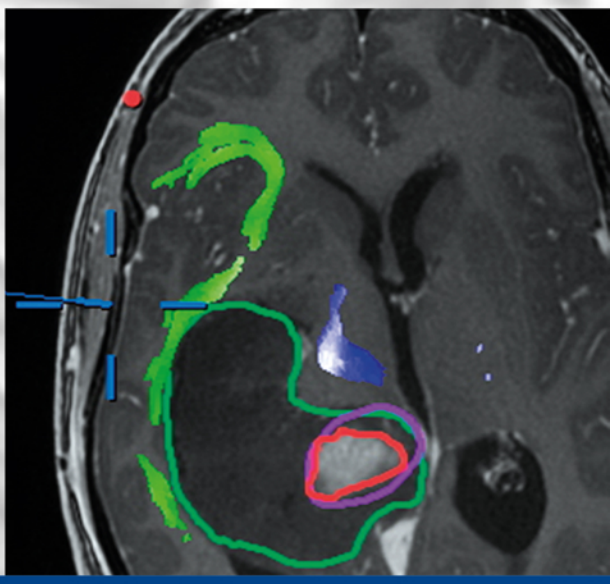
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge



Hirntumoren und spinale Tumoren

4. Auflage 2016

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

ZUCKSCHWERDT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Hirntumoren und spinale Tumoren

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. J.-C. Tonn
Prof. Dr. med. F.W. Kreth
PD Dr. med. O. Schnell
Prof. Dr. med. B. Meyer
Prof. Dr. med. C. Belka
Prof. Dr. med. S. E. Combs
Prof. Dr. med. C. Lumenta

4. überarbeitete Auflage 2016

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Wichtiger Hinweis für den Benutzer:
Die an diesem Buch beteiligten Autoren und Herausgeber haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Patienten abzuwägen. Die Gabe von Medikamenten erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

Titelbild
Vordergrund: Malignes Gliom temporal links mit Einzeichnung der Tumorränder im T2-gewichteten MRT (grün), nach Kontrastmittelgabe im T1-gewichteten MRT (rot) sowie in der FET-PET (violett). Darstellung sprachrelevanter (grün) sowie zentraler (blau) Bahnen (Quelle: © O. Schnell/J.-C. Tonn)
Hintergrund: Spinales Neurinom am craniocervicalen Übergang mit Kompression des Myelons von ventral (Quelle: © S. Zausinger)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München
ISBN 978-3-86371-199-3

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Vorwort

In den vergangenen Jahren hat die Neuroonkologie eine tief greifende Entwicklung vollzogen. Das Verständnis der Biologie vieler Tumoren ist durch die Ergebnisse der Molekularbiologie und -genetik wesentlich differenzierter geworden. Durch umfangreiche Studienserien in großen Konsortien konnten biologisch und klinisch distinkte Subgruppen identifiziert werden, so zum Beispiel bei den Medulloblastomen und den Gliomen des Erwachsenenalters. Molekulare Marker definieren separate Entitäten und werden die neue Tumorklassifikation der WHO in vielen Bereichen prägen. Für die Therapie haben zwar einige große Studien zunächst hoffnungsvoll begleiteter Substanzen am Ende enttäuschende Ergebnisse geliefert. Dennoch hat die klinische Onkologie auch daraus gelernt: Zukünftig müssen die Patientenpopulationen für einzelne Therapieansätze (wie zum Beispiel immun-onkologische Ansätze) vorab klarer definiert oder durch korrelative Studien identifiziert werden. Auch dazu werden die Molekularbiologie und möglicherweise eine wesentlich differenziertere Bildgebung beitragen. Zudem werden Behandlungsziele neu gewichtet: Ein günstiges Nebenwirkungsprofil und der Erhalt der Lebensqualität stehen gleichwertig neben der reinen Verlängerung der Lebenszeit.

Neben der inhaltlichen Überarbeitung und Aktualisierung wurde bei der nun vorliegenden 4. Auflage des Tumormanuals Wert auf eine verbesserte Übersichtlichkeit gelegt und der Aufbau der Kapitel neu strukturiert. So wurden kurze „Abstrakts“ eingeführt, die zu Beginn einen ersten Überblick über die jeweiligen Themen geben sollen. Neu sind auch die Leitsätze, welche als sog. „Essentials“ auf einen Blick die wichtigsten Kernaussagen einzelner Textabschnitte hervorheben sollen. Am Kapitelende werden die wesentlichen Inhalte des Themengebietes abschließend zusammengefasst, zusammen mit einem Ausblick auf die zu erwartenden Entwicklungen.

Wir freuen uns, allen neuroonkologisch tätigen Kolleginnen und Kollegen mit der aktuellen, komplett überarbeiteten 4. Auflage unseres Tumormanuals einmal mehr ein zugleich kompaktes und detailliertes Nachschlagewerk präsentieren zu können. Unser Dank gilt allen, die zu diesem Werk beigetragen haben.

Für die Herausgeber
J.-C. Tonn
München, im Februar 2016

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Inhalt

Allgemeiner Teil

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems
J. Schlegel, J. Herms, U. Schüller 1

Abstrakt 1
Einleitung 1
Gliome 2
Molekularpathologie 2
Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren 2
Andere astrozytäre Tumoren 6
Ependymale Tumoren 7
Ependymom, WHO-Grad II 7
Anaplastisches Ependymom, WHO-Grad III 7
Ependymom, RELA-Fusion, WHO-Grad III 7
Myxopapilläres Ependymom, WHO-Grad I 8
Subependymom, WHO-Grad I 8
Molekularpathologie 8
Tumoren des Plexus choroideus 8
Neuronale Tumoren und glio-neuronale Mischtumoren 8
Molekularpathologie 8
Pinealistumoren 9
Pineozytom (WHO-Grad II) 9
Pineoblastom (WHO-Grad IV) 9
Tumoren des Pinealisparenchyms mit intermediärer Differenzierung 9
Embryonale Tumoren 9
Medulloblastom, WHO-Grad IV 9
Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor (AT/RT), WHO-Grad IV 10
Embryonaler Tumor mit vielschichtigen Rosetten (*embryonal tumor with multilayered rosettes*, ETMR) 10
ZNS Neuroblastom und ZNS Ganglioneuroblastom 10
Embryonaler Tumor des ZNS, not otherwise specified (NOS) 11
Tumoren der Hirnnerven und peripheren Nerven 11
Neurinom (Schwannom), WHO-Grad I 11
Neurofibrom, WHO-Grad I 11
Perineuriom, WHO-Grad I 11
Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) 12
Meningeale Tumoren 12

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Meningotheliale Tumoren . . . 12
Prädiktive Faktoren . . . 13
Molekularpathologie . . . 13
Mesenchymale, nicht meningotheliale Tumoren, primär melanozytäre Läsionen und Tumoren ungesicherter Histogenese . . . 13
Histiozytäre Tumoren . . . 14
Tumoren des hämatopoetischen Systems . . . 14
Primäre ZNS-Lymphome . . . 14
Keimzelltumoren . . . 14
Tumoren der Sella . . . 14
Kraniopharyngeom (WHO-Grad I) . . . 14
Granularzell-Tumor, Pituizytom und Spindelzell-Onkozytom (WHO-Grad I) . . . 14
Hypophysenadenome . . . 14
Metastasen . . . 14
Zusammenfassung und Ausblick . . . 15

Neuroradiologische Diagnostik
N. Lummel, G. Fesl, F. Dorn, M. Holtmannspötter, C. Zimmer . . . 17

Abstract . . . 17
Einleitung . . . 17
Allgemeine Aspekte der Bildgebung von Hirntumoren . . . 17
Allgemeine Aspekte der Bildgebung spinaler Tumoren . . . 18
MR-Diffusionsmessungen bei Hirntumoren . . . 18
Technik . . . 18
Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren . . . 19
Tumorgrading und -grenze . . . 19
Therapieplanung und -monitoring . . . 19
Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung bei Hirntumoren . . . 20
Technik . . . 20
Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren . . . 20
Tumorgrading und -grenze . . . 21
Therapieplanung und -monitoring . . . 21
MR-Spektroskopie bei Hirntumoren . . . 22
Technik . . . 22
Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren . . . 22
Tumorgrading und -grenze . . . 23
Therapieplanung und -monitoring . . . 23
Perfusionsmessung . . . 24
Technik . . . 24
Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren . . . 25
Tumorgrading und -grenze . . . 25
Therapieplanung und -monitoring . . . 26
Präoperative funktionelle MRT bei Hirntumoren . . . 26
Technik . . . 26
Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen fMRT . . . 27
Zusammenfassung und Ausblick . . . 27

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren
N. L. Albert 31

Abstrakt 31
Einleitung 31
Tracer 32
Gliome 32
Diagnosestellung – Differenzialdiagnostik, Tumorgrading und Biopsieplanung 32
Therapieplanung 33
Verlaufsdiagnostik – Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik 34
Prognose 35
Metastasen 36
ZNS-Lymphome 37
Meningeome 37
Zusammenfassung und Ausblick 38

Molekulare stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse
F. W. Kreth, O. Schnell 42

Abstrakt 42
Indikation 42
Technische Voraussetzungen und operative Durchführung 43
Nutzen und Risiken 43
Zusammenfassung und Ausblick 43

Mikrochirurgische Operation
J.-C. Tonn, B. Meyer, F. Ringel, O. Schnell, M. Krammer 45

Abstrakt 45
Indikation zur mikrochirurgischen Therapie 45
Apparaturen und Instrumente 46
Operationsmikroskop 46
Neuroendoskopie 46
Neuronavigation 46
Intraoperative Bildgebung 47
Fluoreszenzgestützte Resektion 47
Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring 48
Ultraschallaspirator 48
Epilepsiechirurgische Aspekte 48
Perioperatives Management 49
Indikation zur Hospitalisation 49
Präoperative Diagnostik 49
Präoperative Behandlung 50
Postoperative Therapie 50
Postoperative radiologische Kontrollen 50
Zusammenfassung und Ausblick 51

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring
O. Schnell, S. M. Krieg 53

Abstrakt 53
Einleitung 53
Präoperative Funktionsdiagnostik 54
Funktionelle Magnetresonanztomografie 54
Faserbahndarstellung mittels diffusion tensor imaging 55
Magnetenzephalografie 56
Navigierte transkranielle Magnetstimulation 56
Intraoperative Funktionsdiagnostik und -überwachung 57
Direkte kortikale und subkortikale Stimulation 57
Zusammenfassung und Ausblick 59

Strahlentherapie, Brachytherapie und Radiochirurgie
M. Niyazi, D. Fleischmann, F. W. Kreth, B. Wowra, S. E. Combs, C. Belka 61

Abstrakt 61
Effekte der Radiotherapie auf ZNS-Normalgewebe 61
Rückenmark 61
Gehirn 62
Perkutane Strahlentherapie 62
Einsatzgebiete 62
Technik 62
Fraktionierung 63
IMRT 63
Bestrahlungsplanung 63
Partikeltherapie 64
Re-Bestrahlung 64
Radiochemotherapie 65
Radiochirurgie und fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie 65
Prinzip 65
Entwicklung und Indikationen 66
Geräte für die Radiochirurgie 67
Stereotaktische Brachytherapie 67
Zusammenfassung und Ausblick 68

Chemotherapie – Grundlagen (inkl. Fertilitätserhalt)
F. Schmidt-Graf 71

Abstrakt 71
Einleitung 71
Blut-Hirn-Schranke 71
Substanzen 73
Nebenwirkungen 73
Interaktionen 73
Fertilitätserhaltende Maßnahmen 74
Zusammenfassung und Ausblick 75

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Antikonvulsive Therapie
E. Hartl, M. Mühlau, S. Noachtar 77

Abstrakt 77
Einleitung 77
Epilepsiechirurgische Behandlung 77
Medikamentöse antikonvulsive Therapie 82
Indikation einer antikonvulsiven Therapie 82
Substanzwahl 82
Dosierung 83
Nebenwirkungen 83
Behandlungsdauer 83
Absetzen von Antiepileptika 83
Perioperative Gabe von Antikonvulsiva 84
Zusammenfassung und Ausblick 84

Fahrtauglichkeit
J. Rémi, S. Noachtar 87

Abstrakt 87
Einleitung 87
Grundlagen der Fahrtauglichkeit 87
Rechtliche Grundlagen 87
Führerscheingruppen 88
Begutachtungsleitlinien 88
Tumorbedingte neurologische Ausfälle 89
Paresen und Ataxien 89
Sensibilitätsstörungen 89
Hirnnervenausfälle 89
Schwindel 89
Sehstörungen 90
Neuropsychologische Defizite 91
Hirnoperationen 91
Epileptische Anfälle 92
Frühanfälle 92
Epilepsie 92
Absetzen von Antiepileptika 93
Medikamente und Fahrtauglichkeit 93
Zusammenfassung und Ausblick 94

Spezieller Teil

Gliome (WHO-Grad I und II)
J.-C. Tonn, F. W. Kreth, F. Ringel, C. Belka 96

Abstrakt 96
Einleitung 96
Epidemiologie 97
Astrozytome 97
Oligodendrogliome 97
Ependymome 97
Klinische Symptome 97

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Intrakranielle Ependymome 98
Neuroradiologische Diagnostik 98
Pilozytisches Astrozytom 98
Pleomorphes Xanthoastrozytom 98
Astrozytom 98
Oligodendrogliom 98
Ependymom 98
Therapie 99
Astrozytome/Oligodendrogliome 99
Ependymome 101
Nachsorge 101
Zusammenfassung und Ausblick 101

Höhergradige Gliome (WHO-Grad III und IV)
Y. M. Ryang, O. Schnell, S. E. Combs 103
Abstrakt 103
Epidemiologie und klinische Symptomatik 103
Molekulare Biomarker und personalisierte Therapie 104
Tumorresektion und Biopsie bei malignen Gliomen 105
Beurteilung des Therapieansprechens 106
Rezidivtherapie maligner Gliome 107
Tumorresektion und andere lokale Therapiekonzepte im Rezidiv 108
Re-Bestrahlung im Rezidiv 109
Systemische (Chemo-)Therapie 109
Zusammenfassung und Ausblick 109

ZNS-Tumoren im Kindesalter
A. Peraud, T. Reithmeier, U. Schüller, S. E. Combs, J. Saier, H. Scheithauer, I. Teichert von Lüttichau, I. Schmid, M. Baethmann, C. Belka, F. W. Kreth 114
Abstrakt 114
Epidemiologie 114
Klinische Symptome 115
Neuroradiologische Diagnostik 116
Therapie 116
Mikrochirurgische Resektion und stereotaktische Biopsie 116
Molekulare Veränderungen, deren prognostische Bedeutung und mögliche Implikationen für individualisierte Therapieansätze 117
Stereotaktische Brachytherapie 119
Strahlentherapie 119
Chemotherapie 121
Spinale Tumoren 125
Epidemiologie 125
Klinische Symptome 126
Neuroradiologische Diagnostik 126
Therapie 127
Zusammenfassung und Ausblick 128

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome
J. Lehmberg, L. Schaaf, C. Auerhammer, J. Schopohl, S. Bette, S. E. Combs, W. Rachinger, G. K. Stalla 130

Abstrakt 130
Hypophysenadenome 130
Diagnostik 130
Hormonanalyse 130
Neuroradiologische Diagnostik 131
Ophthalmologische Diagnostik 132
Hormoninaktive Adenome 132
Klinische Symptomatik 132
Diagnostik 132
Therapie 132
Prognose 133
Prolaktinome 133
Klinische Symptomatik 133
Diagnostik 133
Therapie 133
Prognose 134
Wachstumshormon-produzierende Adenome 134
Klinische Symptomatik 134
Diagnostik 134
Therapie 134
Prognose 135
ACTH-produzierende Adenome 135
Diagnostik 135
Therapie 136
Prognose 136
Operation der Hypophysenadenome 136
Perioperative Substitution und Nachsorge 137
Strahlentherapie der Hypophysenadenome 138
Kraniopharyngeome 138
Diagnostik 139
Operative Therapie der Kraniopharyngeome 139
Strahlentherapie 139
Nachsorge 139
Zusammenfassung und Ausblick 140

Tumoren der Pinealisregion
B. Meyer, S. M. Krieg, F. W. Kreth 142

Abstrakt 142
Epidemiologie und Inzidenz 142
Klinische Symptomatik 143
Diagnostik 144
Bildgebende Diagnostik 144
Tumormarker 144
Histopathologische Diagnostik 144
Weitere Diagnostik 145
Therapie 145
Allgemeines 145

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Zugänge . . . 145
Therapie nach Entität . . . 146
Nachsorge . . . 147
Prognose . . . 147
Zusammenfassung und Ausblick . . . 147

Meningeome
J.-C. Tonn, Y.M. Ryang, A. Muacevic, D. Schul, S.E. Combs . . . 149
Abstrakt . . . 149
Definition . . . 149
Inzidenz und Epidemiologie . . . 149
Pathologische Anatomie und Histopathologie . . . 149
Chromosomale Subtypen und genetische Alterationen . . . 150
Einfluss von Mutationsprofilen auf Wachstumsverhalten und anatomische Lokalisation . . . 151
Meningeomprogression . . . 151
Korrelation von steigendem WHO-Grad mit chromosomalen Allelverlusten unter hierarchischem Muster . . . 151
Prädisponierende Faktoren . . . 151
Klinische Symptome . . . 152
Neuroradiologische Diagnostik . . . 152
MRT . . . 152
Stellenwert der Embolisation . . . 152
Positronenemissionstomografie (PET) . . . 153
Therapie . . . 153
Mikrochirurgie . . . 153
Strahlentherapie/Radiochirurgie von Meningeomen . . . 153
Atypische Meningeome WHO-Grad II . . . 155
Operation . . . 155
Postoperative Therapie . . . 155
Anaplastische Meningeome WHO-Grad III . . . 156
Operation . . . 156
Postoperative Therapie – Strahlentherapie . . . 156
Nachkontrollen . . . 157
Zusammenfassung und Ausblick . . . 157

Neurinome
Ch. Schichor, J. Lehmberg, C. Lumenta, B. Wowra, C. Belka . . . 160
Abstrakt . . . 160
Definition . . . 160
Pathologische Anatomie und Histopathologie . . . 160
Klinische Symptomatik . . . 161
Leitsymptome . . . 161
Symptome durch Hirnstammkompression . . . 161
Diagnostik und Differenzialdiagnosen . . . 162
Obligatorische technische Untersuchungen . . . 162
Zusatzdiagnostik . . . 162
Neuroradiologische Diagnostik . . . 162
Differenzialdiagnosen . . . 163
Therapie . . . 163

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Wahl der geeigneten Therapieoption . . . 163
Chirurgische Therapie . . . 164
Strahlentherapie . . . 166
Kombinationstherapie Operation und Radiochirurgie . . . 167
Nachsorge . . . 167
Zusammenfassung und Ausblick . . . 168

Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa (Meningeosis neoplastica)
O. Schnell, F. W. Kreth, L. von Baumgarten, C. Berking, B. Wowra, J. Landscheidt, J. Gempt, S. E. Combs . . . 170

Abstrakt . . . 170
Epidemiologie und klinische Symptomatik . . . 170
Therapie . . . 171
Lokale Therapiekonzepte . . . 171
Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung nach Radiochirurgie oder mikrochirurgischer Resektion 172
Indikation zur primären Ganzhirnbestrahlung . . . 172
Paradigmenwechsel in der systemischen Therapie von Hirnmetastasen bei ausgewählten Tumorentitäten . . . 173
Einsatz von Steroiden bei Hirnmetastasen . . . 174
Nachsorge und Rezidivbehandlung . . . 174
Meningeosis carcinomatosa . . . 175
Intrathekale Chemotherapie . . . 175
Strahlentherapie . . . 176
Systemische Tumortherapie . . . 176
Zusammenfassung und Ausblick . . . 177

ZNS-Lymphome
L. von Baumgarten, F. Schmidt-Graf, P. Jost, M. Dreyling . . . 180

Abstrakt . . . 180
Pathogenese und Epidemiologie . . . 180
Klinik . . . 181
Diagnostik . . . 181
Therapie und Prognose . . . 182
Chirurgie . . . 182
Radiotherapie . . . 182
Chemotherapie . . . 182
Laufende Therapiestudie – die International Extranodal Lymphoma Study Group Studie IELSG-43/MATRix . . . 185
Behandlung älterer Patienten . . . 185
Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung . . . 186
Rezidivtherapie . . . 186
Laufende Therapiestudie – PQR309 für therapierefraktäre/rezidivierte PZNSL . . . 187
Therapie immunsupprimierter Patienten . . . 187
Nachsorge . . . 188
Zusammenfassung und Ausblick . . . 188

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Intradurale spinale Tumoren
S. Zausinger, A. Muacevic, M. Wostrack 191

Abstrakt 191
Einleitung 191
Klinische Beschwerden 192
Diagnostik 194
Magnetresonanztomografie 194
Computertomografie (ohne/mit Kontrastmittel), Myelografie 194
Native Röntgenaufnahmen 194
Angiografie/endovaskuläre Techniken 194
Elektrophysiologie 194
Nuklearmedizinische Diagnostik 195
Therapie 195
Operative Therapie 195
Strahlentherapie 199
Chemotherapie 200
Nachsorge 201
Zusammenfassung und Ausblick 201

Primäre und sekundäre Tumoren der Wirbelsäule
F. Ringel, N. Buchmann, G. Habl, S. Zausinger 204

Abstrakt 204
Epidemiologie 204
Klinische Beschwerden 204
Diagnostik 205
Radiologische Diagnostik 205
Nuklearmedizinische Diagnostik 205
Tumorbiopsie 205
Elektrophysiologie 206
Therapie 206
Operative Therapie 206
Strahlentherapie allein oder additiv, Radiochirurgie 212
Chemotherapie 215
Nachsorge und Prognose 215
Chordome 216
Wirbelsäulenmetastasen 216
Zusammenfassung und Ausblick 216

Innovative Behandlungskonzepte
O. Schnell, A. Rühm, F. W. Kreth 218

Abstrakt 218
Aktuelle Studienlage 218
Tumor treating fields (TTFields) 219
Immunologische Therapieansätze 220
Tumorspezifische Antigene 220
Checkpoint-Inhibitoren des Immunsystems 220
Aktive Immunisierung mit tumorassoziierten Antigenen 221
Dendritische Zellen 221
Genvermittelte Immuntherapie 221

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Photodynamische Therapien . . . 222
Basket trials . . . 223
Zusammenfassung und Ausblick . . . 224

Nachsorge

Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren
K. Jahn, M. Paulig . . . 227
Abstrakt . . . 227
Einleitung . . . 227
Prinzipien der Neurorehabilitation . . . 227
Neurorehabilitation spezifischer Defizite . . . 229
Sensomotorik . . . 229
Kognition und Wahrnehmung . . . 230
Schlucken . . . 232
Rehabilitation der Folgen der Tumortherapie . . . 232
Psychosoziale Aspekte in der Rehabilitation . . . 233
Behandlung der Begleitsymptome . . . 234
Fatigue und Depression . . . 234
Schmerz . . . 234
Symptomatische Epilepsie . . . 234
Sozialmedizinische Aspekte der Tumorrehabilitation . . . 234
Zusammenfassung und Ausblick . . . 234

Palliativmedizinische Maßnahmen
C. Bausewein, G. D. Borasio, S. Lorenzl . . . 237
Abstrakt . . . 237
Einleitung . . . 237
Kommunikation . . . 238
Aufklärung . . . 238
Begleitung von Patienten und Angehörigen . . . 239
Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht . . . 240
Symptomkontrolle . . . 240
Hirndruck . . . 240
Steroidnebenwirkungen und -myopathie . . . 241
Übelkeit und Erbrechen . . . 241
Akutes hirnorganisches Psychosyndrom . . . 242
Sprach- und Sprechstörungen . . . 242
Mobilität und Selbstständigkeit . . . 243
Dysphagie . . . 244
Depression und Angst . . . 244
Besonderheiten der Sterbephase . . . 245
Medikamente in der Terminalphase . . . 245
Steroide . . . 245
Flüssigkeit in der Sterbephase . . . 246
Betreuung der Angehörigen . . . 246
Möglichkeiten der Versorgung im Münchner Raum . . . 246
Beratungsstellen . . . 246
Zusammenfassung und Ausblick . . . 246

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Psychoonkologische Aspekte bei malignen Hirntumoren
J. Schneider, K. Kremsreiter, A. Dinkel, P. Heußner, P. Herschbach 249

Abstrakt 249
Einleitung 249
Psychosoziale Belastungen 249
Neuropsychologische Beeinträchtigungen 251
Ursachen 252
Verlaufsaspekte 252
Beeinträchtigte neuropsychologische Funktionen 252
Situation der Angehörigen 254
Psychosoziale Belastungen 254
Unterstützungsbedürfnisse 255
Zusammenfassung und Ausblick 256

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe 259

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems

J. Schlegel, J. Herms, U. Schüller

Abstrakt

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems stellt die weltweit anerkannte Einteilung der Hirntumoren in verschiedene Entitäten dar, die sich bezüglich ihres zellulären Ursprungs, ihrer Histomorphologie, ihrer Molekulargenetik und ihres klinischen Verlaufs voneinander abgrenzen. Dabei ist die Gradierung der Hirntumoren in die Grade I–IV ein von der Therapie unabhängiges Maß für die klinische Prognose nach Diagnosestellung. Neue Erkenntnisse in der Erforschung der Hirntumoren führen regelmäßig zu Modifikationen der WHO-Klassifikation, die zum Ziel haben, die Behandlung der Patienten auf Grundlage einer exakten Diagnose immer weiter zu optimieren.

