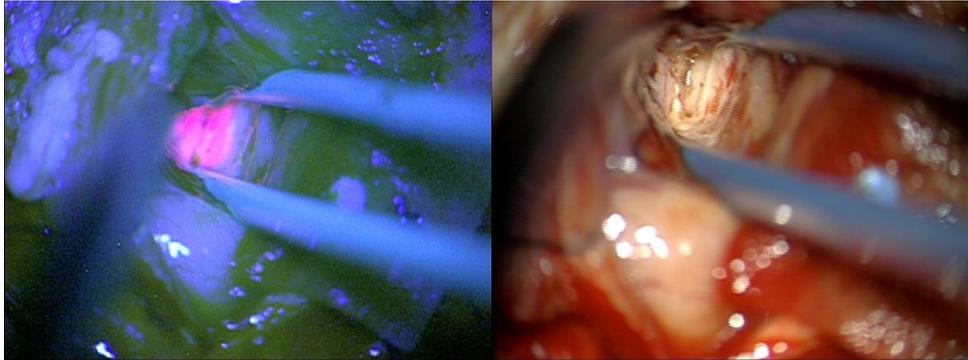


Abbildung 3: Intraoperative 5-ALA-gestützte Resektion eines Glioblastoms. Lachs- bzw. rosafarbende Fluoreszenz innerhalb der Resektionshöhle links bei Resttumorgewebe im Vergleich zu weißem Licht. (Ewelt et al., J Photochem Photobiol B, 2015)

Literatur:

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 114 (2): 97-109. Online im Internet: DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4 [doi]
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N.Engl.J.Med. 352 (10): 987-996. Online im Internet: DOI: 10.1056/NEJM0503252 [pii]
3. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. Neurosurgery 42 (3): 518-25; discussion 525-6. Online im Internet: DOI: 10.1227/00006123-199803000-00018 [pii]
4. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 7 (5): 392-401
5. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W, ALA Glioma Study Group (2008) Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. Neuro Oncol. 10 (6): 1025-1034. Online im Internet: DOI: 10.1215/15228517-2008-052 [doi]
6. Julka PK, Sharma DN, Mallick S, Gandhi AK, Joshi N, Rath GK (2013) Postoperative treatment of glioblastoma multiforme with radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide : A mono-institutional experience of 215 patients. J.Cancer.Res.Ther. 9 (3): 381-386. Online im Internet: DOI: 10.4103/0973-1482.119310 [doi]

2. Intrakranielle Metastasen

Mehr als 20% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Mit einer steigenden Inzidenz bei längerem Überleben aufgrund der immer besseren Kontrolle der systemischen Tumorerkrankung wird gerechnet. Das Risiko beträgt für Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom 45%, mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom 30% und mit Mamma- und Nierenzellkarzinom 20%. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanom und urogenitale Tumoren für etwa je 5–10% und unbekannte Primärtumoren für 10%.

Hirnmetastasen manifestieren sich durch:

- Kopfschmerz (50%)
- Hemiparese (50%)
- Organisches Psychosyndrom (30%)
- Krampfanfälle (15–20%)
- Hirnnervenparesen oder Hirndruckzeichen

Als singulär bezeichnet man eine einzige Metastase im Gehirn bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen, als solitär kennzeichnet man die singuläre zerebrale Metastase als einzige (nachgewiesene) Metastase im Organismus. Bei der Hälfte der Patienten liegt nach klinischen und computertomographischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Autopsisch werden jedoch bei 75% der Patienten multiple Hirnmetastasen diagnostiziert. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel ist die wichtigste diagnostische Maßnahme. Ob die histologische Sicherung der Diagnose angestrebt wird, hängt von der Gesamtsituation und dem Therapieplan ab (s.u.). Bei unbekanntem Primärtumor ist die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose in aller Regel indiziert.



Abbildung 4: Intraoperatives Setting mit OP-Mikroskop bei Hirntumor-Operationen.

Die Operation hat einen sicheren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen [1]. Bei symptomatischen großen Metastasen ist die palliative Wirkung der Resektion von Bedeutung. 2 von 3 randomisierten Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Überlebenszeit überlegen ist [2,3]. Eine dritte Studie belegte den Wert der Operation nicht [4]. Zahlreiche retrospektive Analysen sprechen jedoch ebenfalls für die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen. Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Operation in Betracht gezogen werden [5]:

- Singuläre oder solitäre Metastase
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Strahlenresistenter Tumor
- Unbekannter Primärtumor
- Neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion
- Operativ gut zugängliche Läsion
- Raumfordernde Metastase (Durchmesser > 3 cm)
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation

Auch bei Patienten mit zwei oder drei Metastasen kann die Operation indiziert sein, wenn die Läsionen gut zugänglich sind und andere der oben angeführten Kriterien erfüllt sind.

Literatur:

1. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289–1294.
2. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.
3. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–590.
4. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470–1476
5. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD 003292.