Aktuell erfährt die Klassifikation für Hirntumoren vor allem im Bereich der Gliome und der embryonalen Tumoren Neuerungen, die auf den Erkenntnissen fußen, dass die parallele Untersuchung von Histologie und Molekulargenetik eine deutlich exaktere Einordnung der Tumoren als bislang zulässt. Prominente Beispiele hierfür sind die Gliome, für deren Diagnostik der Nachweis oder der Ausschluss einer IDH1/2-Mutation jetzt unumgänglich ist, oder die Medulloblastome, die nicht mehr rein histologisch, sondern molekular subtypisiert werden. Neben der genaueren Diagnostik werden durch die modernen neuropathologischen Methoden, die auch die molekularen Parameter mit einschließen, mitunter Zielstrukturen oder molekulare Mechanismen nachgewiesen, die die Grundlage für Therapieansätze darstellen, welche nicht nur den Phänotyp, sondern auch die Biologie eines Tumors berücksichtigen.

Einleitung

Die nächste Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems soll im Jahr 2016 erscheinen und wird einige grundlegende Änderungen aufweisen. So wird die WHO-Klassifikation 2016 erstmals molekulare Befunde in die Klassifikation integrieren und wird daher zu einer biologisch schärferen und genaueren Abgrenzung der klinisch-pathologischen Entitäten führen. Die Einteilung der Tumoren wird sich jedoch weiterhin am histologischen Differenzierungsgrad orientieren und in die WHO-Grade I bis IV erfolgen.

Die Richtlinien für die Erstellung der neuen Ausgabe der WHO-Klassifikation wurden auf einer Konferenz festgelegt, die 2014 in Haarlem stattfand [13]. Die Haarlem-Kriterien sollen insbesondere dazu dienen, diagnostische Entitäten so eng wie möglich zu definieren, sodass eine hohe *Inter-Observer*-Reproduzierbarkeit erreicht wird. Dazu sollen integrierte Diagnosen erstellt werden, in die die histologische Beurteilung, der WHO-Grad und der molekularpathologische Befund einfließen. Für die einzelnen Entitäten wurde festgelegt, ob molekulare Untersuchungen für die Diagnose nötig sind, zu empfehlen wären oder aber zurzeit noch nicht erforderlich sind. Einige pädiatrische Entitäten werden zukünftig von den histologisch gleichartigen adulten Varianten klar abgetrennt werden. Dabei werden die Befunde der molekularen Tests für die einzelnen Entitäten in einer standardisierten Form erhoben werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Gliome

Molekularpathologie

Die weitreichendsten Konsequenzen der neuen WHO-Klassifikation betreffen die Gruppe der diffusen astrozytären und oligodendroglialen Tumoren. Der Nachweis von Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenasen 1 oder 2 (IDH1/2) in diesen Tumoren, die möglicherweise das genetische Schrittmacherereignis in ihrer Entstehung darstellen, hat zu einer Umgruppierung in der WHO-Klassifikation 2016 geführt. Die diffusen Astrozytome und die Oligodendrogliome werden nun auf der Basis der IDH-Mutation zu einer Gruppe zusammengefasst. Die kombinierte Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19 (1p/19q) definiert die Diagnose eines Oligodendroglioms [20]. Konstant ist auch der Nachweis des Verlustes der ATRX-Expression in IDH-mutierten Astrozytomen. Konsequenz der genetischen Differenzialdiagnose ist der Wegfall der Oligoastrozytome.

Bei den Glioblastomen konnte sich die WHO-Arbeitsgruppe nicht zu einem ebenso konsequenten Vorgehen einigen und unterscheidet das „typische" Glioblastom, das keine IDH-Mutation aufweist und mehr als 90 % der Fälle ausmacht, und das seltenere IDH-mutierte Glioblastom. Letzteres wäre aus tumorbiologischer Sicht in der Gruppe der IDH-mutierten Astrozytome, aus denen es sich als sekundäres Glioblastom ableitet, besser aufgehoben. Ob sich bis zur Drucklegung der neuen WHO-Klassifikation eine Änderung ergibt, lässt sich während der Erarbeitung dieses Manuals noch nicht abschließend beurteilen. Zunächst als provisorische neue Variante könnte auch das sehr seltene epitheloide/rhabdoide Glioblastom hinzugefügt werden.

Insgesamt wurden für die Glioblastome seit jeher zahlreiche weitere genetische und zuletzt v. a. epigenetische Veränderungen nachgewiesen, die sich möglicherweise einmal als diagnostisch und therapeutisch relevant erweisen könnten. Zurzeit haben sie noch keine Relevanz für die Klassifikation dieser Entität.

Als neue Entität wird das diffuse Gliom der Mittellinie mit Mutation des Lysins in Position 27 der Histon 3.3-Variante (*diffuse midline glioma, H3-K27M mutant*) in die Klassifikation aufgenommen werden, das bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt.

Die Gruppe der anderen astrozytären Tumoren umfasst die umschrieben wachsenden Astrozytome, namentlich das pilozytische Astrozytom, das subependymale Riesenzellastrozytom und das pleomorphe Xanthoastrozytom. Auch in dieser Gruppe konnte die Molekularpathologie konsolidiert werden, ohne dass dieses jedoch zu Veränderungen in der Klassifikation dieser Tumoren [7] geführt hat.

In den letzten Jahren konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die modernen genetischen Hochdurchsatz-Untersuchungsmethoden, insbesondere das *next generation sequencing* (NGS) und die epigenetische Untersuchung mithilfe genomweiter Methylierungsanalysen (450K array), eine präzisere Zuordnung erlauben als die histologische Diagnose. Es wäre aber fatal zu glauben, dass damit die histopathologische durch eine rein genetische Diagnostik ersetzt werden könnte. So erfordert das charakteristische infiltrative Wachstum und die gewebliche Heterogenität glialer Tumoren die histologische Inaugenscheinnahme des Gewebes, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Auch die wichtige Differenzialdiagnostik nichtneoplastischer Prozesse, insbesondere beim malignen Gliom, ist mit einer rein genetischen Untersuchung nicht möglich. Die aktuelle neuroonkologische Diagnostik der neuen WHO-Klassifikation wird daher auf einem molekularpathologischen Vorgehen beruhen, das konsequent die molekulargenetischen Resultate mit den histopathologischen Befunden in der Hand des Neuropathologen integriert.

Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren

Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad II

Ein astroglialer Tumor, der histologisch durch ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung, langsames Wachstum und diffuse Infiltration der angrenzenden Hirnstrukturen und genetisch durch eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen charakterisiert ist. Diese Tumoren haben eine ausgeprägte Tendenz zur malignen Progression hin zum anaplastischen Astrozytom und zum Glioblastom. Typischerweise sind jüngere Erwachsene betroffen.

Diffuse Astrozytome sind hochdifferenzierte astrogliale Tumoren mit einer lockeren, nicht selten mikrozystisch umgewandelten Tumorgewebsmatrix. Die Zellzahl übertrifft nur geringgradig die der nichtneoplastischen Astroglia und die zelluläre

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Polymorphie ist lediglich diskret. Mitosen fehlen. Als histologische Variante wird nur noch das gemistozytische Astrozytom klassifiziert, die fibrilläre und die protoplasmatische Variante entfallen in der neuen WHO-Klassifikation.

Gemistozytische Astrozytome, IDH-mutiert: Es dominieren großleibige astrogliale Tumorzellen mit exzentrischen Zellkernen und einem plumpen, leicht eosinophilen Zytoplasma. Vereinzelt finden sich auch mehrkernige Zellen und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Zysten sind selten, die Zellen exprimieren GFAP.

Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad III

Ein diffuses Astrozytom mit fokaler oder generalisierter Anaplasie und deutlich erhöhter Proliferationstendenz. Im mittleren und höheren Lebensalter entweder als Rezidiv eines zuvor niedergradigen Astrozytoms oder primär auftretend. Im Gegensatz zu den diffusen Astrozytomen des WHO-Grades II finden sich fokal oder generalisiert Zeichen der Anaplasie: erhöhte mitotische Aktivität, Kernpolymorphie und Einzelzellnekrosen. Der Nachweis von Gefäßproliferaten und flächenhaften Nekrosen führt zur Diagnose eines Glioblastoms.

Diffuses und anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp
Diffuses und anaplastisches Astrozytom, NOS

Die Kategorie des „IDH-Wildtyp-Astrozytoms“ muss als ein Provisorium gewertet werden. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Mehrheit dieser Tumoren anderen molekularpathologisch definierten Kategorien zugeordnet werden kann, insbesondere dem Glioblastom.

Die Diagnose „*not otherwise specified*“ (NOS) sollte sehr seltenen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen eine genetische Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte.

Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad II

Ein langsam wachsender, hochdifferenzierter und diffus infiltrierender Tumor der Oligodendroglia mit bevorzugtem Auftreten im Erwachsenenalter und Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären, der eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen aufweist und eine Kodeletion der Chromosomen 1p und 19q.

Es handelt sich um einen isomorphen, kapillarreichen Tumor mit typischer Ausbildung sogenannter „Honigwaben“-Architektur. Fast regelmäßig treten Mikroverkalkungen auf, vor allem in der Infiltrationszone. Häufig Nachweis von Mikrogemistozyten und/oder gliofibrillären Oligodendrozyten. Nicht selten findet sich eine Infiltration des Subarachnoidalraumes.

Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad III

Die WHO-Arbeitsgruppe betont, dass die Kriterien für die Abgrenzung der Oligodendrogliome des WHO-Grades II und III durch wissenschaftliche Studien geschärft werden müssen. Dennoch wird auch in der neuen WHO-Klassifikation die Graduierung beibehalten. Danach ist das anaplastische Oligodendrogliom ein Tumor mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation. Es finden sich die histopathologischen Zeichen der Entdifferenzierung, mitunter kann die typische „Honigwaben“-Architektur verloren gehen. Es tritt eine erhöhte Kernpolymorphie auf, eine höhere Zelldichte und mitotische Aktivität weisen auf eine erhöhte Proliferation hin und es finden sich gelegentlich Kapillarproliferate und Einzelzellnekrosen.

Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO-Grad IV

Häufigster maligner Tumor des Zentralnervensystems, bevorzugtes Auftreten im höheren Lebensalter, Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären und im Balken (Schmetterlingsgliom). Die IDH-Gene liegen unmutiert, also in Wildtyp-Konfiguration vor.

Makroskopisch und histopathologisch ist das Glioblastom durch eine ausgeprägte Gewebs- und Zellpolymorphie mit strichförmigen und flächenhaften Tumorgewebsnekrosen, Gefäßproliferaten und durch eine diffuse Infiltration des angrenzenden Hirnparenchyms gekennzeichnet. Folgende Varianten können auftreten:

Beim *Riesenzell-Glioblastom* dominieren zum Teil bizarre ein- und mehrkernige Riesenzellen, das *Gliosarkom* weist eine ausgeprägte, von den Gefäß-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

proliferaten ausgehende sarkomatöse Komponente auf. Als neue Variante soll das *epitheloide/rhabdoide Glioblastom* in die neue WHO-Klassifikation aufgenommen werden, während Glioblastome mit PNET-Komponente, kleinzellige Glioblastome und Granularzell-Glioblastome nicht als Varianten des Glioblastoms, sondern als Wachstumsform ansonsten typischer Glioblastome angesehen werden.

Glioblastom, IDH-mutiert

Glioblastome mit IDH-Mutation verhalten sich prognostisch identisch wie IDH-mutierte Astrozytome. Ob sich daraus Konsequenzen für die Klassifikation ergeben, ist zur Drucklegung dieses Manuals noch nicht erkennbar.

Diffuses Mittellinien-Gliom, H3.3-K27M-mutiert

Diese neue Entität ist ein Tumor des Kindes- und Jugendalters sowie in selteneren Fällen auch Erwachsener bis zur 5. Lebensdekade, der unter der Bezeichnung „diffuses intrinsisches Ponsgliom" bereits seit Längerem diagnostiziert wird. Molekularpathologisch zeigt die deutlich überwiegende Mehrheit dieser Tumoren eine Mutation des Lysins 27 des Histon 3.3 (*H3F3A*). Auf der Basis dieses genetischen Befundes konnte gezeigt werden, dass auch andere mittelliniennahe diffuse Gliome unterschiedlicher Malignitätsgrade bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dieser Entität entsprechen.

Molekularpathologie

Die integrierten Diagnosen der neuen WHO-Klassifikation enthalten neben dem histologischen Befund und dem WHO-Grad auch die molekularpathologische Diagnose. Für die Erhebung des molekularen Befundes stehen eine Reihe sehr gut etablierter Methoden zur Verfügung, die hier kurz dargestellt werden sollen (Abbildung 1) [13].

Die grundlegende Untersuchung ist die Erhebung des IDH-Status. Für die häufigste Mutation (p. R132H des IDH1), die über 80 % aller IDH-Mutationen ausmacht, steht ein sehr zuverlässiger Antikörper für die Immunhistochemie zur Verfügung. Bei negativem Ergebnis sollte eine Sequenzierung der Mutations-Hotspots des IDH1- und des IDH2-Gens durchgeführt werden, außer der Befund passt zu einem typischen Glioblastom (Patient über 55 Jahre alt, kein glialer Tumor anderer Provenienz in der Vorgeschichte, kein mittelliniennaher Tumor oder ein mittelliniennaher Tumor ohne H3.3-K27M-Mutation), das den IDH-Wildtyp aufweist.

Alle IDH-mutierten Gliome sollten auf eine Kodeletion 1p/19q untersucht werden, auch wenn der histologische Befund nicht einem Oligodendrogliom entspricht. Für die molekulare Untersuchung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (Fluoreszenz In-Situ-Hybridisierung, FISH; Mikrosatelliten-Untersuchung, LOH; multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA; array-basierte Methoden). Die Diagnose Oligodendrogliom wird durch den Nachweis des kombinierten Verlustes der Chromosomen 1p und 19q gestellt, Teilverluste sind diagnostisch nicht ausreichend und sprechen bei anderen Entitäten eher für eine schlechtere Prognose [20].

Bei fehlendem Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion kann der Verlust der Kernfärbung für ATRX in der Immunhistochemie als Kriterium für die Diagnose eines astrozytären Tumors gewertet werden. Auch p53-Mutationen sind dafür geeignet, allerdings ist die Untersuchung sehr aufwendig und nicht ganz so konstant wie die Kodeletion bei den Oligodendrogliomen. Daher sind diese molekularen Befunde nicht obligatorisch für die Diagnose und im Moment wohl eher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten [7].

Bei Gliomen in mittelliniennaher Lokalisation, insbesondere Rückenmarks-, Pons- und Thalamusgliomen bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen, die einen IDH-Wildtyp aufweisen, sollte eine Untersuchung der H3.3-K27M-Mutation erfolgen (Immunhistochemie, Sequenzierung).

Schwierig gestalten sich noch die diffusen Astrozytome ohne Nachweis einer IDH-Mutation. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass fast alle dieser Tumoren bzgl. ihres klinischen Verlaufs und ihrer Molekularbiologie anderen Entitäten zugeordnet werden konnten [16]. Insbesondere fand sich ein hoher Anteil, der ein dem Glioblastom entsprechendes molekulares Profil aufwies. Dieser Befund würde erklären, dass sich die IDH-Wildtyp-Astrozytome prognostisch deutlich schlechter verhalten als die Tumoren mit IDH-Mutation [5]. Grundsätzlich stellt sich dabei auch die Frage, ob die molekularpathologischen Befunde eine bessere prognostische Abschätzung erlauben als die histologische Diffe-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

renzierung und daher die WHO-Grade ersetzen sollten oder ob die WHO-Grade den molekularen Befund wiedergeben sollten.

Für die Glioblastome wurden zuletzt unterschiedliche Subgruppen aufgrund des Expressions- oder Methylierungsprofils postuliert [1]. Obwohl diese Einteilung noch keine Relevanz für die Diagnostik hat, haben die molekularen Veränderungen bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen durchaus prognostische Relevanz. Neben der K27M-Mutation finden sich auch Tumoren mit einer Mutation des Glycins 34 (G34) des Histon-3.3-Gens H3F3A. Diese Tumoren weisen ein unterschiedliches Methylierungsmuster sowie ATRX-Verlust/p53-Mutationen auf und sind prognostisch ungünstig. Eine Reihe weiterer, durchaus konstanter molekularpathologischer Surrogatmarker (u. a. TERT; CIC, FUBP1 bei Oligodendrogliomen) werden noch als unzureichend für die diagnostische Verwertung eingeschätzt.

Prädiktive Faktoren

Als molekularer Marker mit hohem prädiktivem Wert für eine (Radio-)Chemotherapie mit Temozolomid beim Glioblastom hat sich der Nachweis der Methylierung des Promotors des Gens für die

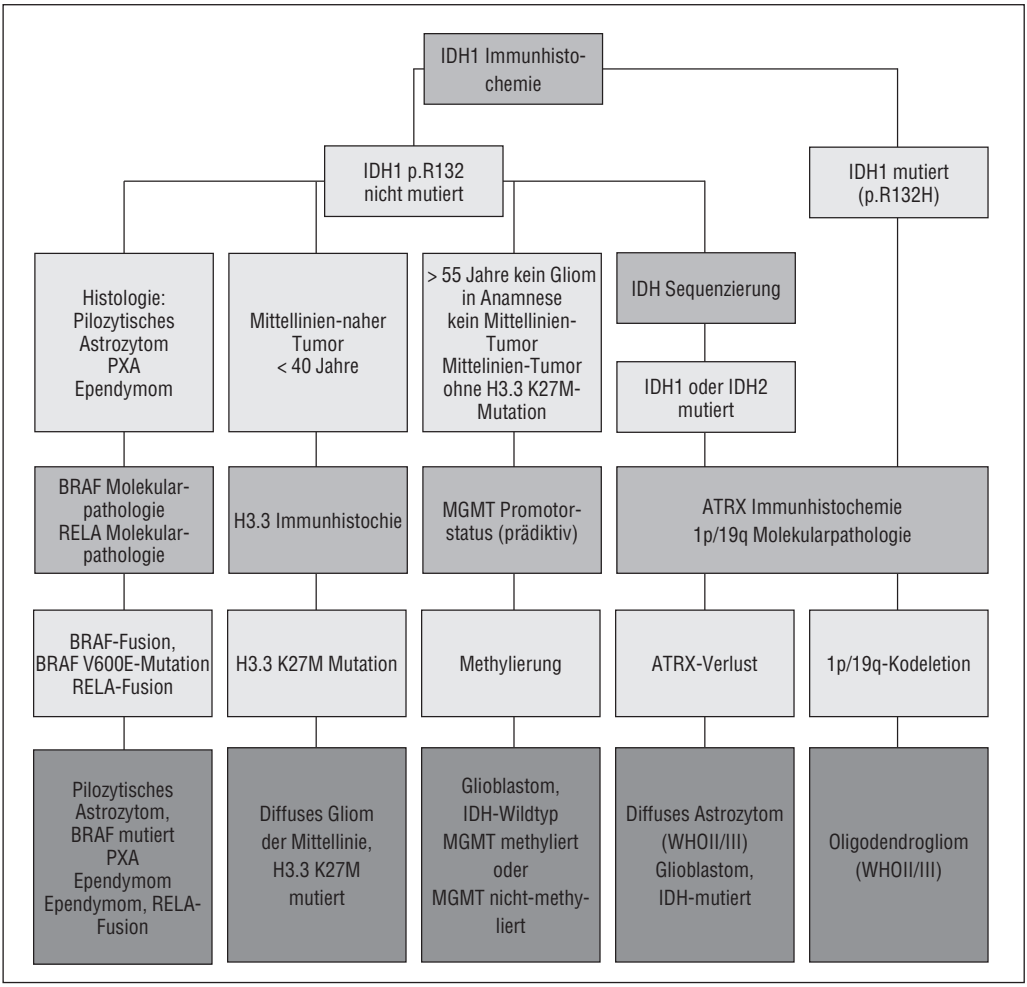


Abbildung 1. Flussdiagramm molekulare Diagnostik.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) bewährt. Bei älteren Glioblastompatienten ist der MGMT-Status für die Therapieentscheidung einer Monotherapie führend.

Durch die Promotormethylierung wird das Gen transkriptionell „abgeschaltet", d. h. es wird kein MGMT gebildet. MGMT ist ein wichtiger Faktor für die DNA-Reparatur. Wenn also durch die Promotormethylierung kein MGMT vorhanden ist, findet keine Reparatur der therapiebedingten DNA-Schäden der Tumorzellen statt und die Therapiewirkung ist besser.

Andere astrozytäre Tumoren

Pilozytisches Astrozytom (WHO-Grad I)

Ein relativ umschriebener, langsam wachsender, häufig zystischer Tumor der Astroglia mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter, häufig lokalisiert in mittelliniennahen Strukturen wie Hirnstamm, Stammganglien und als Optikusgliom sowie in Kleinhirn und Rückenmark.

Es handelt sich um einen zellarmen, faserreichen astroglialen Tumor mit einem typischen biphasischen Wachstumsmuster mit kompakten Anteilen, die aus bipolaren (piloiden) Zellen und typischen Rosenthal'schen Fasern bestehen, und lockeren Arealen, die multipolare Zellen in einer mikrozystisch aufgelockerten Matrix mit eosinophilen granulären Körperchen enthalten. Bei den sogenannten Rosenthal'schen Fasern handelt es sich um korkenzieherartige eosinophile Gliafortsätze, die nicht spezifisch sind für pilozytische Astrozytome, in denen sie auch völlig fehlen können. Auch in reaktiven Prozessen treten diese Veränderungen auf. Eosinophile granuläre Körperchen sind globuläre hyaline Einschlüsse (protein droplets), die sich in den Gliafortsätzen nachweisen lassen und auch bei anderen Neoplasien auftreten können. Mitosen sind in pilozytischen Astrozytomen selten. Prominente Kernpolymorphie, Gefäßproliferation und Invasion des Subarachnoidalraumes treten häufig auf und sind im Allgemeinen nicht als prognostisch ungünstige Parameter anzusehen. Eine maligne Transformation tritt extrem selten auf, dagegen sind regressive Veränderungen, vor allem Zystenbildung, häufig. Neben der klassischen „juvenilen" Form treten andere Wachstumsformen, die allein durch die piloide Zytologie charakterisiert sind, selten auf.

Als eigenständige Variante besteht das *pilomyxoide Astrozytom*, das sich durch eine myxoide Auflockerung der Tumormatrix auszeichnet und dessen Graduierung nicht ganz einfach ist. Vielfach zeichnen sich die pilomyxoiden Astrozytome durch ein aggressiveres Wachstum aus und wurden bisher dem WHO-Grad II zugeordnet. In der WHO-Klassifikation 2016 wird dagegen keine Graduierung mehr vorgeschlagen.

Molekularpathologie

Die pilozytischen Astrozytome zeigen häufig Mutationen des BRAF-Gens. Dabei handelt es sich in 80 % um Fusionen mit anderen Genen und seltener um die auch in anderen Tumoren, v. a. im Melanom, häufigen V600E-Punktmutationen [6]. BRAF-V600E-Mutationen sind demgegenüber die häufigsten genetischen Alterationen im pleomorphen Xanthoastrozytom (s. u.).

Das pilozytische Astrozytom ist der typische zentralnervöse Tumor der Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen, NF1, MIM-No. 162 200), tritt bei etwa 15 % der Patienten am häufigsten auch bilateral im Verlauf des N. opticus auf. Etwa ein Drittel der Patienten mit Tumoren in dieser Lokalisation leidet an NF1.

Pleomorphes Xanthoastrozytom, WHO-Grad II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom, WHO-Grad III

Ein oberflächlich lokalisierter astroglialer Tumor der Großhirnhemisphären mit Infiltration der Meningen. Bevorzugtes Auftreten im Kindes- und Jugendalter. Trotz deutlicher Zell- und Gewebspolymorphie mit bizarren Riesenzellen und xanthomatösen Veränderungen relativ günstige Prognose.

Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität und/oder Tumorgewebsnekrose werden in der neuen WHO-Klassifikation als anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (PXA) bezeichnet und dem WHO-Grad III zugeordnet.

Subependymales Riesenzell-Astrozytom (WHO-Grad I)

Üblicherweise im Rahmen einer tuberösen Sklerose auftretender, gutartiger, abgegrenzter und langsam wachsender astroglialer Tumor mit bevorzugter

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lokalisation am Boden der Seitenventrikel und intraventrikulärer Ausdehnung mit gelegentlicher Verlegung des Foramen Monroi.

Etwa 30 % der Tuberöse-Sklerose-Patienten weisen Mutationen im *TSC1*-Gen (MIM-No. 191 100) auf Chromosom 9q34 auf, während 70 % Mutationen im *TSC2*-Gen (MIM-No. 190 092) auf Chromosom 16p13.3 zeigen. Nicht selten liegen biallelische Mutationen vor. Die Genprodukte Tuberin und Hamartin sind inzwischen gut funktionell charakterisiert [12].

Essentials

- Die aktuelle neuroonkologische Diagnostik der neuen WHO-Klassifikation beruht auf einem molekularpathologischen Vorgehen, das konsequent die molekulargenetischen Resultate mit den histopathologischen Befunden in der Hand des Neuropathologen integriert.
- Die diffusen Astrozytome und die Oligodendrogliome werden auf der Basis der IDH-Mutation zu einer Gruppe zusammengefasst, Glioblastome haben keine IDH-Mutationen.
- Oligodendrogliome weisen regelmäßig Verluste der Chromosomen 1p/19q auf, Astrozytome zeigen einen Verlust der ATRX-Expression.
- Als neue Entität wird das diffuse Gliom der Mittellinie mit Mutation des Lysins in Position 27 der Histon 3.3-Variante (diffuse midline glioma, H3-K27M mutant) in die Klassifikation aufgenommen, das bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt.
- Die pilozytischen Astrozytome zeigen häufig Mutationen des BRAF-Gens.
- Als molekularer Marker mit hohem prädiktivem Wert für eine (Radio-)Chemotherapie mit Temozolomid hat sich der Nachweis der Methylierung des MGMT-Promotors bewährt.

Ependymale Tumoren

Ependymom, WHO-Grad II

Ein langsam wachsender, differenzierter Tumor des Ventrikelependyms mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen und typischem intraventrikulären Wachstum.

Es handelt sich um einen mäßig zellreichen, gut abgegrenzten, isomorphen glialen Tumor mit typischer Ausbildung perivaskulärer kernfreier Räume (sogenannter „Pseudo-Rosetten“), vereinzelt auch echte Rosetten und Ependymschläuche. Gelegentlich auch zellreiche Tumoren ohne gesteigerte Mitoserate (bisheriges zellreiches Ependymom, in der WHO-Klassifikation 2016 nicht mehr vorgesehen).

Folgende histopathologische Varianten werden beobachtet:

- *Papilläres Ependymom:*
  seltener papillärer Tumor
- *Klarzell-Ependymom:*
  an Oligodendrogliome erinnernder Tumor, aber mit typischen „Pseudo-Rosetten“
- *Tanycytisches Ependymom:*
  spindelzellige Variante, vor allem im Rückenmark auftretend

Anaplastisches Ependymom, WHO-Grad III

Ependymom mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation. Bei den anaplastischen Ependymomen finden sich erhöhte Zelldichte und Mitoserate, Kernpolymorphie, invasives Wachstum, Gefäßproliferate und gelegentlich Nekrosen. Häufig Liquoraussaat.

Das Grading der Ependymome ist in der WHO-Klassifikation 2016 unverändert geblieben – wenn auch weiterhin umstritten.

Ependymom, RELA-Fusion, WHO-Grad III

Vorwiegend bei Kindern auftretendes supratentorielles Ependymom mit molekularem Nachweis einer C11orf95/RELA-Fusion, aus der eine konstitutive Aktivierung des NFkappaB-Signalweges mit nukleärer Akkumulation von p65 resultiert [14]. Diese prognostisch ungünstigen Tumoren werden in die WHO-Klassifikation 2016 neu aufgenommen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Myxopapilläres Ependymom, WHO-Grad I

Ein fast ausschließlich im Conus/Cauda/Filum terminale auftretender, langsam wachsender Tumor des jüngeren Erwachsenenalters, mit charakteristischer radiärer Anordnung der kuboidalen bis elongierten, GFAP-exprimierenden Tumorzellen um ein vaskuläres Stroma; zwischen den Zellkomplexen Anreicherung einer mukoiden Matrix, nur bei inkompletter Ausräumung seltene Rezidive.

Subependymom, WHO-Grad I

Tumor der subependymalen Glia, vor allem in der Wand des 4. Ventrikels und der Seitenventrikel auftretend mit extrem geringer Wachstumstendenz, bestehend aus Nestern isomorpher glialer Zellen in einer dichten fibrillären Matrix mit kleinzystischer Auflockerung.

Molekularpathologie

Auch bei den Ependymomen konnten die bisherigen Forschungsergebnisse konsolidiert werden. Anhand der Methylierungsprofile konnten zuletzt neun verschiedene Subgruppen von Tumoren identifiziert werden, die sich molekular und klinisch deutlich unterschieden [15].

Bei den supratentoriellen Tumoren finden sich am häufigsten Ependymome mit RELA-Fusion, die von der WHO-Arbeitsgruppe als neue Entität aufgenommen werden sollen. Daneben treten selten Ependymome mit einer noch unzureichend charakterisierten weiteren Fusion auf. Bei den Ependymomen der hinteren Schädelgrube können zwei Subgruppen unterschieden werden: Eine Gruppe A mit ausgeprägter genomischer Methylierung (sog. CIMP-Phänotyp) und eine Gruppe B mit erheblicher genomischer Instabilität. Zusätzlich finden sich in beiden genannten Lokalisationen Subependymome.

Die spinalen Ependymome weisen häufig Mutationen im NF2-Gen auf, hier finden sich die histologisch definierten Ependymome, die anaplastischen Ependymome und myxopapillären Ependymome. Die beiden zahlenmäßig häufigsten Subgruppen, die supratentoriellen Ependymome mit RELA-Fusion und die Gruppe B der hinteren Schädelgrube, weisen die mit Abstand schlechteste Prognose auf, während sie in allen anderen Subgruppen ausgezeichnet ist.

Essentials

- Neben den histologischen Varianten finden molekulare Parameter auch bei den Ependymomen Eingang in die integrierte Diagnostik.
- Die beiden zahlenmäßig häufigsten Subgruppen, die supratentoriellen Ependymome mit RELA-Fusion und die Gruppe B der hinteren Schädelgrube mit erheblicher genomischer Instabilität, weisen die mit Abstand schlechteste Prognose auf, während sie in allen anderen Subgruppen ausgezeichnet ist.

Tumoren des Plexus choroideus

Das *Plexuspapillom* (WHO-Grad I) ist ein bevorzugt im Seitenventrikel und 4. Ventrikel auftretender intraventrikulärer, hochdifferenzierter, papillärer Tumor, histologisch kaum vom Plexusepithel zu unterscheiden. Das *Plexuskarzinom* (WHO-Grad III) ist die extrem seltene maligne Variante des Plexuspapilloms mit raschem Wachstum und Infiltration des umgebenden Hirnparenchyms.

Neuronale Tumoren und glio-neuronale Mischtumoren

In dieser Gruppe fasst die WHO-Klassifikation eine Reihe seltener, meist gutartiger oder niedrigmaligner Tumoren zusammen, die überwiegend im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter auftreten. Sie sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer neuronalen oder gemischten glio-neuronalen Komponente. Am häufigsten sind hierunter noch die Gangliogliome, die auch in der hinteren Schädelgrube oder spinal auftreten können [4]. Der gliale Anteil kann selten, wie im Falle des Gangliogliomas, auch entdifferenzieren. Die Tumoren dieser Gruppe sind mit ihrem korrespondierenden WHO-Grad in Tabelle 1 zusammengefasst.

Molekularpathologie

Die glio-neuronalen Mischtumoren weisen auffällige molekulare Gemeinsamkeiten mit den umschrieben wachsenden Astrozytomen auf, so finden sich in 20–40 % der Gangliogliome und DNTs BRAF-V600E-Mutationen. Die seltenen Ganglio-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Neuronale und glio-neuronale Mischtumoren.

Entität	WHO-Grad
Desmoplastisches infantiles Astrozytom (DIA) und Gangliogliom (DIG)	I
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT)	I
Gangliozytom und Gangliogliom	I
Papillärer glio-neuronaler Tumor	I
Rosettenbildender glio-neuronaler Tumor des vierten Ventrikels	I
Zentrales und extraventrikuläres Neurozytom	II
Zerebelläres Liponeurozytom	II
Spinales Paragangliom	I

gliome mit BRAF-Fusion ähneln histologisch den pilozytischen Astrozytomen mit neoplastischer Ganglienzellkomponente.

Pinealistumoren

Histogenetisch stammen 30–50 % der Tumoren im Bereich der Glandula pinealis von den Pinealozyten ab, die sowohl eine neuroendokrine, wie auch eine photosensorische Funktion besitzen. Das Ausmaß der Tumorzelldifferenzierung kann dabei ein sehr breites Spektrum umfassen und spiegelt sich im klinischen Verhalten wider. Der Rest der Tumoren der Pinealisregion sind überwiegend Keimzelltumoren oder astrozytäre Gliome.

Pineozytom (WHO-Grad II)

Langsam wachsender Pinealistumor des jungen Erwachsenenalters, bestehend aus kleinen, einheitlichen und reifen Tumorzellen, die Pineozyten ähneln. Meist wachsen sie in Zelllagen, können aber auch Rosetten bilden. Eine zerebrospinale Metastasierung ist beim Pineozytom nicht zu erwarten, die 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 86 %.

Pineoblastom (WHO-Grad IV)

Es handelt sich um einen hochmalignen Tumor, der sich aus primitiven embryonalen Zellen zusammensetzt. Diese liegen dicht gepackt zusammen und weisen runde, irregulär geformte Kerne mit nur wenig Zytoplasma auf. Sie können Homer-Wright- und Flexner-Wintersteiner-Rosetten bilden. Sie können in jedem Lebensalter, bevorzugt jedoch in den ersten zwei Dekaden, vorkommen. Pineoblastome wachsen aggressiv und streuen Tumorzellen über den Liquorweg sowie selten nach extrakraniell.

Tumoren des Pinealisparenchyms mit intermediärer Differenzierung

Pinealistumoren mit intermediärer Differenzierung zeichnen sich durch ein monomorphes Zellbild aus, wobei die Tumorzelldichte sehr hoch ist und gelegentlich Mitosen vorkommen können. Sie treten in jedem Lebensalter auf und metastasieren selten. Die biologische Wertigkeit dieses Tumors ist in der WHO-Klassifikation nicht definitiv festgelegt. Sie entspricht am ehestem einem WHO-Grad III.

Embryonale Tumoren

Unter den embryonalen Tumoren des ZNS sind vor allem fünf Tumorgruppen bekannt: Das *Medulloblastom*, der *atypische teratoide/rhabdoide Tumor (AT/RT)*, der embryonale Tumor mit vielschichtigen Rosetten (*embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR*), das *ZNS Neuroblastom* und das *ZNS Ganglioneuroblastom*. Embryonale Tumoren des ZNS, die mangels entsprechender Differenzierungsmerkmale und genetischer Veränderungen nicht in diese oder andere Gruppen fallen, werden als *embryonale Tumoren des ZNS, not otherwise specified (NOS)* bezeichnet. Die bislang als primitiv neuroektodermale Tumoren (PNET) bekannten Malignome verteilen sich auf die zuvor genannten und andere Tumorgruppen und stellen in der neuen WHO-Klassifikation keine spezifische Entität mehr dar.

Medulloblastom, WHO-Grad IV

Das Medulloblastom teilt sich in folgende vier Subgruppen auf, die jeweils eigene Entitäten darstellen. Diese Entitäten unterscheiden sich in Bezug auf ihre Molekularbiologie und ihren klinischen Verlauf. Medulloblastome entstehen ausschließlich in der hinteren Schädelgrube, WNT Medulloblastome wohl am dorsalen Hirnstamm [3] und SHH Medulloblastome an der Kleinhirnoberfläche [17].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

WNT Medulloblastom

Die mit ca. 15 % der Fälle kleinste Gruppe von Medulloblastomen. Diese Fälle tragen Mutationen, die zur konstitutiven Aktivierung des WNT-Signalwegs führen (meist innerhalb von Exon 3 des *CTNNB1*-Gens). Klinisch zeigen die Patienten ein 5-Jahres-Überleben von > 90 %. Medulloblastome, die im Rahmen eines Turcot-Syndroms auftreten, gehören zu dieser Entität.

TP53 WT SHH Medulloblastom

Ca. 20 % der Patienten mit Medulloblastomen gehören zu dieser Gruppe. Es handelt sich vorwiegend um Patienten unter 3 oder über 15 Jahren. Molekular zeigt sich eine konstitutive Aktivierung des SHH-Signalwegs, z. B. aufgrund von Mutationen bei *PTCH1, SMO* oder *SUFU* [11]. Mutationen bei *TP53* liegen hier definitionsgemäß nicht vor. Medulloblastome, die im Rahmen eines Goltz-Gorlin-Syndroms auftreten, gehören zu dieser Entität. Vor allem Patienten unter 3 Jahren mit einem solchen Tumor haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer entsprechenden Mutation in der Keimbahn [2].

TP53 Mut SHH Medulloblastom

Patienten mit solchen Tumoren sind meist zwischen 5 und 15 Jahre alt und tragen ein hohes Risiko für das Vorliegen eines Li-Fraumeni-Syndroms. Neben genetischen Alterationen des SHH-Signalwegs finden sich in diesen (eher seltenen) Tumoren *TP53*-Mutationen [21].

Medulloblastom non-WNT, non-SHH

Die größte Gruppe von Medulloblastomen. Sie gehören weder zur WNT- noch zur SHH-Gruppe und ihre Molekularbiologie ist im Wesentlichen noch unverstanden. Innerhalb dieser Entität kennt man Gruppe-3- und Gruppe-4-Tumoren, die sich bzgl. ihrer Epigenetik und ihrer Genexpression unterscheiden. Vor allem bei Gruppe-3-Tumoren geht man von einem besonders schlechten Überleben der Patienten aus.

Histopathologie

Histologisch kennt man *klassische, desmoplastische, extensiv-noduläre und großzellig/anaplastische Medulloblastome*. Während desmoplastische und extensiv-noduläre Medulloblastome fast ausschließlich SHH Medulloblastomen entsprechen, lassen sich großzellig/anaplastische Medulloblastome meist der Entität der non-WNT, non-SHH Medulloblastome zuordnen. Insgesamt gibt es jedoch keine klare Korrelation, insbesondere nicht für die klassischen Medulloblastome.

Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor (AT/RT), WHO-Grad IV

Diese Tumoren können in allen Regionen des ZNS entstehen und treten vor allem bei Kindern unter 5 Jahren auf. Sie zeichnen sich durch Verluste des *INI1*- oder, in sehr seltenen Fällen, des *BRG1*-Gens aus, die auch immunhistochemisch nachzuweisen sind. Morphologisch handelt es sich um sehr pleomorphe, meist rhabdoid differenzierte Tumoren, die auch mesenchymal oder (neuro)epithelial differenzierte Komponenten enthalten können. Die Prognose ist schlecht, zudem können AT/RT im Rahmen eines rhabdoiden Tumorprädispositionssyndroms entstehen.

Embryonaler Tumor mit vielschichtigen Rosetten (embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR)

Sehr seltener, in allen Regionen des ZNS auftretender Tumor. Es handelt sich um eine klinisch wie molekular homogene Gruppe aus Tumoren, die zuvor als Medulloepitheliome, Ependymoblastome oder embryonale Tumoren mit viel Neuropil und echten Rosetten (embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes, ETANTR) bezeichnet wurden. Histologisch zeigt sich eine gewisse Heterogenität, gemein sind den Tumoren jedoch die charakteristischen Rosetten. Molekular zeigen die Tumoren eine pathognomonische Amplifikation bei Chromosom 19q und eine Überexpression des Stammzellmarkers LIN28A [19].

ZNS Neuroblastom und ZNS Ganglioneuroblastom

Sehr seltene neuroblastische Tumoren, die neben Homer-Wright-Rosetten zumeist Tumorzellgruppen oder -nester ausbilden, die von Stromasepten umfasst werden und mehr oder weniger prominente

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Schwann-Zellkomponenten beinhalten. Im Falle der ZNS Ganglioneuroblastome dominieren ganglienzellartig differenzierte Tumorzellen.

Embryonaler Tumor des ZNS, not otherwise specified (NOS)

Embryonale Tumoren, die keiner der o. g. Klassen und auch keiner anderen Hirntumorklasse (z. B. Ependymomen oder malignen Gliomen) zugeordnet werden können: Entweder weil hierzu geeignete Untersuchungen nicht durchgeführt wurden oder weil Merkmale, die für andere Hirntumorklassen pathognomonisch sind, nicht nachgewiesen wurden.

Essentials

- Das Medulloblastom teilt sich in vier Subgruppen auf, die jeweils eigene Entitäten darstellen. Diese Entitäten unterscheiden sich in Bezug auf ihre Molekularbiologie und ihren klinischen Verlauf.
- Die Subgruppen des Medulloblastoms umfassen das WNT Medulloblastom, TP53 WT SHH Medulloblastom, TP53 Mut SHH Medulloblastom und das Medulloblastom non-WNT, non-SHH.
- Der atypische teratoide/rhabdoide Tumor (AT/RT), der bei Kindern unter 5 Jahren auftritt, zeichnet sich durch Verluste des INI1- oder, in sehr seltenen Fällen, des BRG1-Gens aus.

Tumoren der Hirnnerven und peripheren Nerven

Neurinom (Schwannom), WHO-Grad I

Von den Schwann-Zellen abgeleiteter Tumor des peripheren Nervensystems mit Vorzugslokalisation am N. vestibulocochlearis (Akustikusneurinom) und den dorsalen Wurzeln der Spinalnerven.

Das Neurinom ist typischerweise ein umschriebener, bindegewebig abgekapselter Tumor. Meist dominieren spindelzellige Elemente, in denen die Tumorzellen in Zügen und Strömen angeordnet sind (Antoni A), daneben finden sich zellärmere, faserarme Partien mit regressiven Veränderungen (Antoni B). In Antoni-A-Arealen finden sich häufig Verocay-Körperchen. Auch bei Auftreten von polymorphen Zellen und einzelnen Kernteilungsfiguren keine Änderung der Dignität.

Histopathologische Varianten:

- *Zelluläres Schwannom:* zellreiche Variante, Prädominanz Antoni A, Fehlen von Verocay-Körpern
- *Melanotisches Schwannom:* pigmentiertes Schwannom, reagiert mit Melanommarkern
- *Plexiformes Schwannom:* nodulärer Tumor, häufig subkutan, Assoziation mit NF2, aber nicht NF1

Neurofibrom, WHO-Grad I

Ein umschriebener intraneuraler oder diffus extraneuraler Tumor des peripheren Nervensystems, multiple Neurofibrome treten üblicherweise im Rahmen einer Neurofibromatose von Recklinghausen (NF1) auf. Die Tumoren bestehen aus neoplastischen Schwann-Zellen, Perineuralzellen und Fibroblasten, die umschrieben in einer kollagenen, teils muzinösen Matrix wachsen. Weiterhin finden sich, vor allem im Rahmen der NF1, plexiforme Neurofibrome und diffus subkutan wachsende Tumoren.

Perineuriom, WHO-Grad I

Ein gutartiger, ausschließlich aus neoplastischen Perineuralzellen bestehender Tumor. Beim *intraneuralen Perineuriom* proliferieren die Tumorzellen diffus im Endoneurium und bilden charakteristische zwiebelschalenförmige Zellformationen aus. Dieses Wachstumsmuster imitiert das Bild einer hypertrophen Neuropathie, ist aber im Gegensatz zu dieser segmental begrenzt. Im *Weichteilperineuriom* proliferieren Tumorzellen diffus im Weichteilgewebe, ohne dass eine Assoziation zu einem Nerven zu erkennen ist. Dieser Tumor präsentiert sich als solitäre, meist relativ kleine (1–7 cm), umschriebene, aber unbekapselte Tumormasse im Weichgewebe von Erwachsenen, vorzugsweise Frauen.

Dieser Tumor hat eine exzellente Prognose, ohne zu rezidivieren oder zu metastasieren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)

Jeder maligne Tumor, der sich von einem peripheren Nerven ableitet oder eine Nervenscheidendifferenzierung aufweist, außer Tumoren, die sich vom Epineurium und den Vasa nervorum ableiten. Häufige Assoziation mit NF1.

Es handelt sich um einen sarkomatös ausbreitenden Tumor, bestehend aus dicht gepackten Spindelzellen mit den Zeichen der Malignität. Typisches Wachstum entlang der Nervenfaszikel mit Infiltration des umgebenden Gewebes. Gemäß der WHO-Klassifikation 2016 unterscheidet man low-grade (15 %) und high-grade (85 %) MPNSTs. High-grade MPNSTs zeigen typischerweise mehr als 4 Mitosen in einem hochvergrößernden Gesichtsfeld und Nekrosen.

Die Kenntnis seltener Varianten, wie dem *epitheloiden MPNST* mit epitheloiden Zellen, dem *melanotischen MPNST* mit melaninbildenden Zellen, dem *mesenchymalen MPNST*, dem *perineuralen MPNST*, dem *glandulären MPNST*, drüsenbildend, und der hochmalignen Variante des *malignen Triton-Tumor,* einem MPNST mit rhabdomyomatöser Differenzierung, ist vor allem differenzialdiagnostisch von Bedeutung gegenüber anderen malignen Weichteiltumoren, insbesondere den Sarkomen.

Essentials

- Die Tumoren der Hirnnerven und der peripheren Nerven schließen das benigne Neurinom, Neurofibrom und Perineuriom sowie den malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) ein.

Meningeale Tumoren

Meningotheliale Tumoren

Tumoren, die sich von den Arachnothel-Deckzellen ableiten und im Erwachsenenalter und bevorzugt bei Frauen auftreten.

Die WHO-Gradierung gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Tumoren zu Rezidiven neigen und/oder ein aggressives Wachstum zeigen. Der WHO-Grad I zeigt ein niedriges Risiko, die WHO-Grade II und III ein erhöhtes Risiko an. In Tabelle 2 sind die einzelnen histologischen Subtypen und die ihnen zugeordneten WHO-Grade aufgeführt. In der neuen WHO-Klassifikation 2016 werden einige sehr seltene Varianten hinzugefügt werden, wie etwa die *sklerosierenden Meningeome*.

Tabelle 2. Wichtigste histologische Subtypen der Meningeome.

Subtyp	WHO-Grad
Meningeome mit geringer Rezidivneigung und niedrigem Risiko eines aggressiven Wachstumsverhaltens	
Fibröses (fibroblastisches) Meningeom	I
Transitionelles (Übergangs-)Meningeom	I
Psammomatöses Meningeom	I
Angiomatöses Meningeom	I
Mikrozystisches Meningeom	I
Sekretorisches Meningeom	I
Lymphozytenreiches Meningeom	I
Metaplastisches Meningeom	I
Meningeome mit erhöhter Rezidivneigung und/oder aggressivem Wachstumsverhalten	
Atypisches Meningeom	II
Klarzell-Meningeom	II
Chordoides Meningeom	II
Rhabdoides Meningeom	III
Papilläres Meningeom	III
Anaplastisches (malignes) Meningeom	III

Meningeome können unterschiedlichste histologische Differenzierungen aufweisen, ohne dass sich daraus eine Änderung der Dignität ergibt. Ausnahmen sind die *klarzelligen, chordoiden, rhabdoiden* und *papillären Meningeome*. Die *atypischen Meningeome* zeigen eine der typischen histologischen Differenzierungen, weisen aber eine deutlich erhöhte mitotische Aktivität ($\geq$ 4 Mitosen in zehn mikroskopischen Feldern) oder mindestens 3 der folgenden 5 Merkmale auf: erhöhte Zelldichte, hohe Kern-Plasma-Relation, prominente Nukleolen, solides Wachstum, spontane Nekrosen. Gemäß der neuen WHO-Klassifikation von 2016 wird die Diagnose eines atypischen Meningeoms auch gestellt, liegt nur eine Invasion des Hirnparenchyms

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

vor. Diese ist charakterisiert durch eine zungenähnliche Ausbreitung von Tumorzellverbänden in das Hirngewebe ohne den Nachweis dazwischenliegender leptomeningealer Zellen.

Anaplastische Meningeome weisen alle Merkmale der Malignität auf, insbesondere eine deutlich erhöhte Proliferation (≥ 20 Mitosen in zehn mikroskopischen Feldern). Die Infiltration der Dura oder des Knochens stellt kein Zeichen der Malignität dar, dagegen ist die Wertigkeit der Hirninvasion umstritten.

Prädiktive Faktoren

Der histologische Grad stellt einen brauchbaren Prädiktor für die Rezidivneigung der Meningeome dar. Während benigne Meningeome (WHO-Grad I) eine Rezidivrate von 7–20 % aufweisen, erhöht sich dieser Wert bei atypischen Meningeomen auf 29–40 % und bei den anaplastischen Meningeomen sogar auf 50–78 % [22]. Der histologische Differenzierungsgrad scheint auch mit der Überlebenszeit zu korrelieren, insbesondere zeigen anaplastische Meningeome, die nach den aktuellen Kriterien diagnostiziert wurden, eine mediane Überlebenszeit von nur 18 Monaten [23].

Ein hoher Proliferationsindex (MIB-1-positive Zellkerne > 5–10 %) geht mit einer Erhöhung der Rezidivneigung einher. Die WHO hat sich allerdings nicht auf einen immunhistochemisch zu ermittelnden MIB-1-Index festgelegt, sondern hält am Nachweis von Mitosen als Maß der Proliferation fest.

Der Nachweis von allelischen Verlusten des Chromosoms 1p [8] oder eine fehlende Progesteronrezeptor-Expression in benignen Meningeomen scheint ebenfalls prognostisch ungünstig zu sein.

Molekularpathologie

Die erste zytogenetische Auffälligkeit in soliden Tumoren wurde in Meningeomen nachgewiesen, eine Monosomie 22. Es handelt sich dabei um einen konstanten Befund, der in Meningeomen aller Differenzierungen nachweisbar ist. Das auf dem Chromosom 22 klonierte NF2-Gen ist entsprechend häufig in Meningeomen mutiert, was zu einem Defekt im Genprodukt Merlin führt. Derartige Mutationen lassen sich in 75 % aller fibroblastischen und transitionellen Meningeome, vornehmlich an der Konvexität und der Falx, allerdings nur sehr selten in meningotheliomatösen Meningeomen, insbesondere im Bereich der vorderen Schädelbasis, nachweisen [20]. Die Bedeutung der NF2-Mutationen für die Entstehung konnte auch in transgenen Tiermodellen eindrucksvoll untermauert werden [9]. Außerdem treten Meningeome typischerweise bei NF2 auf.

Von den weiteren genetischen Aberrationen ist ein allelischer Verlust von 1p häufig in atypischen und anaplastischen Meningeomen nachzuweisen [8]. In benignen Meningeomen scheint dieser molekularpathologische Befund mit einem erhöhten Rezidivrisiko und dem Risiko einer Tumorprogression assoziiert zu sein [10].

Essentials

- Die WHO-Gradierung der Meningeome gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Tumoren ein aggressives Wachstum zeigen.
- Meningeome können unterschiedlichste histologische Differenzierungen aufweisen, ohne dass sich daraus eine Änderung der Dignität ergibt.
- Ausnahmen sind das atypische, das chordoide und das Klarzell-Meningeom, die dem WHO-Grad II zugeordnet werden, und das rhabdoide, das papilläre und das anaplastische Meningeom des WHO-Grades III.
- Trotz einiger genetischer Auffälligkeiten haben molekulare Marker noch keinen Einzug in die integrierte Diagnostik der Meningeome gehalten.

Mesenchymale, nicht meningotheliale Tumoren, primär melanozytäre Läsionen und Tumoren ungesicherter Histogenese

Eine Vielzahl von Weichgewebstumoren kann auch das Nervensystem betreffen; die neue WHO-Klassifikation führt 24 Entitäten auf. Erwähnenswert ist hier die in der WHO-Klassifikation 2016 neu definierte Entität „solitärer fibröser Tumor/Hämangioperizytom“ (SFT/HPC Grad I bis III). Dessen diagnostische Abgrenzung vom Meningeom erfolgt über einen immunhistochemischen Nachweis des

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

NAB2-STAT6-Fusionsproduktes im Zellkern [18]. Je nach Dominanz des SFT- oder HPC-Anteils wird nach Grad I und II differenziert. Ein Grad-III-SFT/HPC weist mehr als 4 Mitosen in 10 hochvergrößernden Gesichtsfeldern auf.

Histiozytäre Tumoren

In die WHO-Klassifikation 2016 sind die folgenden histiozytären, also CD68-positiven Tumoren neu aufgenommen worden: Die Langerhanszell-Histiozytose die Erdheim-Chester- bzw. Rosai-Dorfman-Erkrankung, die beide klinisch meist wie ein Meningeom imponieren, die juvenile Xanthogranulomatose und das histiozytäre Sarkom, eine Ausschlussdiagnose nach extensiver Immunhistochemie.

Tumoren des hämatopoetischen Systems

Primäre ZNS-Lymphome

Primäre Lymphome des ZNS sind extranodale maligne Lymphome, die im ZNS auftreten, ohne dass ein Lymphom außerhalb des ZNS besteht. Davon abzugrenzen sind die Lymphome, die sich sekundär im ZNS manifestieren.

Die WHO-Klassifikation 2016 weist 9 Entitäten aus:

- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des ZNS (ca. 90 % aller ZNS-Lymphome)
- Immundefizienz-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen des ZNS
- niedriggradiges B-Zell-Lymphom des ZNS
- T-Zell- und NK/T-Zell-Lymphom des ZNS
- anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv
- anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ
- lymphomatoide Granulomatose
- intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
- MALT-Lymphom der Dura

Zu erwähnen ist, dass die histopathologische Beurteilbarkeit ganz wesentlich durch die besonders hohe Empfindlichkeit von ZNS-Lymphomen für eine Behandlung mit Kortison oder ionisierenden Strahlen beeinflusst wird. Schon kurzzeitige Steroidgaben können ausgeprägte regressive Veränderungen bis zum vollständigen Verschwinden der Blastenpopulationen verursachen, die eine histologische Diagnose unmöglich machen. Deshalb sollte eine stereotaktische Biopsie, welche als Verfahren der Wahl zur Diagnosesicherung gilt, möglichst ohne vorhergehende Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgen.

Keimzelltumoren

Keimzelltumoren des ZNS werden überwiegend beim jungen Menschen in Mittellinienstrukturen des Gehirns beobachtet. Histopathologisch entsprechen diese Tumoren dem Erscheinungsbild von Keimzelltumoren des Hodens und Ovars.

Tumoren der Sella

Kraniopharyngeom (WHO-Grad I)

Ein benigner, teilweise zystischer epithelialer Tumor der Sella, der sich vom Epithel der Rathke'schen Tasche ableitet. Rezidive sind sehr selten, den höchsten prädiktiven Wert hat daher das Ausmaß der Resektion. Zwei Varianten können unterschieden werden: *adamantinomatöse* und *papilläre Kraniopharyngeome*.

Granularzell-Tumor, Pituizytom und Spindelzell-Onkozytom (WHO-Grad I)

Intra- und/oder supraselläre Tumoren der Neurohypophyse oder des Infundibulums, die sich in der Immunhistologie (S100, Vimentin, TTF1, zum Teil EMA) sehr ähneln und möglicherweise Varianten desselben Tumors sind.

Hypophysenadenome

Die Hypophysenadenome, die der Adenohypophyse entstammen, sind nicht Teil der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems.

Metastasen

Dabei handelt es sich um sekundär eingewanderte Tumoren des ZNS von primären systemischen Neoplasmen. Die Inzidenz von Metastasen steigt mit zunehmendem Lebensalter, Männer sind häufiger

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Ursprung von Hirnmetastasen und spinalen Metastasen.

Hirnmetastasen		Spinale Metastasen	
Sitz des Primärtumors	Prozentsatz an Hirnmetastasen	Sitz des Primärtumors	Prozentsatz an spinalen Metastasen
Respirationstrakt	50 %	Mamma	22 %
Mamma	15 %	Lunge	15 %
Haut/Melanome	10,5 %	Prostata	10 %
Unbekannter Primärtumor	11 %	malignes Lymphom	10 %

betroffen als Frauen (Geschlechterverteilung m : w = 1,36 : 1). Intrakranielle Metastasen finden sich in 24 % und intraspinale Metastasen in 5 % bei der Autopsie von Krebspatienten. Histopathologisch und immunhistochemisch verhalten sich ZNS-Metastasen meist wie die Ursprungstumoren (siehe Tabelle 3), der Mitoseindex kann jedoch deutlich höher sein. Tumornekrosen sind teilweise sehr ausgeprägt, sodass lediglich am Rand der Metastase noch vitales Parenchym gefunden werden kann. Abgesehen von Melanommetastasen und kleinzelligen anaplastischen Metastasen weisen diese Läsionen eine scharfe Grenze gegenüber dem umgebenden Parenchym auf, da sie hauptsächlich verdrängend und selten infiltrativ wachsen. Auch eine diffuse leptomeningeale Verdickung (Meningeosis) kann eine Metastasenmanifestation darstellen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems stellt die weltweit anerkannte Einteilung der Hirntumoren in verschiedene Entitäten dar, die sich bezüglich ihres zellulären Ursprungs, ihrer Histomorphologie, ihrer Molekulargenetik und ihres klinischen Verlaufs voneinander abgrenzen. Dabei ist die Gradierung der Hirntumoren in die Grade I–IV ein von der Therapie unabhängiges Maß für die klinische Prognose nach Diagnosestellung.

Die neue WHO-Klassifikation 2016 weist vor allem im Bereich der Gliome und der embryonalen Tumoren Neuerungen auf, die auf den Erkenntnissen fußen, dass die parallele Untersuchung von Histologie und Molekulargenetik eine deutlich exaktere Einordnung der Tumoren als bislang zulässt. Prominente Beispiele hierfür sind die Gliome, für deren Diagnostik der Nachweis oder der Ausschluss einer IDH1/2-Mutation jetzt unumgänglich ist, oder die Medulloblastome, die nicht mehr rein histologisch, sondern molekular subtypisiert werden. Neben der genaueren Diagnostik werden durch die modernen neuropathologischen Methoden, die die molekularen Parameter einschließen, auch Zielstrukturen nachgewiesen, die die Grundlage für präzisierte Therapieansätze darstellen.

In jedem Fall ist schon jetzt abzusehen, dass die Anzahl molekularer Parameter, die für die Diagnostik und die Therapieentscheidungen bei Patienten mit Hirntumoren relevant sind, weiter ansteigen wird. So wird man für eine dem Stand des Wissens entsprechende Behandlung nicht die Analyse einzelner Gene, sondern größerer Panels, wenn nicht sogar des gesamten Genoms benötigen. Erste Bemühungen deuten bereits darauf hin, dass sich die Analyse eines Panels von mehreren hundert Genen aus formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem (FFPE) Gewebe durchaus im Rahmen einer neuropathologischen Routinediagnostik realisieren lässt.

Gleichermaßen ist zu erwarten, dass andere globale Analysen Einzug in die Diagnostik halten werden. Während globale Genexpressionsanalysen aus FFPE-Material technisch noch nicht zu leisten sind, zeigen Methylomanalysen (sog. 450K arrays) aus FFPE-Material bereits vielversprechende Ergebnisse und stellen ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel dar.

Literatur

1 Aldape K, Zadeh G, Mansouri S et al (2015) Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol 129: 829–848
2 Brugieres L, Remenieras A, Pierron G et al (2012) High frequency of germline SUFU mutations in children with desmoplastic/nodular medulloblastoma younger than 3 years of age. J Clin Oncol 30: 2087–2093

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

3 Gibson P, Tong Y, Robinson G et al (2010) Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. Nature 468: 1095–1099
4 Gupta K, Orisme W, Harreld JH et al (2014) Posterior fossa and spinal gangliogliomas form two distinct clinicopathologic and molecular subgroups. Acta Neuropathol Commun 2: 18
5 Hartmann C, Hentschel B, Wick W et al (2010) Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. Acta Neuropathol 120: 707–718
6 Huse JT, Rosenblum MK (2015) The Emerging Molecular Foundations of Pediatric Brain Tumors. J Child Neurol 30(13): 1838–1850
7 Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE (2015) Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol 129: 789–808
8 Ishino S, Hashimoto N, Fushiki S et al (1998) Loss of material from chromosome arm 1p during malignant progression of meningioma revealed by fluorescent in situ hybridization. Cancer 83: 360–366
9 Kalamarides M, Niwa-Kawakita M, Leblois H et al (2002) Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. Genes Dev 16: 1060–1065
10 Ketter R, Henn W, Niedermayer I et al (2001) Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. J Neurosurg 95: 601–607
11 Kool M, Jones D, Jäger N et al (2014) Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. Cancer Cell 25: 393–405
12 Kwiatkowski DJ, Manning BD (2014) Molecular basis of giant cells in tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 371(8): 778–780
13 Louis DN, Perry A, Burger P et al (2014) International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol 24(5): 429–435
14 Parker M, Mohankumar K, Punchihewa C et al (2014) C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma. Nature 506: 451–455
15 Pajtler KW, Witt H, Sill M et al (2015) Molecular Classification of Ependymal Tumors across all CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. Cancer Cell 27: 728–743
16 Reuss DE, Kratz A, Sahm F et al (2015) Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol 130(3): 407–417
17 Schüller U, Heine V, Mao J et al (2008) Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor competence to form Shh-induced medulloblastoma. Cancer Cell 14: 123–134
18 Schweizer L, Koelsche C, Sahm F et al (2013) Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. Acta Neuropathol 125: 651–658
19 Wesseling P (2014) Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR): signed, sealed, delivered. Acta Neuropathol 128: 305–308
20 Wesseling P, van den Bent M, Perry A (2015) Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol 129: 809–827
21 Zhukova N, Ramasvamy V, Remke M et al (2013) Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. J Clin Oncol 31: 2927–2935
22 Maier H, Ofner D, Hittmair A et al (1992) Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. J Neurosurg 77: 616–623
23 Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL et al (1999) „Malignancy“ in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. Cancer 85: 2046–2056

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Neuroradiologische Diagnostik

N. Lummel, G. Fesl, F. Dorn, M. Holtmannspötter, C. Zimmer

Abstrakt

Die Neuroradiologie bietet ein breites Spektrum an Untersuchungstechniken zur Diagnostik von Tumoren des Zentralnervensystems. Im Folgenden wird zunächst auf allgemeine Aspekte der Bildgebung von Hirntumoren und spinaler Tumoren eingegangen. Hierbei wird der Schwerpunkt auf die Magnetresonanztomografie (MRT), als bedeutendste Modalität in der Neuroonkologie, gelegt. Im Weiteren werden die wichtigsten bildgebenden Techniken zur Beurteilung neuroonkologischer Prozesse erläutert. Hierzu gehören die Diffusionsmessung, Suszeptibilitätsbildgebung, Spektroskopie, Perfusionsmessung und die funktionelle MRT. Für die einzelnen Untersuchungstechniken wird jeweils auf den Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren eingegangen. Des Weiteren wird ihr Nutzen bei der Beurteilung des Tumorgradings und der Tumorausbreitung sowie bei Therapieplanung und -monitoring erläutert.

Einleitung

Die Neuroradiologie hat sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten enorm entwickelt. Neben der detaillierten Darstellung anatomischer Strukturen bietet sie zunehmend auch Möglichkeiten, z. B. bestimmte Aspekte zur Tumorbiologie bildgebend zu erfassen. Insbesondere die Einführung der zerebralen Magnetresonanztomografie (MRT) hat entscheidend dazu beigetragen, Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) von anderen raumfordernden Prozessen wie zerebralen Ischämien und entzündlichen Veränderungen abzugrenzen. Des Weiteren bietet sie ein breites Spektrum an Untersuchungstechniken, mit deren Hilfe ZNS-Tumoren präoperativ differenzialdiagnostisch eingegrenzt werden können. Neben der Stellung der richtigen Diagnose einer Raumforderung hat auch die Bestimmung des Therapieansprechens unter zunehmend komplexeren neuroonkologischen Therapieoptionen in der Neuroradiologie an Bedeutung gewonnen.

Allgemeine Aspekte der Bildgebung von Hirntumoren

Die neuroradiologische Bildgebung hat sowohl bei der Diagnosestellung und Therapieplanung intrazerebraler Tumoren als auch vor allem bei der Einschätzung des Therapieerfolges einen großen Stellenwert. Um eine optimale Verlaufsbeurteilung zu gewährleisten, sollten die durchgeführten Untersuchungen möglichst einheitliche Kriterien erfüllen.

Aufgrund ihres besseren Gewebekontrastes, der freien Wahl der Raumebenen und vielfältig wählbarer Bildparameter stellt die MRT heute vor der Computertomografie (CT) die bildgebende Modalität der Wahl zur Differenzialdiagnose der Hirntumoren dar. Auch ist das Fehlen einer Strahlenbelastung von Vorteil.

Die CT ist daher im Wesentlichen auf Notfallsituationen beschränkt. In manchen Fällen kann sie ergänzend zum Nachweis von Tumorverkalkungen oder Schädelarrosionen herangezogen werden, dann kann man auf Kontrastmittel verzichten. Darüber hinaus spielt die CT ohne und mit Kontrastmittel noch eine Rolle bei fehlender Verfügbarkeit einer MRT oder bei Kontraindikation für eine MRT, wie ferromagnetischen Fremdkörpern oder elektronischen, MR-unverträglichen Implantaten.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die MRT-Untersuchung sollte mindestens eine T2-gewichtete Sequenz, eine native T1-gewichtete Sequenz sowie T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (z. B. 0,1 mmol/kg Gadolinium-DTPA) umfassen. Aufgrund neuer Erkenntnisse bezüglich potenzieller Akkumulation von Kontrastmittel im Gewebe sollten Kontrastmittel mit zyklischer Struktur gegenüber jenen mit linearer Struktur bevorzugt verwendet werden [19]. Die Standardschichtführung ist bei kontrastverstärkten Sequenzen die axiale Schnittebene. Zur OP-Planung ist jedoch die Darstellung des Tumors in allen drei Raumachsen bzw. optimalerweise die Verwendung einer dreidimensionalen MR-Sequenz, die zur Neuronavigation verwendet werden kann, empfehlenswert. Um eine adäquate Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen, sollten bei der Durchführung von Follow-up-Untersuchungen die in den Voraufnahmen durchgeführten Sequenzen und ihre Schichtführung berücksichtigt werden.

Die Darstellung der Gefäße, insbesondere der Hirnvenen mit flusssensitiven Sequenzen, und eventuell der Hirnnerven mit hochaufgelösten, stark T2-gewichteten Sequenzen unterstützt die präoperative Planung. Weitergehende funktionelle Untersuchungen werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Die ergänzende Durchführung einer spinalen MRT ist bei einer Vielzahl von kraniellen Raumforderungen zum Staging bei Diagnosestellung und im Verlauf erforderlich [48], unter anderem für Medulloblastome, supratentorielle primitiv neuroektodermale Tumoren (PNET), Pineoblastome, Keimzelltumoren, anaplastische Ependymome, Plexuskarzinome, primär zerebrale Lymphome und Meningeosis carcinomatosa; bei Gliomen wird die spinale MRT derzeit als fakultativ angesehen [38].

Eine konventionelle, diagnostische Angiografie ist nur noch für stark vaskularisierte Tumoren, wie Hämangioperizytome, Glomustumoren, Hämangioblastome, Nierenkarzinommetastasen u. a., sinnvoll. Bei einigen Tumoren (z. B. Glomustumoren, juveniles Rachenfibrom u. a.) kann eine präoperative Embolisation empfehlenswert sein.

Essentials

- Um eine optimale Verlaufsbeurteilung zu gewährleisten, sollten die durchgeführten Untersuchungen möglichst einheitliche Kriterien erfüllen.

Allgemeine Aspekte der Bildgebung spinaler Tumoren

Die bildgebende Diagnostik der Rückenmarktumoren erfolgt mittels MRT. Dafür sollten sagittale T2-gewichtete und kontrastverstärkte T1-TSE-Sequenzen mit einer Schichtdicke von maximal 3 mm durchgeführt werden, in Höhe des Befundes auch axiale (und eventuell koronare) Schichten.

Nur im Falle von MRT-Kontraindikationen oder Nichtverfügbarkeit kann alternativ eine Multidetektor-Spiral-CT in Form einer Myelografie-CT oder intravenöser KM-CT, in drei Ebenen rekonstruiert, durchgeführt werden.

Die Angiografie (DSA) wird gelegentlich zusätzlich zur Diagnose des Hämangioblastoms, zur Differenzialdiagnose einer vaskulären Läsion oder für endovaskuläre Eingriffe benötigt.

Die Bildgebungscharakteristika der einzelnen kranialen und spinalen Tumoren werden in den speziellen Tumorkapiteln vorgestellt.

Essentials

- Die bildgebende Diagnostik der Rückenmarktumoren sollte mit einer Schichtdicke von maximal 3 mm in zwei Ebenen durchgeführt werden.

MR-Diffusionsmessungen bei Hirntumoren

Technik

Die Diffusionsbildgebung – „diffusion weighted imaging“ (DWI) – misst die Selbstdiffusion von Wasser, d. h. die Brown'sche Molekularbewegung, die Wassermoleküle aufgrund ihrer thermischen Energie ständig ausführen. Die Diffusionsparameter spiegeln vor allem Veränderungen der Gewebetextur wider, ohne für bestimmte Veränderungen spezifisch zu sein. Methodisch gesehen wird in der Routinediagnostik vor allem die einfache Diffusionsmessung mit drei Richtungen des Diffusionsgradienten eingesetzt. Hierdurch kann als quantitatives Maß der sog. „apparent diffusion coefficient“ (ADC) direkt berechnet werden. Dieser Wert misst die nicht direktionale Diffusion der Wasserprotonen. Eine erniedrigte Diffusion weist auf eine

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Beschränkung der Diffusion durch dichter stehende Barrieren (Zellreichtum, enges Interstitium, reduzierter transmembranöser Transport), eine Zunahme der Diffusion hingegen auf eine reduzierte Dichte von Barrieren hin (erweitertes Interstitium durch extrazelluläres Ödem, zystische Veränderungen, Nekrosen).

In gesundem Hirngewebe besteht zusätzlich eine starke Ortsabhängigkeit der Diffusion, die bedingt ist durch die unterschiedliche Anordnung und Bündelung der Markscheiden. Die Darstellung der Diffusion in Form eines Tensors (sog. DTI) ermöglicht es, die vorrangige Diffusionsrichtung der Wassermoleküle im Gehirn zu messen. Die fraktionale Anisotropie (FA) als wichtigster Parameter misst, wie stark sich die Diffusivität in verschiedene Raumrichtungen unterscheidet. FA ist damit indirekter Parameter für die Integrität der Faserbahnen in der weißen Hirnsubstanz.

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

Primär wurde die DWI zur Beurteilung zerebraler Ischämien angewendet. Allerdings spielt sie auch eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik zerebraler Raumforderungen und sollte in jeder MRT-Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf beziehungsweise zur Verlaufskontrolle eines Hirntumors akquiriert werden.

Wichtigster diagnostischer Einsatz der DWI/ADC-Messung ist die Differenzialdiagnose zentral nekrotischer Raumforderungen gegenüber Abszessen, da in der Regel nur der Abszess zentral deutliche ADC-Erniedrigungen aufweist. Auch in der Differenzialdiagnose von Epidermoidtumoren gegenüber Arachnoidalzysten oder einem Lymphom gegenüber Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten ist die DWI eine etablierte MRT-Sequenz. Aufgrund der Abhängigkeit des ADC-Werts von der Zelldichte von Tumoren hilft die DWI bei der Abgrenzung zellreicher Tumoren wie Medulloblastomen, Lymphomen und Hypophysenadenomen, die die niedrigsten ADC-Werte aufweisen, gegenüber zellärmeren Tumoren mit höheren ADC-Werten.

Bei der Abgrenzung gegenüber anderen, nicht tumorösen Prozessen spielt die Diffusion nur eine Nebenrolle, da subakute und ältere Infarkte, demyelinisierende und entzündliche Prozesse ähnliche Signalveränderungen in der DWI wie Hirntumoren aufweisen können. Allerdings werden durch eine OP häufig ischämische Gewebeveränderungen hervorgerufen, die im Verlauf Kontrastmittel anreichern und nicht mit einem Tumorrezidiv oder einer Strahlennekrose verwechselt werden dürfen. Zur Visualisierung postoperativer Ischämien gehört die DWI-Sequenz in jedes Tumorprotokoll [13].

Tumorgrading und -grenze

Generell lassen sich niedrigere ADC-Werte in Tumoren hoher Zelldichte wie anaplastischen Gliomen, embryonalen Tumoren und Lymphomen finden [21, 54]. Dennoch ist die diagnostische Vorhersagekraft beziehungsweise das Grading von Gliomen alleine auf dem Boden der ADC-Werte eingeschränkt. Eine weitere Verbesserung der Differenzierung zwischen nieder- und hochgradigen Gliomen versprechen multimodale Untersuchungsansätze durch Kombination mit anderen funktionellen MRT-Techniken, wie der Perfusionsbildgebung und MR-Protonenspektroskopie [5].

Die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung (diffusional kurtosis imaging, DKI), eine neuere Methode, quantifiziert die Nicht-Gaußsche-Wasserdiffusion. Diese ist Folge einer Gewebestruktur, die viele Diffusionsbarrieren und Kompartimente aufweist. In ersten Arbeiten schien diese Methode zur Differenzialdiagnose zwischen Glioblastomen und Metastasen sowie zum Grading der Gliome beitragen zu können [39, 51]. Weitere Arbeiten sind hierzu jedoch notwendig, um den Nutzen dieser Methode zu validieren.

Die Definition von Tumorgrenzen mit DTI wurde und wird intensiv untersucht. Eine sichere Beurteilung der Tumorgrenzen durch Differenzierung zwischen perifokalem Tumorödem und Tumorinvasion hat in verschiedenen Studien bislang noch keine überzeugenden Ergebnisse gezeigt, da eine erhebliche Überlappung der Verteilung von ADC- und FA-Werten für interstitielles Ödem und Tumorinfiltration besteht [5, 11].

Therapieplanung und -monitoring

Die Darstellung des Verlaufs der zerebralen Faserbahnsysteme und gegebenenfalls die Verlagerung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

oder Durchdringung der Faserbündel durch einen Tumor sind ein wesentlicher Beitrag zur verbesserten Therapieplanung. Mit diesen individuellen funktionell-anatomischen Informationen, die sich auch mit Ergebnissen aus der fMRT kombinieren lassen, kann eine im Einzelfall entscheidende Risikominimierung bei neurochirurgischen, potenziell aber auch radiochirurgischen Eingriffen erreicht werden. Hersteller von neurochirurgischen Navigationssystemen bieten daher die Visualisierung der mittels DTI berechneten zerebralen Bahnsysteme in ihrer Software an.

Im Therapiemonitoring sind Diffusionsveränderungen leider häufig nicht spezifisch. Posttherapeutische Veränderungen, wie z. B. Blutungen, narbig-gliotische Veränderungen, Nekrose, Ödem, unterliegen starken, zeitlich variierenden Diffusionsveränderungen. Beispielsweise zeigt postoperatives Blut abszessähnliche ADC-Erniedrigungen, während postoperative Abszesse auch ohne ADC-Erniedrigungen vorkommen.

Auch die Ergebnisse zur Differenzierung von Tumorrezidiven und Strahlennekrosen sind widersprüchlich, obwohl grundsätzlich ein unterschiedliches Diffusionsverhalten erwartet werden kann (hohe Diffusion bei Nekrose, geringe bei zellreichem Rezidiv). Allerdings wurden beispielsweise unter antiangiogener Therapie ADC-Minderungen sowohl in atypischen Nekrosen als auch in progredienten, nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumorinfiltrationen beobachtet [43, 32]. Zieht man die komplexen posttherapeutischen Gewebsveränderungen nach multimodaler Therapie in Betracht, ist die sichere Unterscheidung von Rezidiv und Strahlennekrose allein mit DWI nicht möglich.

Essentials

- Wichtigster diagnostischer Einsatz der DWI/ADC-Messung ist die Differenzialdiagnose zentral nekrotischer Raumforderungen gegenüber Abszessen.
- Im Therapiemonitoring sind Diffusionsveränderungen leider häufig nicht spezifisch.
- Postoperative Ischämien dürfen nicht mit Tumorrezidiv/Strahlennekrose verwechselt werden (DWI!).

Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung bei Hirntumoren

Technik

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) ist eine flusskompensierte, hochauflösende 3-D-Gradienten-Echo-Sequenz, die durch die Verwendung von Phasen- und Magnituden-Informationen Gewebe mit hoher Suszeptibilität, wie beispielsweise Blutabbauprodukte oder venöse Gefäße, darstellt [41, 42]. Der Wert dieser MRT-Sequenz für die neuroonkologische Bildgebung wurde erst in den letzten Jahren eingehend untersucht.

Eine Fortentwicklung der SWI ist das sog. „quantitative susceptibility mapping“ (QSM), welches, anders als die SWI, eine sichere Unterscheidung von Kalzifizierungen und Einblutungen im Tumor ermöglicht [46].

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

SWI ist eine MRT-Sequenz, die sich dazu eignet, die intratumoralen, meist Blut/Hämosiderin-assoziierten Suszeptibilitäten von Hirntumoren darzustellen. Der diagnostische Nutzen beruht vor allem auf der Darstellung unregelmäßig konfigurierter Hypointensitäten innerhalb von Hirntumoren, sog. „intratumoralen Suszeptibilitätssignalen“ (ITSS) [20, 37], Beispiel siehe Abbildung 1. Prinzipiell können die ITSS durch Verkalkungen oder Desoxyhämoglobin aus Mikroblutungen oder venösen Gefäßen verursacht werden. Für Glioblastome konnte gezeigt werden, dass die ITSS Mikroblutungen innerhalb des Tumors entsprechen [9] und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zum primären ZNS-Lymphom verwendet werden können, welche zumeist keine ITSS aufweisen.

Zudem kann die SWI bei der Differenzierung von Glioblastomen und Abszessen helfen [50]. Der kontrastmittelaufnehmende Rand eines Abszesses wurde im Vergleich zum Glioblastom als deutlich glatter ($p < 0{,}001$) und durchgängiger ($p < 0{,}001$) beschrieben. Des Weiteren fand sich bei 75 % der Abszesse ($n = 12$) ein „Doppelter-Rand-Zeichen“ (innen hyper-, außen hypointens), wohingegen keines der Glioblastome ein solches Zeichen aufwies.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die SWI zur Differenzierung zerebraler Metatastasen bei unbekanntem Primarius hilfreich ist [40]. Auch hat sich die SWI als geeignete Methode gezeigt, seltene Germinome der Basalganglien früh zu identifizieren und zu verfolgen [29].

Mittels der Quantifizierung (QSM) können zuverlässig Kalzifizierungen nachgewiesen werden. Diese Methode eignet sich bei der Differenzialdiagnose von Tumoren mit einer Neigung zu Verkalkungen, wie beispielsweise Oligodendrogliomen.

Tumorgrading und -grenze

Die Idee, Suszeptibilitätseffekte zum präoperativen Grading von Hirntumoren einzusetzen, bestand bereits Ende der 1990er-Jahre [2]. Allerding galt es hier bislang vor allem, technische Schwierigkeiten zu überwinden. Erst seit Einführung höherer MRT-Feldstärken mit einem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis und damit kürzeren Akquisitionszeiten wird die SWI in der neuroonkologischen Bildgebung routinemäßig eingesetzt. Bislang konnten mehrere Studien zeigen, dass ein vermehrter Nachweis von kleinen Tumorgefäßen und Mikroblutungen in der SWI mit einem höheren Tumorgrading korreliert [18, 37]. ITSS sind regelhaft in Glioblastomen nachweisbar, wohingegen sie in niedriggradigen Tumoren (≤ WHO-Grad II) nicht nachweisbar sind [37].

Therapieplanung und -monitoring

Eine neuere Studie lieferte Hinweise, dass eine Quantifizierung der ITSS zur Prognoseabschätzung unterschiedlicher Kombinationstherapien bei Glioblastompatienten verwendet werden könnte [30]. Des Weiteren gibt es erste Hinweise, dass QSM möglicherweise in der Bewertung des Therapieansprechens höhergradiger Gliome bei der Rezidivtherapie mit Angiogenesehemmern Anwendung findet, da Kalzifizierungen bei diesen Patienten als prädiktiver Imaging-Marker beschrieben wurden [53]. Diese ersten Untersuchungsergebnisse müs-

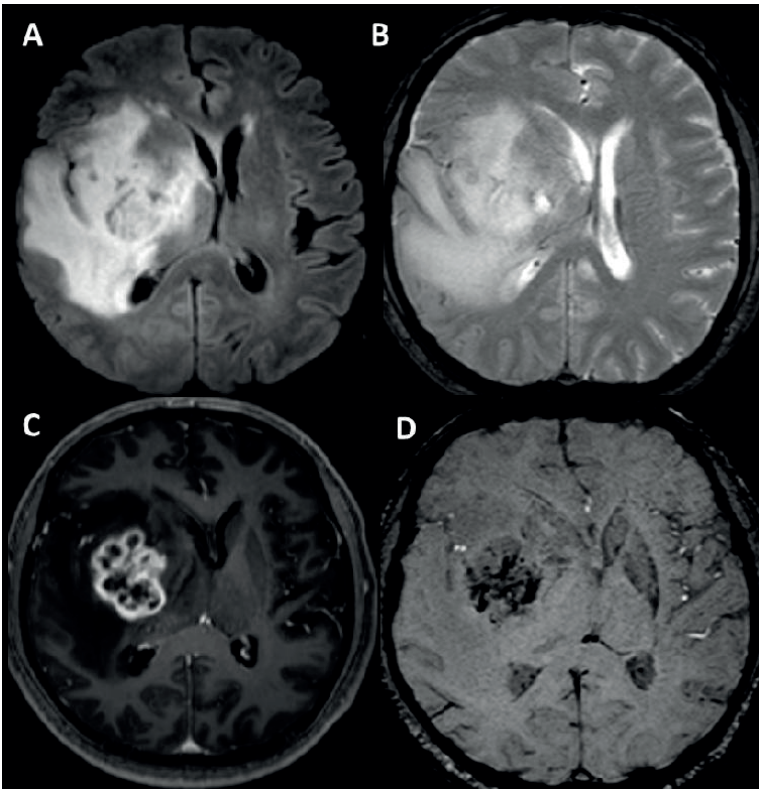


Abbildung 1. FLAIR(A)- und kontrastverstärkte T1-gewichtete (C) Sequenz sowie T2*(B)- und Suszeptibilitäts(D)-gewichtete Sequenz eines Patienten mit Glioblastom. In der SWI zeigen sich multiple intratumorale Suszeptibilitätssignale (ITSS), die in der T2* nicht nachweisbar sind. Diese entsprechen a. e. Mikroblutungen und korrelieren mit dem Malignitätsgrad.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sen jedoch erst noch durch größere Studien validiert werden.

Essentials

- Mittels SWI können unregelmäßig konfigurierte Hypointensitäten innerhalb von Hirntumoren, sogenannte „intratumorale Suszeptibilitätssignale“ (ITSS), dargestellt werden. Diese korrelieren mit einem höheren Tumorgrading.

MR-Spektroskopie bei Hirntumoren

Technik

Die MR-Spektroskopie (MRS) stellt ein nichtinvasives Verfahren zur qualitativen und zumindest semiquantitativen Darstellung bestimmter Stoffwechselprodukte (Metaboliten) im Gehirn dar. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der magnetischen Ladung von Atomkernen mit ungerader Protonen-/Neutronenzahl. Anders als in der konventionellen MRT kann dabei nicht nur Wasserstoff, sondern auch z. B. Phosphor oder Fluor genutzt werden. Die Phosphorspektroskopie, bei der Phosphor als Metabolit genutzt wird, kann bei verschiedenen anderen Erkrankungen (z. B. Mitochondriopathien) zum Einsatz kommen, hat sich bislang jedoch nicht in der neuroonkologischen Bildgebung durchgesetzt. Hier findet weiterhin vor allem Wasserstoff in der Spektroskopie Verwendung (H-MRS).

Durch ihre elektrische Ladung entwickeln die Protonen innerhalb des vom Tomografen angelegten, äußeren Magnetfeldes ein eigenes magnetisches Moment. Um den Wasserstoffkern einer Molekülgruppe entstehen in Abhängigkeit von der molekularen Struktur unterschiedliche, für einzelne Metaboliten aber spezifische Magnetfeldstärken, welche das äußere Magnetfeld stören. So kommt es zu einer lokalen substanzspezifischen und von der äußeren Feldstärke abhängigen Verschiebung der Resonanzfrequenz, die in ppm (parts per million) angegeben wird. Technisch stehen zwei MRS-Methoden zur Verfügung: die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) und das sogenannte Chemical-Shift-Imaging (CSI) als Multivoxelverfahren.

Prinzipiell sind Metaboliten, die in gesundem Hirngewebe vorkommen und deren Signalintensitäten sich entsprechend durch das Tumorwachstum ändern, von Metaboliten zu unterscheiden, die direkt aus dem Tumormetabolismus selbst entstehen. Die zweite Gruppe, auch Onkometaboliten genannt, ist methodisch bedingt schwerer nachweisbar und die Zuverlässigkeit ihres Nachweises ist für diagnostische Zwecke bislang noch als unzureichend anzusehen. Grundsätzlich hängt die Tatsache, welche Metaboliten nachgewiesen werden können, entscheidend von den verwendeten technischen Parametern und hier in erster Linie von der Echozeit (TE) ab.

Die gängigen, mit langen Echozeiten (135 ms oder 270 ms) ableitbaren Metaboliten im Gehirn sind N-Acetylaspartat (NAA), Cholin (Cho), Creatin und Creatinphosphat (Cr) sowie Lactat (Lac). NAA ist fast ausschließlich in Nervenzellen enthalten und somit ein Marker der neuronalen Funktion und Dichte. Cholin ist Bestandteil von Membranphospholipiden und steht für Membranumsatz und Proliferation [14]. Der vor allem aus Creatin und Creatinphosphat zusammengesetzte Cr-Peak bildet den Energiestoffwechsel ab. Creatin gilt als relativ stabil und wird daher häufig als interne Referenz herangezogen, zeigt aber unter anderem im Tumorgewebe durchaus signifikante Veränderungen. Lactat ist ein Marker der anaeroben Glykolyse und ist in gesundem Hirngewebe normalerweise kaum nachweisbar.

Kürzere Echozeiten bis zu 30 ms ermöglichen die Darstellung einer Reihe weiterer Metaboliten. Zu diesen zählen Myo-Inositol (MI), ein glialer Marker, sowie freie Lipide, die als Abbauprodukte für einen gesteigerten Zellumsatz stehen. Hohe Lipidresonanzen findet man somit in nekrotischem Gewebe, aber auch in Lymphomen als Ausdruck einer gesteigerten Zellularität.

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

Ergänzend zur reinen Bildmorphologie erlaubt die MR-Spektroskopie über die Darstellung biochemischer Parameter eine Abgrenzung zerebraler Neoplasien gegenüber anderen raumfordernden Prozessen [10, 17, 28]. Während die Spektren von primären und sekundären zerebralen Tumoren typischerweise einen erhöhten Cholin-Peak als Ausdruck eines gesteigerten Zellumsatzes zeigen,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ist dieser in nichtproliferativen Prozessen, wie zerebralen Abszessen oder Infarkten, niedrig. In zerebralen Abszessen findet man darüber hinaus bestimmte Aminosäuren (hauptsächlich Alanin, Valin, Leucin und Isoleucin), die nur im Bakterienmetabolismus vorkommen und dadurch eine Abgrenzung zu Gehirntumoren erlauben.

Weiterhin liefert die MR-Spektroskopie Informationen über die Artdiagnose eines Tumors. So zeigen Meningeome und Neurinome als Ausdruck der gesteigerten Proliferation ein erhöhtes Verhältnis von Cho/Cr, jedoch keinen bzw. einen niedrigen NAA- sowie MI-Peak, und können somit von axialen Tumoren unterschieden werden. Die typischen, sehr hohen Lipidresonanzen machen eine Differenzierung von zerebralen Lymphomen gegenüber Gliomen möglich. Allerdings findet man hohe Lipidresonanzen auch in nekrotischem Gewebe sowie in Metastasen [22, 31]. Tau ist ein Marker embryonaler Tumoren.

Tumorgrading und -grenze

Die Stärke der MR-Spektroskopie gegenüber der konventionellen MRT liegt in der Einschätzung der „Aktivität" und Malignität intrazerebraler Hirntumoren. Eine deutliche Erhöhung der Signalintensität des Cholins ist in soliden Anteilen maligner Gliome und embryonaler Tumoren messbar [22]. Eine deutliche Erniedrigung des NAA-Peaks spricht für eine Aggressivität des Tumors [31]. Umgekehrt spricht ein gut erhaltendes NAA-Signal bei geringer oder fehlender Cholinerhöhung gegen eine höhere Tumormalignität (z. B. niedriggradige Gliome, glio-neuronale Hirntumoren).

Maligne Tumoren zeigen aufgrund ihres gesteigerten Energiebedarfs und ihrer Kapazität für anaerobe Energiegewinnung typischerweise hohe Lactatresonanzen, wobei diese nicht gut mit dem Tumorgrad korrelieren. Ein hoher Lactat-Peak kann auch Ausdruck eines verminderten Abtransportes und damit hoch in Nekrosen oder Zysten sein. Bei niedriggradigen Gliomen kommt vor allem der Signalintensitätserhöhung des Creatins eine prognostisch ungünstige Bedeutung zu [15].

Die exakte Abbildung der Tumorausdehnung ist ein vorrangiges Ziel der prä- und postoperativen Bildgebung. Mittels MR-Spektroskopie lassen sich auch in Arealen, in denen sich in der konventionellen Bildgebung keine tumoröse Infiltration darstellen lässt, metabolische Veränderungen im Sinne einer Tumorinfiltration nachweisen. Darüber hinaus kann die Spektroskopie bei der Differenzierung perifokaler Signalanhebungen in der T2-gewichteten Sequenz helfen, die entweder Tumorinfiltration oder Ödem entsprechen. Bei überwiegender Tumorinfiltration zeigen diese Areale ein typisches Tumorspektrum mit z. B. erhöhtem Cholin-Peak und abnormem Cho/NAA-Verhältnis, wobei diese direkt proportional zur Tumorinvasion sind. Bei Dominanz des Ödems unterscheiden sich die Spektren von gesundem Gewebe nur durch insgesamt erniedrigte Metabolitenpeaks im Sinne eines Verdünnungseffektes.

Therapieplanung und -monitoring

Mit der MR-Spektroskopie lassen sich innerhalb eines Tumors Areale unterschiedlicher histopathologischer Zusammensetzung und Malignität identifizieren und somit ein geeignetes Zielvolumen vor stereotaktischer Biopsie bestimmen (hot spot imaging).

In der Verlaufsbeurteilung zerebraler Tumoren stellt die Einordnung erneuter umschriebener Kontrastmittelanreicherungen eine besondere Herausforderung an die Bildgebung dar. Hier kann die MR-Spektroskopie entscheidend bei der Differenzialdiagnose eines Rezidivtumors (Verhältnis von Cho/Cr und Cho/NAA höher bei niedrigem NAA/Cr-Verhältnis) gegenüber posttherapeutischer (v. a. postradiogener) Veränderungen helfen. Findet sich in den Verlaufsbeurteilungen ein Anstieg des Cholin-Peaks, weist dies darüber hinaus auf eine Malignisierung des Tumors hin.

In letzter Zeit ist der spektroskopische Nachweis des Tumormetaboliten Hydroxyglutarat (2-HG) in den Fokus geraten. 2-HG ist ein Produkt, das bei vielen niedriggradigen und anaplastischen Gliomen aufgrund des mutierten Stoffwechselenzyms Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) [7] anfällt (Abbildung 2). Der Nachweis könnte neben der Primärdiagnostik auch für das Therapiemonitoring der bevorstehenden Studie zur therapeutischen Impfung mit verändertem IDH-Protein interessant werden [45].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

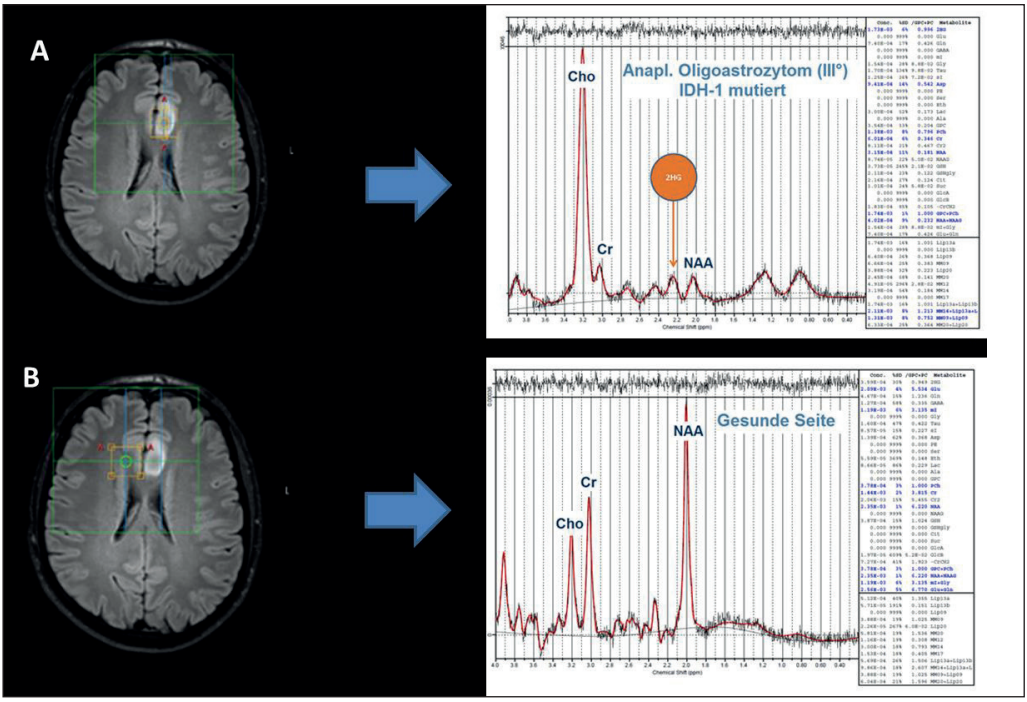


Abbildung 2. Spektroskopie bei einer Patientin mit anaplastischem Oligoastrozytom (WHO-Grad III). Bei genetisch nachgewiesener IDH1-Mutation zeigt sich ein 2HG-Peak bei 2,2 ppm (A). Unauffälliges Spektrum der gesunden Gegenseite (B).

Essentials

- Die MR-Spektroskopie erlaubt über die Darstellung biochemischer Parameter eine Abgrenzung zerebraler Neoplasien gegenüber anderen raumfordernden Prozessen im Gehirn. Weiterhin liefert sie Informationen über die Artdiagnose eines Tumors.
- Eine weitere Stärke der MR-Spektroskopie gegenüber der konventionellen MRT ist die Einschätzung der „Aktivität" und Malignität intrazerebraler Hirntumoren.

Perfusionsmessung

Technik

Basierend auf der sogenannten Indikator-Verdünnungs-Methode lässt sich sowohl in der CT als auch in der MRT eine Momentaufnahme der kapillären Durchblutung eines Hirnareals und somit dessen hämodynamische Situation darstellen. Hierzu wird ein Bolus eines jodhaltigen (CT) oder paramagnetischen Kontrastmittels (MRT) schnell intravenös verabreicht und bei seinem Fluss durch das interessierende Gewebe dargestellt. In der CT bewirkt das Kontrastmittel eine vorübergehende Dichteanhebung in den Gefäßen und im Hirnparenchym. In der MRT kommt es bei intakter Blut-Hirn-Schranke passager zu einer Konzentrationsdifferenz zwischen intra- und extravasalem Raum und somit zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten (Suszeptibilität), was im T2- bzw. T2*-Bild in einem Signalabfall resultiert [6].

Aus Zeit-Signalintensitäts-Kurven lassen sich verschiedene Parameter der Perfusion ableiten: Als indirektes Maß der Flussgeschwindigkeit dienen die mittlere Transitzeit – „mean transit time" (MTT) – und das Zeitintervall zwischen Bolusankunft in den großen Hirnarterien und der Maximalfüllung – „time to peak" (TTP). Das regionale zerebrale Blutvolumen – „regional cerebral blood volume" (rCBV) – beschreibt den gesamten, von Anzahl und

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Weite der Blutgefäße abhängigen Intravasalraum eines definierten Hirnareals. Aus der mittleren Transitzeit (MTT) und dem regionalen Blutvolumen (rCBV) errechnet sich der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF).

Eine weitere MR-Methode zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses ist das sogenannte arterielle Spin-Labeling –, „arterial spin labeling" (ASL), bei dem auf die Gabe eines Kontrastmittels verzichtet werden kann. Die Wasserprotonen des arteriellen Blutes werden in der sogenannten Invertierungsschicht magnetisch markiert, gelangen auf arteriellem Weg in die Ausleseschicht und über das Kapillarsystem in die interessierenden Voxel. Durch Subtraktion eines Kontrollbildes ohne vorangegangene magnetische Markierung wird ein Perfusionsbild erstellt [52].

Stellenwert in der Differenzialdiagnose zerebraler Tumoren

Eine Abgrenzung zerebraler Neoplasien gegenüber anderen raumfordernden Prozessen allein anhand bildmorphologischer Kriterien ist mitunter schwierig bzw. in manchen Fällen nicht möglich. So zeigen zerebrale Abszesse ebenso wie Glioblastome oder Metastasen eine typische ringförmige Kontrastmittelaufnahme und zentral liquide Anteile. Da die Perfusion von Abszessen jedoch deutlich niedriger ist als die von vielen zerebralen Neoplasien (z. B. Glioblastom), kann eine Unterscheidung anhand des regionalen Blutvolumens erfolgen. Beispielsweise erlauben Perfusionsstudien bei AIDS-Patienten eine Unterscheidung zwischen zerebralen Lymphomen mit signifikant höherem rCBV und Toxoplasmose mit niedrigerem rCBV im Vergleich zur kontralateralen gesunden Hemisphäre [12].

Der Einsatz der Perfusions-MRT in der Primärdiagnostik zerebraler Tumoren dient aber nicht nur zur Abgrenzung von nichtneoplastischen Prozessen, sondern kann bereits in vivo Informationen über die Tumorart liefern. So sind zerebrale Lymphome im Gegensatz zu malignen Gliomen geringer vaskularisiert, sodass das intratumorale CBV bei Lymphomen im Gegensatz zum Glioblastom nicht oder nur mäßiggradig erhöht ist [21]. Die rCBV- bzw. rCBF-Werte von höhergradigen Gliomen und Metastasen unterscheiden sich zwar nicht signifikant, eine Differenzierung kann aber oft anhand des benachbarten T2-hyperintensen Gewebes vorgenommen werden [24, 26]. Während diese Signalveränderungen in der Nachbarschaft von Gliomen und Lymphomen überwiegend einer Tumorinfiltration mit folglich hohen Flusswerten entsprechen, beruhen sie in der Umgebung von Metastasen eher auf perifokaler Ödembildung mit niedrigem rCBV.

Tumorgrading und -grenze

Ein wesentliches bildmorphologisches Kriterium zur Beurteilung der Malignität eines Tumors stellt seine Kontrastmittelaffinität dar. Intrakraniell kann die pathologische Kontrastmittelanreicherung jedoch nicht als zuverlässiges Kriterium zur Differenzierung zwischen nieder- (WHO-Grad II) und höhergradigen Tumoren (WHO-Grad III und IV) herangezogen werden, da sie im Wesentlichen Ausdruck einer gestörten Blut-Hirn-Schranke ist und die Tumorangiogenese, also die für das Tumorwachstum essenzielle Neubildung von Gefäßen, nicht ausreichend abbildet.

Nach Literaturangaben zeigen circa 20 % der niedergradigen Gliome in der MRT eine Kontrastmittelanreicherung, andererseits wird etwa ein Drittel der nichtanreichernden Gliome histopathologisch als maligne eingestuft [47]. Allerdings scheint die Perfusion, vor allem das rCBV, eine valide Methode, um die sogenannte Neoangiogenese bei Gliomen darzustellen, und ist somit ein indirekter Marker der Malignität. Höhergradige Tumoren zeigen regelhaft Zonen mit höherem rCBV als niedergradige. Eine Ausnahme bilden Oligodendrogliome und einige pilozytische Astrozytome, die unabhängig von ihrer Malignitätsstufe stark perfundierte Areale enthalten können. Hier ist die Aussagekraft der Perfusion bezüglich des Gradings limitiert. Zudem sind der Perfusionsmessung methodische Grenzen gesetzt, da Perfusionsparameter in vivo und insbesondere in Hirntumoren nur semiquantitativ bestimmbar sind und mathematischer Korrekturen bedürfen.

Die Perfusionsmessung kann des Weiteren bei der Bestimmung der Tumorgrenzen hilfreich sein. Die insbesondere für Glioblastome charakteristische Infiltration des umgebenden Gewebes wird in der konventionellen MRT und CT nicht immer durch eine Signal- bzw. Dichteänderung erfasst. Andererseits können in der CT hypodense bzw. in der T2w

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

hyperintense Areale um einen kontrastmittelaffinen Tumoranteil sowohl tumoröser Infiltration als auch Umgebungsödem bzw. einer Kombination aus beiden Entitäten entsprechen. Während eine Tumorinfiltration regelhaft mit einem hohen Blutvolumen einhergeht, führt die vasogene Ödembildung aufgrund des erhöhten interstitiellen Drucks zu einer Vasokonstriktion mit folglich niedrigem rCBV.

ASL ist eine weitere Untersuchungstechnik zur Darstellung der Tumorvaskularität. Gegenüber der suszeptibilitätsgewichteten MR-Perfusionsmessung bietet sie den Vorteil, dass auf Kontrastmittelapplikation verzichtet werden kann und eine Quantifizierung der Perfusion ohne aufwendige Nachbearbeitung möglich ist. Daher ist ASL eine Technik, die bei der Differenzierung von niedriggradigen gegenüber höhergradigen Tumoren helfen kann.

Therapieplanung und -monitoring

Bei größeren, morphologisch relativ homogen erscheinenden Tumoren können Perfusionsstudien einzelne Areale mit höherem rCBV festlegen, aus denen z. B. eine Biopsie gezielt entnommen werden sollte. In der Verlaufskontrolle niedergradiger Gliome sollen Perfusionsmessungen helfen, Tumoren zu identifizieren, die aufgrund einer stark gesteigerten Angiogenese einen raschen Progress bzw. eine maligne Transformation erwarten lassen [25].

Besondere Aufmerksamkeit kommt der Perfusionsmessung bei Patienten mit Glioblastom und der Beurteilung der sog. Pseudoprogression bzw. Pseudoresponse zu. Unter Pseudoresponse versteht man die rasche Abnahme des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils und des Ödems unter einer Therapie mit antiangiogenen Substanzen, bei Größenzunahme der nicht kontrastmittelaufnehmenden Veränderungen in der T2-gewichteten und FLAIR-Sequenz. Da bislang jedoch die exakte antitumoröse Wirkung der antiangiogenen Therapie nicht verstanden ist, ist der Nachweis wirksamer antiangiogener Effekte bezüglich der Überlebensprognose noch unklar.

Helfen kann die Perfusionsmessung auf jeden Fall bei der Differenzierung einer echten Tumorprogression (bzw. Tumorrezidiv) gegenüber einer Pseudoprogression. Hierunter versteht man eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme mit Zeichen von Ödem und Raumforderung innerhalb des Tumors v. a. nach Strahlentherapie (zum Teil auch nach Chemotherapie), die sich ohne spezifische Tumortherapie meist innerhalb von drei bis sechs Monaten verbessert (oder zumindest stabilisiert). Bei einem Tumorrezidiv lässt sich in der Perfusion ein signifikant höheres rCBV nachweisen als bei einer Pseudoprogression. *Baek* et al. [1] zeigten, dass mithilfe des rCBV eine Differenzierung von Tumorprogress und Pseudoprogression mit einer Sensitivität von 85,7 % und einer Spezifität von 89,2 % möglich ist. Zudem ist der Prozentsatz der Erholung der Signalintensität (percentage of signalintensity recovery, PSR) als Marker der kapillaren Durchlässigkeit bei einem Tumorrezidiv signifikant niedriger als bei einer Strahlennekrose [3].

Essentials

- Die Perfusions-MRT hilft in der Primärdiagnostik zerebraler Tumoren bei der Abgrenzung gegenüber nichtneoplastischen Prozessen. Zudem kann sie bereits in vivo Informationen über die Tumorart und das Tumorgrading liefern.
- Ein wichtiges Einsatzgebiet der Perfusionsmessung ist die Differenzierung eines Tumorrezidivs gegenüber posttherapeutischen Veränderungen beim Glioblastom.

Präoperative funktionelle MRT bei Hirntumoren

Technik

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) ist eine nichtinvasive Technik zur Lokalisation von Hirnfunktion mit einer guten Kombination aus hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Damit ist sie potenziell in der Lage, bei Hirntumorpatienten eloquente Hirnareale präoperativ darzustellen und so das Risiko eines postoperativen neurologischen Defizits abzuschätzen.

Technisch nutzt das auf dem BOLD(blood oxygenation level dependent)-Effekt basierende Verfahren die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zur Detektion von Funktion [35]. Während diamagnetisches Oxyhämoglobin das äußere Magnetfeld nicht beeinflusst, führt paramagnetisches Desoxyhämoglobin zu einer lokalen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Magnetfeldstörung und verursacht damit einen umschriebenen Signalabfall in suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen. Wird nun ein Kortexareal aktiviert, führt der lokal erhöhte Energie- und Sauerstoffverbrauch zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses und des regionalen zerebralen Blutvolumens. Durch diesen Mechanismus der Überkompensation resultiert trotz des lokal erhöhten Sauerstoffverbrauchs ein Anstieg des relativen Oxyhämoglobingehalts in den lokalen Kapillaren und Drainagevenen und Desoxyhämoglobin wird vermehrt ausgewaschen. BOLD-sensitive MR-Sequenzen können die dadurch bedingte Abnahme der lokalen Magnetfeldinhomogenität als Signalanstieg erfassen [49].

Grundvoraussetzungen für die Durchführung von fMRT-Untersuchungen sind Hochfeldgeräte (≥ 1,5 T) mit leistungsfähigen Gradientensystemen. Um robuste BOLD-Signale zu erhalten, müssen mehrere Messungen während einer Stimulationsbedingung und in Ruhe durchgeführt werden. Im Rahmen von präoperativen fMRT-Untersuchungen werden vor allem motorische und sprachliche Funktionen untersucht. Die funktionellen Ergebnisse werden mit den individuellen anatomischen Bildern eines Patienten fusioniert. Die Ergebnisbilder können zudem auch in Neuronavigationsanlagen importiert werden.

Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen fMRT

Präoperative fMRT kann als Hilfsmittel zur Orientierung auf dem Kortex eingesetzt werden. Die Zentralregion kann z. B. mithilfe einfacher Motorikuntersuchungen auch dann noch sicher identifiziert werden, wenn bildmorphologische Landmarken bei großen raumfordernden Tumoren nicht mehr erkennbar sind. Mehrere Vergleichsstudien haben eine gute Übereinstimmung zwischen den präoperativen fMRT-Ergebnissen und den positiven intraoperativen kortikalen Stimulationsorten beschrieben [44].

Ein Vergleich zwischen fMRT- und WADA-Testergebnissen hat außerdem gezeigt, dass die fMRT zur präoperativen Evaluation der sprachdominanten Hemisphäre bei „atypischen" Patienten verwendet werden kann. Unter bestimmten Voraussetzungen (Lateralisationsindex in der fMRT > 75) kann auf den invasiv durchgeführten WADA-Test verzichtet werden. Zudem deckt die fMRT atypische Aktivierungen auf, wie sie z. B. im Rahmen tumorassoziierter zerebraler Plastizität und Reorganisation auftreten können [23].

Allerdings gelingt eine präoperative fMRT-Untersuchung nur dann, wenn der klinische Status des Patienten eine gute Ausführung der Aufgaben in der MRT erlaubt. Ein Hauptproblem der fMRT sind Bewegungsartefakte [23]. Daneben gibt es weitere Fehlerquellen und methodische Einschränkungen, die zu Fehllokalisationen, zu falsch positiven und falsch negativen Aktivierungen führen können. Aufgrund dieser Einschränkungen kann der Abstand zwischen eloquenten Arealen und einem Hirntumor mit der fMRT nicht genau bestimmt werden. Eine Angabe von Resektionsgrenzen ist mithilfe der fMRT demnach nicht sicher möglich. Dennoch wird der klinische Nutzen der präoperativen fMRT bei der Entscheidung der OP-Durchführbarkeit, der Selektion für intraoperatives Monitoring und der Planung des Eingriffes im Einzelfall als sehr hoch eingestuft [27].

Essentials

- Präoperative fMRT kann als Hilfsmittel zur Orientierung auf dem Kortex eingesetzt werden. Hierbei werden vor allem motorische und sprachliche Funktionen untersucht und mit den individuellen anatomischen Bildern eines Patienten fusioniert.

Zusammenfassung und Ausblick

Neben der weiterentwickelten, örtlich extrem hoch aufgelösten Darstellung anatomischer Strukturen und Lokalisation von Tumoren des Zentralnervensystems bietet die Neuroradiologie sogenannte funktionelle MRT-Techniken, welche unterschiedliche pathophysiologische Aspekte des Tumorwachstums untersuchen. Dazu gehören unter anderem die MR-Diffusion, -Perfusion und -Spektroskopie sowie die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung und die funktionelle MRT. Insbesondere eine kombinierte Anwendung traditionell verwendeter Techniken mit verschiedenen neueren funktionellen MR-Sequenzen kann die Beurteilung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

der Differenzialdiagnose, des Tumorgradings sowie des Therapieansprechens neuroonkologischer Erkrankungen entscheidend verbessern.

Eine neue Dimension der neuroonkologischen Bildgebung könnte sich durch die Ultrahochfeld-MRT mit 7 Tesla und mehr ergeben, die bis heute noch wenigen Zentren vorbehalten ist. Hauptvorteil der Ultrahochfeld-MRT ist das bessere Signal-zu-Rausch-Verhältnis, welches sowohl eine verbesserte räumliche Auflösung als auch die Anwendung neuer Techniken ermöglicht. Erste Untersuchungen konnten zeigen, dass mittels Ultrahochfeld-MRT insbesondere die Mikrovaskularisation von Hirntumoren sehr gut dargestellt werden kann [8]. Dies erlaubt eine bessere Beurteilung des Tumorgradings. Zudem kann diese Methode möglicherweise zum direkten Therapiemonitoring antiangiogener Medikamente eingesetzt werden.

Des Weiteren ermöglicht die Ultrahochfeld-MRT die Bildgebung von anderen Kernen als dem in der konventionellen MRT verwendeten Wasserstoff. Erste Studien liegen zur Natrium-Bildgebung bei 7 T sowie Chlor- und Sauerstoff-Bildgebung bei Hirntumoren vor [16, 33, 34]. Eine andere Methode, die von der erhöhten Feldstärke profitiert und welche in letzter Zeit verstärkt in der neuroonkologischen Bildgebung angewendet wird, ist das sogenannte „chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging“ [36]. Potenziell können mit dieser Methode sowohl der pH-Wert als auch die Proteinfaltungszustände im Tumor bestimmt werden. Bislang können jedoch aufgrund von technischen Schwierigkeiten keine validen Aussagen getroffen werden.

Ein weiteres Feld, das in der neuroonkologischen Bildgebung zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Suche nach dem jeweiligen bildgebenden Korrelat für einen genetisch nachweisbaren Tumormarker, wie beispielsweise die IDH-Mutation bei Gliomen. Erste Ansätze wurden diesbezüglich bereits gemacht [4, 7], weitere Arbeiten sind jedoch nötig. Radiogenomics als eine Korrelation von neuroonkologischer Bildgebung auf der einen Seite und Genexpression auf der anderen Seite wird zukünftig von großer Bedeutung sein.

Eine weiterentwickelte Standardisierung sowohl von konventionellen als auch von funktionellen MR-Methoden (Perfusion, Diffusion, MRS, fMRT u. a.) wird zur besseren Vergleichbarkeit der Bildgebung, insbesondere im Rahmen von Studien, ebenfalls angestrebt. Zur Optimierung einer genaueren Quantifizierung, z. B. der Tumorausdehnung im Verlauf, werden automatische oder semiautomatische Methoden zur Tumorsegmentierung weiterentwickelt und mehr und mehr in die klinische Praxis eingeführt.

Die Zukunft der neuroonkologischen Bildgebung wird multimodal sein, unter Einbeziehung von verschiedenen MRT-Techniken und PET-Tracern, möglicherweise aber auch unter Einbeziehung von neuen Techniken wie der MR-Hyperpolarisation und optoakustischen bildgebenden Methoden.

Literatur

1 Baek HJ et al (2012) Percent change of perfusion skewness and kurtosis: a potential imaging biomarker for early treatment response in patients with newly diagnosed glioblastomas. Radiology 264: 834–843

2 Bagley LJ et al (1997) Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. Radiology 202: 511–516

3 Barajas RF Jr et al (2009) Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Radiology 253(2): 486–496

4 Barajas RF Jr et al (2010) Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. Radiology 254(2): 564–576

5 Catalaa I et al (2006) Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. NMR Biomed 19: 463–475

6 Cha S et al (2002) Intracranial mass lesions: dynamic contrast enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology 223: 11–29

7 Choi C et al (2012) 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nat Med 18(4): 624–629

8 Christoforidis GA et al (2012) „Tumoralpseudoblush“ identified within gliomas at high-spatial-resolution ultrahighfield-strength gradient-echo MR imaging corresponds to microvascularity at stereotactic biopsy. Radiology 264(1): 210–217

9 Deistung A et al (2013) Quantitative susceptibility mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with glioblastoma. PLoS One 8(3): e57924

10 Delorme S, Weber MA (2006) Applications of MRS in the evaluation of focal malignant brain lesions. Cancer Imaging 22(6): 95–99

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

11 Deng Z et al (2010) Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. J Clin Neurosci 17(12): 1530–1536
12 Ernst TM et al (1998) Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. Radiology 208(3): 663–669
13 Gempt J et al (2013) Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials. J Neurosurg 119(4): 829–836
14 Gupta RK et al (2000) Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. J Neurooncol 50(3): 215–226
15 Hattingen E et al (2008) Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. Neuroradiology 50(9): 759–767
16 Hoffmann SH et al (2014) Direct (17)O MRI with partial volume correction: first experiences in a glioblastoma patient. MAGMA 27(6): 579–587
17 Hollingworth W et al (2006) A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. Am J Neuroradiol 27(7): 1404–1411
18 Hori M et al (2010) Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the estimation of grading intracranial gliomas. MagnReson Imaging 28: 594–598
19 Kanda T et al (2015) High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. Radiology. 275(3): 803–809
20 Kim HS et al (2009) Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. AJNR Am J Neuroradiol 30(8): 1574–1579
21 Kickingereder P et al (2014) Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility weighted MR imaging. Radiology 272(3): 843–850
22 Kovanlikaya A et al (2005) Untreated pediatric primitive neuroectodermal tumor in vivo: quantitation of taurine with MR spectroscopy. Radiology 236(3): 1020–1025
23 Krings T et al (2002) Activation in primary and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. Neurology 58(3): 381–390
24 Law M et al (2002) High-grade gliomas and solitary metastases: differentation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. Radiology 222: 715–721
25 Law M et al (2006) Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging – prediction of patient clinical response. Radiology 238(2): 658–667
26 Law M et al (2008) Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Radiology 247(2): 490–498
27 Lee CC et al (1999) Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. Am J Neuroradiol 20(8): 1511–1519
28 Lichy MP et al (2005) Follow-up gliomas after radiotherapy: 1H MR spectroscopic imaging for increasing diagnostic accuracy. Neuroradiology 47(11): 826–834
29 Lou X et al (2009) Susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of early basal ganglia germinoma. AJNR Am J Neuroradiol 30: 1694–1699
30 Lupo JM et al (2013) Using susceptibility-weighted imaging to determine response to combined antiangiogenic, cytotoxic, and radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme. Neuro Oncol 15(4): 480–489
31 Moller-Hartmann W et al (2002) Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology 44(5): 371–381
32 Mong S et al (2012) Persistent diffusion-restricted lesions in bevacizumab-treated malignant gliomas are associated with improved survival compared with matched controls. AJNR Am J Neuroradiol 33(9): 1763–1770
33 Nagel AM et al (2011) The potential of relaxation-weighted sodium magnetic resonance imaging as demonstrated on brain tumors. Invest Radiol 46(9): 539–547
34 Nagel AM et al (2014) In vivo 35Cl MR imaging in humans: a feasibility study. Radiology 271(2): 585–595
35 Ogawa S, Lee TM (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. MagnReson Med 16(1): 9–18
36 Paech D et al (2014) Nuclear overhauser enhancement mediated chemical exchange saturation transfer imaging at 7 Tesla in glioblastoma patients. PLoS One 9(8): e104181
37 Park MJ et al (2009) Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using noncontrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. AJNR Am J Neuroradiol 30(7): 1402–1408
38 Petrella JR et al (2006) Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. Radiology 240(3): 793–802
39 Raab P et al (2010) Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. Radiology 254(3): 876–881
40 Radbruch A et al (2012) Differentiation of brain metastases by percentagewise quantification of intratumoral-susceptibility-signals at 3 Tesla. Eur J Radiol 81(12): 4064–4068

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

41 Reichenbach JR, Haacke EM (2001) High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. NMR Biomed 14(7–8): 453–567
42 Reichenbach JR et al (1997) Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. Radiology 204(1): 272–277
43 Rieger J et al (2010) Bevacizumab-induced diffusion-restricted lesions in malignant glioma patients. J Neurooncol 99(1): 49–56
44 Roessler K et al (2005) Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. J NeurolNeurosurg Psychiatry 76(8): 1152–1157
45 Schumacher T et al (2014) A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature 512(7514): 324–327
46 Schweser F et al (2010) Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. Med Phys 37(10): 5165–5178
47 Scott JN et al (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology 59(6): 947–949
48 Singh SK (2002) MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. Am J Neuroradiol 23: 745–746
49 Stippich C (2005) Funktionelle Magnetresonanztomographie: Grundlagen und klinische Anwendung. Radiologie up2date: 317–332
50 Toh CH et al (2012) Differentiation of pyogenic brain abscesses from necrotic glioblastomas with use of susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 33: 1534–1538
51 Van Cauter S et al (2012) Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. Radiology 263(2): 492–501
52 Warmuth C (2003) Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. Radiology 228(2): 523–532
53 Wen PY et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 28(11): 1963–1972
54 Zulfiqar M (2013) ADC values and prognosis of malignant astrocytomas: does lower ADC predict a worse prognosis independent of grade of tumor? – A meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 200(3): 624–629

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren

N. L. Albert

Abstrakt

Molekulare Diagnostik mittels Positronenemissionstomografie (PET) hat im Rahmen der Behandlung onkologischer Grunderkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bei den Hirntumoren kommen hierfür, je nach Tumorart, unterschiedlichste PET-Tracer zum Einsatz. Während bei Gliomen sowie Metastasen insbesondere radioaktiv markierte Aminosäuren oder Aminosäureanaloga verwendet werden, finden bei Meningeomen radioaktiv markierte Somatostatinrezeptoranaloga und bei ZNS-Lymphomen radioaktiv markierte Glukose Anwendung. In Ergänzung zur konventionellen MRT kann die PET-Untersuchung hilfreiche Zusatzinformationen über den Tumor liefern, z. B. zu Metabolismus und Vitalität der Tumorzellen, Tumorausdehnung oder Anzahl der Tumorfoci.

Im klinischen Alltag hat sich die PET-Diagnostik bei Gliomen daher bereits vielfach bewährt: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist eine Aminosäure-PET mit ^{18}F-FET, ^{18}F-FDOPA oder ^{11}C-MET z. B. zur Planung von Operation oder Bestrahlung hilfreich und ist von besonderer Bedeutung bei der Biopsieplanung durch die Identifikation höhergradiger Tumoranteile innerhalb heterogener Gliome. Des Weiteren kann die Aminosäure-PET zur zuverlässigen Evaluation eines Therapieansprechens bei Gliomen und Metastasen herangezogen werden. Meningeome können mit hoher Sensitivität mittels Somatostatinrezeptoranalogon-PET dargestellt werden, die sich daher sowohl zur Darstellung der Tumorsituation vor Therapieplanung als auch zur Rezidivdiagnostik eignet. Die PET hat sich daher als hilfreiche komplementäre Diagnostik zur konventionellen MRT in der Behandlung von Hirntumorpatienten erwiesen und stellt mit der Weiterentwicklung neuer PET-Tracer eine vielversprechende Methode dar, um zukünftig ein tieferes Verständnis für pathophysiologische Prozesse bei Hirntumoren zu erhalten.

Einleitung

Eine optimale, zunehmend individualisierte Behandlung von Hirntumorpatienten erfordert sowohl eine aussagekräftige Basisbildgebung der Tumoren, die eine exakte Demarkierung des Tumorgewebes und Einschätzung der Differenzierung sowie des Risikoprofils beinhaltet, als auch eine akkurate Verlaufsbildgebung zur zuverlässigen Evaluation eines Therapieansprechens, zum frühzeitigen Erkennen eines Rezidivs und zur Differenzierung eines solchen von unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen.

Die kontrastmittelverstärkte MRT-Bildgebung ist aufgrund der hervorragenden Auflösung und Gewebekontrastierung mit morphologischen Informationen über Tumorlokalisation und -größe, das Vorhandensein einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, Mittellinienverschiebung und eines umgebenden Ödems der Goldstandard in der Hirntumordiagnostik. Allerdings ergeben sich bei der strukturellen MRT auch einige Limitationen, wie z. B. beim Tumorgrading und bei der Darstellung der Tumorheterogenität, was insbesondere bei nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoren die Biopsieplanung erschwert, bei der Delineation der Tumorgrenzen der typischerweise infiltrativ wachsenden Gliome oder bei der Re-Evaluation nach vorangegangener Therapie, bei der häufig nicht suffizient zwischen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

vitalem Tumorgewebe und therapieassoziierten Signalveränderungen in der MRT differenziert werden kann [1].

Aus diesem Grund gewann in den vergangenen Jahren nuklearmedizinische Bildgebung, bei der mithilfe radioaktiv markierter Substanzen Prozesse auf molekularer Ebene (z. B. Stoffwechselprozesse) sichtbar gemacht werden, als komplementäre Diagnostik zur MRT zunehmend an Bedeutung [1–5]. Hierbei hat sich inzwischen die Positronenemissionstomografie (PET) aufgrund ihrer Vorteile bezüglich der Messtechnik mit höherer räumlicher Auflösung sowie der Verfügbarkeit an interessanten Radiotracern gegenüber der Single-Photonen-Emissions-Computertomografie (SPECT) durchgesetzt.

Inzwischen existiert eine Reihe von PET-Tracern, die bei unterschiedlichen Fragestellungen bzw. Diagnosen herangezogen werden können. In den folgenden Abschnitten werden die häufigsten klinischen Indikationen, die häufigsten eingesetzten Tracer sowie die Anwendbarkeit bzw. Aussagekraft der PET-Diagnostik im jeweiligen Setting beschrieben.

Tracer

Der in der allgemeinen Onkologie am weitesten verbreitete und am häufigsten eingesetzte PET-Tracer ist der radioaktiv markierte Zucker 2-desoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (^{18}F-FDG), welcher in der neuroonkologischen Diagnostik jedoch keinen hohen Stellenwert hat [6]. Grund hierfür ist der physiologisch hohe kortikale Hirnstoffwechsel mit konsekutiv hoher ^{18}F-FDG-Speicherung im gesunden Hirngewebe, die eine schlechte Abgrenzbarkeit zum Tumorgewebe und somit eingeschränkte Sensitivität zur Tumordetektion, insbesondere bei niedermalignen Gliomen, mit sich zieht. Darüber hinaus ist auch die Spezifität der ^{18}F-FDG-PET in der Hirntumordiagnostik deutlich eingeschränkt, da auch inflammatorische Prozesse, z. B. Abszesse oder postradiogene Veränderungen, einen erhöhten Zuckerstoffwechsel aufweisen und daher nicht verlässlich von vitalem Tumorgewebe differenziert werden können [6]. Daher kommen inzwischen vorwiegend radioaktiv markierte Aminosäuren oder Aminosäureanaloga zum Einsatz, die eine niedrige Speicherung in gesundem Hirngewebe aufweisen und auch bei entzündlichen Läsionen eine nur geringe Aufnahme zeigen [2, 3, 5].

Die in der Klinik am häufigsten eingesetzten Tracer zur Aminosäure-PET sind [^{11}C]-Methionin (^{11}C-MET), O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosin (^{18}F-FET) und 3,4-dihydroxy-6-[^{18}F]-fluoro-L-phenylalanin (^{18}F-FDOPA). Während die kurze Halbwertszeit des ^{11}C (20 Minuten) den Einsatz des ^{11}C-MET auf Zentren mit einem Zyklotron vor Ort beschränkt, sind die ^{18}F-markierten Tracer längerlebig (110 Minuten Halbwertszeit) und ermöglichen durch die Transportfähigkeit und somit Lieferbarkeit des Radiopharmakons eine weite Verbreitung und somit bessere Anwendbarkeit des Tracers [3].

Gliome

Diagnosestellung – Differenzialdiagnostik, Tumorgrading und Biopsieplanung

Eine in der MRT detektierte, tumorverdächtige zerebrale Läsion kann mittels Aminosäure-PET zur Differenzierung zwischen Tumor und nicht tumoraler Läsion abgeklärt werden. Hierbei zeigen Gliome üblicherweise eine deutlich erhöhte Tracerspeicherung, die mit dem histologischen WHO-Grad korreliert [7–9]. Höhergradige Gliome weisen in ca. 95 % der Fälle eine vermehrte Speicherung auf, während bei den niedergradigen Gliomen nur ca. 70 % der Fälle eine erhöhte Speicherung zeigen [10, 11]. Daher ist bei einem unauffälligen PET-Befund insbesondere ein niedergradiges Gliom nicht auszuschließen, bei einer erhöhten Speicherung ist dagegen das Vorliegen eines Glioms sehr wahrscheinlich. Lediglich in seltenen Fällen ist eine mäßige Mehrspeicherung auch in nichtneoplastischen, akut-inflammatorischen Läsionen wie Abszessen oder aktiven demyelinisierenden Herden einer multiplen Sklerose beschrieben [12, 13].

Auch wenn die Tracerspeicherung in höhergradigen Gliomen signifikant höher ist als in niedergradigen Gliomen, kommt es aufgrund einer großen Überschneidung der Tumor-zu-Hirn-Quotient-Werte zwischen den Gruppen zu einer eingeschränkten Genauigkeit beim Tumorgrading [7]. Mittels dynamischer Datenakquisition über 40–50 Minuten konnte jedoch gezeigt werden, dass die Analysen des Speicherverhaltens über die Aufnahmezeit, die sogenannten Zeit-Aktivitäts-Kurven, charakteristi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sche Kurvenverläufe für höhergradige und niedergradige Gliome aufweisen: Niedergradige Gliome sind durch eine über die Zeit ansteigende Kinetik gekennzeichnet, höhergradige Gliome durch eine abfallende Kinetik [7, 14–16]. Durch diese Analyse der Kinetik können höhergradige Gliome mit einer Sensitivität von > 90 % erkannt werden [17]. Die Aussagekraft der Kinetik bei dynamischen Aufnahmen konnte jedoch lediglich für ^{18}F-FET nachgewiesen werden, nicht aber für ^{11}C-MET oder ^{18}F-FDOPA [18, 19]. Die dynamische ^{18}F-FET-PET-Datenakquisition und -auswertung ist jedoch im Vergleich zur konventionellen statischen PET-Untersuchung zeitaufwendig (etwa 40–50 Minuten versus 20 Minuten) und wird bisher lediglich an wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.

Eine zusätzliche Bildgebung zur Planung einer Biopsie ist insbesondere bei den nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoren von Bedeutung. Hier besteht die Herausforderung in der Bestimmung des genauen Biopsieortes, da bei fehlender Kontrastmittelaufnahme die Tumorgrenzen mitunter schwierig zu demarkieren sind und malignere Tumorareale nicht identifiziert werden können. Hierdurch kann es innerhalb eines heterogenen Glioms zu einer Unterschätzung des Tumorgrads kommen. Mittels Aminosäure-PET können sowohl die Grenzen des Tumors demaskiert werden als auch die vermehrt stoffwechselaktiven Areale dargestellt werden [14, 20–22]. Als besonders hilfreich hat sich hier die dynamische ^{18}F-FET-PET erwiesen, da die malignen Tumorareale durch eine abfallende Kinetik innerhalb eines heterogenen Glioms identifiziert und zur Biopsieplanung markiert werden können [14]. Die dynamische ^{18}F-FET-PET-Datenakquisition und -analyse wird jedoch, wie oben bereits erwähnt, nur an wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.

Therapieplanung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die mittels MRT angezeigte Tumorausdehnung nicht immer der tatsächlichen, histologisch nachweisbaren Ausdehnung entspricht [23]. In vergleichenden Studien zwischen dem biologischen und morphologischen Tumorvolumen bei höhergradigen Gliomen ging das biologische PET-Volumen häufig über die kontrastmittelaufnehmenden Areale hinaus, mit der Schlussfolgerung, dass auch Tumorareale ohne Störung der Blut-Hirn-Schranke mittels PET zuverlässig dargestellt werden können [20, 24]. Auch bei vollständig nicht kontrastmittelaufnehmenden Gliomen stellt die Erfassung der Tumorgrenzen mittels MRT eine Herausforderung dar, da die Trennung zwischen Tumorgewebe und peritumoralem Ödem

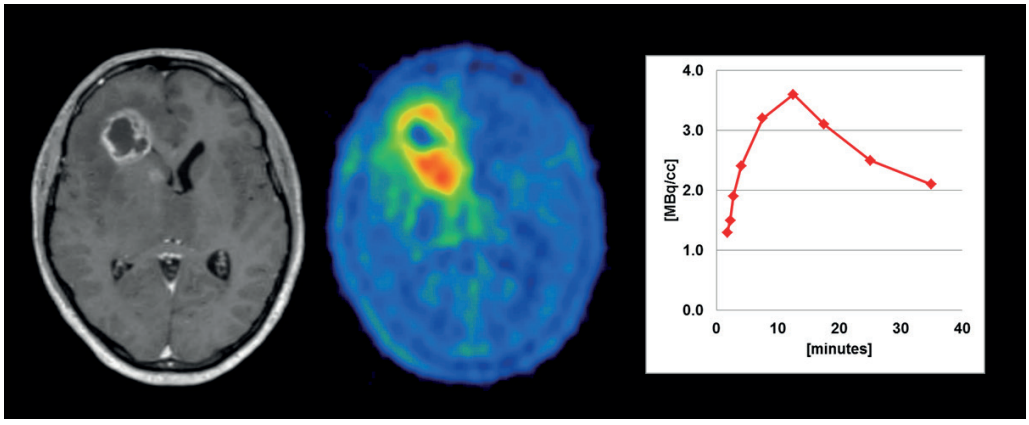


Abbildung 1. Beispiel eines Patienten mit der Erstdiagnose eines Glioblastoma multiforme: Die MRT zeigt eine ringförmig kontrastmittelaufnehmende Raumforderung im rechten Frontallappen, bei näherer Betrachtung ist eine weitere, eher flaue Kontrastmittelaufnahme angrenzend an den rechten Nucleus caudatus zu erkennen; in der dynamischen ^{18}F-FET-Untersuchung findet sich eine ausgedehnte tumortypische Mehrspeicherung, die deutlich über die kontrastmittelaufnehmenden Areale hinausgeht und die tatsächliche Tumorausdehnung demaskiert. Die Auswertung der Zeit-Aktivitäts-Kurven ergibt eine aggressive, abfallende Kinetik, die charakteristisch für höhergradiges Tumorgewebe ist.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

schwierig sein kann; darüber hinaus werden bei fehlender Kontrastmittelaufnahme höhergradige Tumorareale nicht angezeigt [25]. Aus diesen Gründen kann die PET-Bildgebung bei der Therapieplanung hilfreich sein (Beispiel: Abbildung 1).

Bei der Operationsplanung spielt die akkurate Delineation der Tumorgrenzen eine entscheidende Rolle, insbesondere wenn eloquente Hirnareale involviert sind [26]. Durch die Erkenntnis, dass das postoperative, in die Radiochemotherapie einfließende biologische Tumorvolumen von prognostischer Wertigkeit ist und ein kleines verbliebenes Tumorvolumen mit einem besseren Überleben assoziiert ist, sollte das präoperative biologische Tumorvolumen in die Operationsplanung einbezogen und maximal reseziert werden [27, 28]. Studien mit dem Fokus auf Rezidivmuster nach Strahlentherapie legen nahe, dass die Einbeziehung des biologischen PET-Volumens in die Bestrahlungsplanung für die Bestimmung des korrekten Zielvolumens hilfreich sein kann [29, 30]. Inwiefern eine PET-basierte Strahlentherapie tatsächlich mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist, wird noch in laufenden Studien untersucht.

Verlaufsdiagnostik – Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik

Nach vorangegangener Therapie kann die Beurteilung eines Therapieansprechens bzw. das Erkennen eines Rezidivs mittels konventioneller MRT-Bildgebung eine Herausforderung darstellen, da es regelmäßig zu einer therapieassoziierten Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutivem Kontrastmittelaustritt kommt, die häufig nicht von einer tumorbedingten Blut-Hirn-Schrankenstörung differenziert werden kann [2, 31]. Bei einer neu aufgetretenen Kontrastmittelaufnahme in der MRT handelt es sich nach vorangegangener Therapie somit nicht zwingend um ein Rezidiv. Umgekehrt können auch Rezidive, insbesondere von niedergradigen Gliomen, ohne pathologische Kontrastmittelaufnahme in der MRT auftreten. Da die Anreicherung radioaktiv markierter Aminosäuren zum einen von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke unabhängig ist und zum anderen spezifisch in vitalen Tumorzellen stattfindet, stellt die Aminosäure-PET eine effiziente ergänzende Bildgebungsmodalität dar, um Gliome in ihrem Krankheitsverlauf auch nach stattgehabter Therapie suffizient zu beurteilen [2].

Niedergradige Gliome können, je nach Subtyp, über Monate und Jahre stabil sein, durchlaufen jedoch früher oder später eine maligne Transformation zu einem höhergradigen Gliom. Bei der Verlaufsbeurteilung von niedergradigen Gliomen kann mittels dynamischer ^{18}F-FET-PET eine solche maligne Progression unabhängig von dem Vorhandensein einer Kontrastmittelaufnahme erkannt werden [32], sodass frühzeitig entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden können.

Die Chemotherapie stellt eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit einem niedergradigen Gliom dar, insbesondere wenn aufgrund der Lage des Tumors eine Resektion oder Bestrahlung nicht infrage kommt. Das Therapieansprechen wird in der MRT-Bildgebung bei fehlender Kontrastmittelaufnahme des Glioms anhand des T2-/FLAIR-hyperintensen Volumens beurteilt. Dieses verändert sich jedoch häufig erst mit einer zeitlichen Verzögerung nach längerer Therapie, während Veränderungen auf metabolischer Ebene durch Beurteilung des Speicherverhaltens in der Aminosäure-PET und des Ausmaßes des biologischen Tumorvolumens früher erfasst werden und das Therapieansprechen somit früher beurteilt werden kann [33]. Auch bei den höhergradigen Gliomen ist eine Reduktion des kurz nach (Radio-)Chemotherapie darstellbaren biologischen Tumorvolumens mit einem Therapieansprechen und verbesserten Überleben vergesellschaftet [34].

Von besonderer Bedeutung ist die Aminosäure-PET bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach antiangiogener Therapie, die gewisse Fallstricke für die MRT-Verlaufsbeurteilung mit sich bringt: Aufgrund der antiangiogenen Medikamentenwirkung wird die Neoangiogenese der schnell wachsenden, brüchigen Gefäße gehemmt und es kommt häufig zu rückläufigen Kontrastmittelaufnahmen und Ödem in der MRT, wodurch ein Krankheitsregress imitiert wird (Pseudoresponse). In der PET werden die Areale mit vitalem Tumorgewebe trotz therapiebedingt wieder intakter Blut-Hirn-Schranke zuverlässig durch eine pathologische Traceraufnahme dargestellt [35].

Nach lokal aggressiver Therapie, wie Strahlentherapie und stereotaktischer Brachytherapie, ist hingegen mit dem umgekehrten Phänomen zu rechnen: Es kommt zu therapieassoziierten Veränderungen bzw. Störungen der Blut-Hirn-Schranke und somit

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

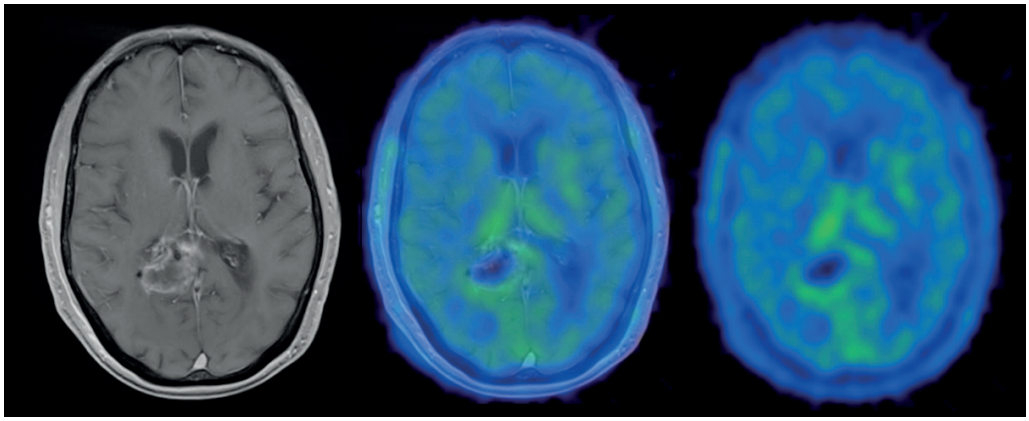


Abbildung 2. Beispiel eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme nach Radiochemotherapie: Die in der MRT-Untersuchung ringförmig kontrastmittelaufnehmende Läsion weist in der ^{18}F-FET-PET-Untersuchung keine wesentliche Mehrspeicherung auf. Es handelt sich um reine posttherapeutische Veränderungen.

zu einer Kontrastmittelaufnahme, die anhand der MRT-Untersuchung nicht suffizient von Tumorgewebe differenziert werden kann und dadurch die Rezidivdiagnostik erschwert [31]. Diese therapiebedingten MRT-Veränderungen können sowohl früh als auch im längerfristigen Verlauf viele Monate nach stattgehabter Therapie (Pseudoprogression bzw. Radionekrose) auftreten. Da im nekrotischen Gewebe bzw. im Bereich reaktiver Veränderung üblicherweise keine bis eine allenfalls geringe Traceraufnahme in der Aminosäure-PET stattfindet (siehe Abbildung 2), kann mit hoher diagnostischer Genauigkeit vitales Rest- oder Rezidivtumorgewebe von reaktiven therapieinduzierten Veränderungen unterschieden werden [2, 3]. Dies ist wichtig, um im Falle eines Progresses zeitnah therapeutisch eingreifen zu können und um zu verhindern, dass eine wirksame Therapie aufgrund eines Pseudoprogresses vorzeitig abgebrochen wird.

Prognose

Die berichtete hohe Sensitivität der dynamischen ^{18}F-FET-PET-Untersuchung beim Tumorgrading geht mit einer nur mäßigen Spezifität einher [17]. So weisen einige niedergradige Gliome eine abfallende, eigentlich für höhergradige Gliome sprechende Kinetik auf. Interessanterweise scheint eine solche Kinetik prognostisch ungünstig zu sein, da diese niedergradigen Gliome einen deutlich schlechteren klinischen Verlauf im Vergleich zu denjenigen mit typischer ansteigender Kinetik zeigen, u. a. mit signifikant schnellerer maligner Progression zu einem höhergradigen Gliom und früherem Versterben [11]. Hier lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem dynamischen Speicherverhalten des Tumors und einer aggressiven Tumorbiologie auf molekularer Ebene vermuten, die rein histologisch möglicherweise nicht vollständig erfasst werden kann [11]. Für diese Hypothese würde sprechen, dass sich im Laufe der malignen Entartung eines niedergradigen Glioms die Kurvenverläufe von ansteigender zu abfallender Kinetik verändern, mit zunehmend früherem Erreichen des Speichermaximums in den Zeit-Aktivitäts-Kurven [32]. Auch bei höhergradigen Gliomen spielen die Kurvenverläufe eine prognostische Rolle, wobei sich auch hier mit zunehmender Aggressivität des Tumors eine zeitliche Verschiebung des Speichermaximums hin zu früheren Werten zeigt [10].

Neben der Kinetik werden auch das Maß der Tracerspeicherintensität, gemessen am sogenannten Tumor-zu-Hirn-Quotienten (tumor-to-brain-ratio, TBR), sowie das in der PET abgebildete „biologische“ Tumorvolumen als Prognosemarker diskutiert [36]. Bei Glioblastomen scheint insbesondere das in die (Radio)Chemotherapie eingehende biologische Tumorvolumen eine prognostische Wertigkeit zu haben, sodass dieses bei der Operationsplanung berücksichtigt werden sollte [27, 28].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- ^{18}F-FDG-PET spielt in der Gliomdiagnostik aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sowie physiologisch hoher kortikaler ^{18}F-FDG-Speicherung keine große Rolle.
- Die Aminosäure-PET weist bei Gliomen einen guten Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast auf und ist insbesondere hilfreich zur Differenzialdiagnostik, Biopsieplanung, Darstellung der Tumorausdehnung für Operations- und Bestrahlungsplanung sowie zur Evaluation eines Therapieansprechens und Rezidivdiagnostik.
- Die dynamische ^{18}F-FET-PET-Datenakquisition und -analyse dient darüber hinaus einem verbesserten Tumorgrading, der Detektion einer malignen Progression zu einem höhergradigen Gliom und einer Prognoseeinschätzung des Tumors.

Metastasen

Aufgrund der Fortschritte onkologischer Therapien in den letzten Jahren und der in diesem Zusammenhang längeren Lebenserwartung von Krebspatienten kommt es zu einem vermehrten Auftreten zerebraler Metastasen. Daher ist auch hier eine Weiterentwicklung der diagnostischen Maßnahmen zu erwarten. Im Rahmen des routinemäßigen Ganzkörper-Stagings mittels ^{18}F-FDG-PET/CT-Diagnostik, z. B. bei Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen, wird der Schädel zwar häufig miterfasst, jedoch ist auch hier aufgrund der physiologisch hohen ^{18}F-FDG-Speicherung im gesunden Hirngewebe die Sensitivität zur Detektion zerebraler Metastasen sehr eingeschränkt [37]. Daher ist auch bei Metastasen der Einsatz von Aminosäure-Tracern sinnvoll, allerdings gibt es bisher nur wenige Aminosäure-PET-Studien zur Evaluation zerebraler Metastasen.

Anders als bei den infiltrativ wachsenden Gliomen, bei denen die Tumorgrenzen mittels MRT häufig nur schlecht dargestellt werden können, sind Metastasen in der MRT-Bildgebung als kontrastmittelaufnehmende Läsionen scharf abgrenzbar, sodass die Darstellung der Tumorausdehnung bei den Metastasen nur eine untergeordnete Rolle hat. Von größerer klinischer Bedeutung ist die nuklearmedizinische Diagnostik bei der Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und vitalem Tumorgewebe. Neben der Ganzhirnbestrahlung ist bei einer Metastasenanzahl von < 5 die stereotaktische Bestrahlung eine wichtige und klinisch häufig eingesetzte Therapieoption. Die posttherapeutisch regelmäßig auftretenden MRT-Signalveränderungen mit teilweise über einen langen Zeitraum persistierenden Blut-Hirn-Schrankenstörungen erlauben häufig keine sichere Abgrenzbarkeit zu vitalem Rest-/Rezidivgewebe. Nach den ersten vielversprechenden Studienergebnissen können aufgrund der erhöhten Tracerspeicherung nicht nur in Gliomen, sondern ebenfalls in Metastasen solche Läsionen mittels Aminosäure-PET zuverlässig eingeordnet werden [38, 39].

Neben den üblichen zur Hirntumordiagnostik eingesetzten Aminosäure-Tracern können bei zerebralen Metastasen in Abhängigkeit von der onkologischen Grunderkrankung auch andere, primariusspezifische Tracer eingesetzt werden. So können beispielsweise bei zerebralen Metastasen eines neuroendokrinen Tumors Somatostatin-Rezeptor-Liganden (z. B. ^{68}Ga-DOTATATE oder ^{68}Ga-DOTATOC) oder bei einem Prostatakarzinom ein gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) gerichteter Rezeptorligand angewendet werden [40], jedoch existieren bisher noch keine Daten über ihre diagnostische Wertigkeit, sodass in der klinischen Routine Aminosäure-Tracer vorzuziehen sind.

Essentials

- Auch bei Metastasen weist die ^{18}F-FDG-PET eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität auf, während die Aminosäure-PET einen guten Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast liefert.
- Die primäre Indikation zur Aminosäure-PET bei Metastasen liegt in der Differenzierung von Radionekrose und vitalem Tumorgewebe nach vorangegangener Strahlentherapie.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome machen aktuell lediglich 3–5 % der Hirntumoren aus, jedoch ist auch hier mit einer zunehmenden Inzidenz zu rechnen, was auf die steigende Lebenserwartung der Population zurückzuführen ist [41]. Differenzialdiagnostisch können ZNS-Lymphome nur schwer von entzündlichen Läsionen oder höhergradigen hirneigenen Tumoren abgegrenzt werden.

Aufgrund ihrer hohen Zelldichte und dem massiv gesteigerten Glukosemetabolismus kann die ^{18}F-FDG-PET bei ZNS-Lymphomen noch sinnvoll eingesetzt werden, da sich typischerweise eine über die bereits hohe physiologische kortikale Hintergrundaktivität deutlich hinausgehende ^{18}F-FDG-Speicherung zeigt. Die ^{18}F-FDG-Speicherung ist bei Lymphomen signifikant höher als bei entzündlichen Läsionen und übersteigt im direkten Vergleich sogar noch deutlich die von Glioblastomen, unterliegt jedoch dem Einfluss von Steroiden [3]. Unter laufender Steroidtherapie ist die ^{18}F-FDG-Speicherintensität vergleichbar mit der von Glioblastomen. Auch das Ansprechen auf eine Therapie kann mittels ^{18}F-FDG-PET gut beurteilt werden: Hierbei zeigt sich ein normalisierter Metabolismus früher als in der alleinigen morphologischen Bildgebung [42].

Lymphome weisen, wenn auch weniger ausgeprägt als bei der ^{18}F-FDG-PET, ebenfalls eine erhöhte Speicherung radioaktiv markierter Aminosäuren auf. Ähnlich wie bei den Gliomen erlaubt die Aminosäure-PET eine bessere Abgrenzbarkeit von den gesunden Hirnstrukturen und zeigt eine vergleichbar hohe Sensitivität zur Detektion von Lymphomgewebe [43].

Essentials

- Die ^{18}F-FDG-PET kann bei ZNS-Lymphomen durch das charakteristische Speicherverhalten mit intensiver, deutlich über die physiologisch hohe kortikale Hintergrundaktivität hinausgehender Tracerspeicherung zur Differenzialdiagnostik und Evaluation eines Therapieansprechens eingesetzt werden.
- Alternativ kann ein Therapieansprechen mittels Aminosäure-PET erfasst werden.

Meningeome

Charakteristisch für Meningeome ist eine Überexpression des Somatostatinrezeptors (SSR) [44]. Mittels radioaktiv markierter SSR-Liganden können Meningeome daher zuverlässig dargestellt werden. Etablierte PET-Tracer sind hier insbesondere das ^{68}Ga-DOTATATE und das ^{68}Ga-DOTATOC, die einen hohen Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast aufweisen, wobei ^{68}Ga-DOTATATE aufgrund einer höheren Rezeptorbindung als ^{68}Ga-DOTATOC möglicherweise eine höhere Sensitivität zur Detektion von Meningeomen hat [45]. Die PET-Untersuchung kann bei Erstdiagnose Hilfestellung in der Differenzialdiagnostik leisten und darüber hinaus mit hoher Sensitivität ein multifokales Geschehen durch Detektion kleinster weiterer Läsionen erkennen, die mittels morphologischer Bildgebung unentdeckt bleiben würden [46]. Darüber hinaus kann mittels ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC-PET mit hoher diagnostischer Sicherheit zwischen vitalem Meningeomgewebe und posttherapeutischen Narben differenziert werden, sodass die Untersuchung ein sinnvolles Werkzeug zur Verlaufsbeobachtung und frühen Detektion von Rezidiven darstellt.

Einen weiteren, in der Klinik zunehmend an Interesse gewinnenden Aspekt birgt der Begriff „Theranostics“. SSR-Liganden können nicht nur durch Markierung mit einem PET-Radionuklid zur Bildgebung von Meningeomen eingesetzt werden, sondern durch Markierung mit einem therapeutischen Betastrahler, z. B. ^{177}Lu oder ^{90}Y, zur Peptid-Radiorezeptor-Therapie herangezogen werden. Vorteil dieses Ansatzes ist die prätherapeutische Darstellung des Targets, bei der die zu erwartende therapeutische Zieldosis anhand der Speicherung in der PET bereits abgeschätzt werden kann [47], sowie das posttherapeutische Monitoring, welches weiterhin verlässlich das Target und keine unspezifischen Blut-Hirn-Schrankenstörungen im Sinne von posttherapeutischen Veränderungen anzeigt [48].

Neueste Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die prätherapeutische PET-Untersuchung eine prognostische oder prädiktive Wertigkeit aufweist und möglicherweise anhand geringer DOTA-Speicherintensität für die Therapie ungeeignete Meningeomläsionen identifiziert werden können. Hierdurch könnten zukünftig Therapieentscheidungen sowohl auf Patientenebene als auch intraindividuell auf

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Läsionsebene getroffen werden. Prospektive Studien, die diese ersten Ergebnisse verifizieren, sind allerdings noch ausstehend.

Essentials

- Meningeome können zuverlässig mittels Somatostatinrezeptor-PET dargestellt werden.
- Die Somatostatinrezeptor-PET ist insbesondere für die Differenzialdiagnostik, Detektion multipler Meningeomläsionen und Differenzierung zwischen Tumor- und Narbengewebe von Nutzen.
- Mittels Somatostatinrezeptor-PET kann die Therapieevaluation für eine mögliche Peptid-Radiorezeptor-Therapie erfolgen.

Zusammenfassung und Ausblick

Molekulare Bildgebung mittels PET hat in den vergangenen Jahren zunehmende Nützlichkeit im Management von Hirntumorpatienten gezeigt, insbesondere im Bereich der Gliome. Im klinischen Alltag ist die Aminosäure-PET von hohem Stellenwert bei der Planung von Biopsie, Resektion und Bestrahlung sowie bei der Evaluation eines Therapieansprechens und der Rezidivdiagnostik. Bei den Metastasen beschränkt sich die Wertigkeit der Aminosäure-PET aktuell noch auf die Rezidivdiagnostik bzw. Differenzierung von posttherapeutischen Veränderungen.

Tabelle 1. Überblick über die wichtigsten im klinischen Alltag eingesetzten PET-Tracer für unterschiedliche Hirntumorarten, die häufigsten Indikationen und die dargestellte Funktion.

Hirntumorart	Indikation	PET-Tracer	Dargestellte Funktion
Gliom	– Differenzialdiagnostik und Tumorgrading – Biopsieplanung inkl. „Hot Spot"-Demarkierung – Delineation der Tumorgrenzen für OP- und Bestrahlungsplanung – Evaluation des Therapieansprechens (inkl. Erkennen einer Pseudoresponse) – Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen und Tumorgewebe (inkl. Erkennen eines Pseudoprogresses)	^{18}F-FET ^{18}F-FDOPA ^{11}C-MET	Aminosäuretransport
Meningeom	– Erfassen der Tumorausdehnung – Detektion/Ausschluss weiterer Meningeome bei Multifokalität – Differenzierung zwischen Rezidiv und Narbe – Erfassen des Rezeptorbesatzes zur Evaluation einer möglichen ^{177}Lu-DOTATATE/DOTATOC-Therapie	^{68}Ga-DOTATATE ^{68}Ga-DOTATOC	Somatostatinrezeptor-Expression
Metastase	– Differenzierung zwischen Radionekrose und Rezidiv	^{18}F-FET ^{18}F-FDOPA ^{11}C-MET	Aminosäuretransport
ZNS-Lymphom	– Differenzialdiagnostik – Erfassen des Therapieansprechens	^{18}F-FDG	Glukosemetabolismus
		^{18}F-FET ^{18}F-FDOPA ^{11}C-MET	Aminosäuretransport

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zunehmendes Interesse gilt der Somatostatinrezeptor-PET bei Meningeompatienten, wo sich neben der Differenzierung von Rezidivgewebe und posttherapeutischem Narbengewebe eine Wertigkeit hinsichtlich einer Therapieevaluation mittels Peptid-Radiorezeptor-Therapie abzeichnet. Bei der Diagnostik von ZNS-Lymphomen spielt die PET im klinischen Alltag eher eine geringe Rolle, hier dient die PET insbesondere zur Evaluation eines Therapieansprechens (Gesamtüberblick siehe Tabelle 1).

Fortschritte in der Radiopharmazie mit Weiterentwicklungen von PET-Tracern werden zukünftig eine Reihe an neuen Möglichkeiten zur Darstellung von Tumor oder tumorassoziierten Strukturen liefern und bieten möglicherweise innovative Therapieansätze.

Aufgrund der erwiesenen Nützlichkeit bereits etablierter nuklearmedizinischer Diagnostik in der klinischen Routine mit sowohl prä- als auch posttherapeutisch akkurater Darstellung von Hirntumorgewebe sollten PET-Verfahren fester Bestandteil der Hirntumorbildgebung auch in geplanten klinischen Studien werden, sodass zukünftig neue Therapien zuverlässiger evaluiert werden und hierdurch die Weiterentwicklung therapeutischer Maßnahmen verbessert werden kann.

Fortschritte in der Diagnostik sind unter anderem durch die Ausweitung multimodaler Bildgebung von kombinierter PET/CT auf PET/MRT möglich [49]. Durch die kombinierten Modalitäten mit komplementärer Information von Morphologie und Funktion bzw. molekularen Charakteristika wird die Befundung voraussichtlich an Sensitivität und Spezifität gewinnen. Darüber hinaus kann durch die einzeitige, sogenannte „One-stop-shop"-Bilddatenakquisition der zeitliche und logistische Aufwand sowohl für Patienten als auch Klinik deutlich gesenkt werden. Die simultane Erfassung von dynamischen PET- und MRT-Daten könnte zu einem tieferen Verständnis pathophysiologischer Prozesse in Hirntumoren beitragen, z. B. durch die direkte Korrelation der ^{18}F-FET-Kinetik mit Perfusionsdaten.

Die Weiterentwicklung von PET-Tracern, die auf molekularer Ebene an anderer Stelle ansetzen als die etablierten Tracer und daher Zusatzinformationen über die Tumorbiologie geben können, verspricht weitere Fortschritte. Im Rahmen von Studien werden Tracer eingesetzt, die z. B. die Proliferation der Tumorzellen über die Aufnahme eines Nucleosid-Analogons (3'-Desoxy-3'-[^{18}F]-fluorothymidin, ^{18}F-FLT) zeigen oder hypoxische Tumorareale über die Tracerretention in Zellen mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck darstellen (z. B. [^{18}F]-Fluoromisonidazole, [^{18}F]FMISO) [5]. Auch neue Behandlungsansätze mittels Theranostics könnten insbesondere für nichtoperable und für eine erneute Bestrahlung nicht zugängliche (Rezidiv-)Gliome interessant werden, z. B. mittels Radioliganden, die gegen das in Tumorgefäßen überexprimierte prostataspezifische Membranantigen (PSMA) oder gegen das Translokatorprotein (TSPO) gerichtet sind [50].

Literatur

1 Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H et al (2010) Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. The Lancet Neurology 9(9): 906–920

2 Galldiks N, Langen KJ, Pope WB (2015) From the clinician's point of view – What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? Neuro Oncol 17(11): 1434–1444

3 Suchorska B, Tonn JC, Jansen NL (2014) PET imaging for brain tumor diagnostics. Curr Opin Neurol 27(6): 683–688

4 Pauleit D, Floeth F, Hamacher K et al (2005) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. Brain Mar 128(Pt 3): 678–687

5 La Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P et al (2011) Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. Neuro Oncol 13(8): 806–819

6 Gulyas B, Halldin C (2012) New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. Q J Nucl Med Mol Imaging 56(2): 173–190

7 Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH et al (2007) FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(12): 1933–1942

8 Singhal T, Narayanan TK, Jacobs MP et al (2012) 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. J Nucl Med 53(11): 1709–1715

9 Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T et al (2010) Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. J Nucl Med 51(10): 1532–1538

10 Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al (2015) Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

diagnosed astrocytic high-grade glioma. J Nucl Med 56(1): 9–15
11 Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al (2014) Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. J Nucl Med 55(2): 198–203
12 Floeth FW, Pauleit D, Sabel M et al (2006) 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. J Nucl Med 47(5):776–782
13 Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D et al (2013) [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. Neuro Oncol 15(3): 341–351
14 Kunz M, Thon N, Eigenbrod S et al (2011) Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. Neuro Oncol 13(3): 307–316
15 Calcagni ML, Galli G, Giordano A et al (2011) Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. Clin Nucl Med 36(10): 841–847
16 Jansen NL, Schwartz C, Graute V et al (2012) Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. Neuro Oncol 14(12): 1473–1480
17 Jansen NL, Graute V, Armbruster L et al (2012) MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? Eur J Nucl Med Mol Imaging 39(6): 1021–1029
18 Moulin-Romsee G, D'Hondt E, de Groot T et al (2007) Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for 11C-methionine? Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(12): 2082–2087
19 Kratochwil C, Combs SE, Leotta K et al (2014) Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. Neuro Oncol 16(3): 434–440
20 Pafundi DH, Laack NN, Youland RS et al (2013) Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. Neuro Oncol 15(8): 1058–1067
21 Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G et al (2010) Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. Eur Radiol 20(10): 2496–2502
22 Ewelt C, Floeth FW, Felsberg J et al (2011) Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. Clin Neurol Neurosurg 113(7): 541–547
23 Watanabe M, Tanaka R, Takeda N (1992) Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. Neuroradiology 34(6): 463–469
24 Munck Af Rosenschold P, Costa J, Engelholm SA et al (2015) Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. Neuro Oncol 17(5): 757–763
25 Kracht LW, Miletic H, Busch S et al (2004) Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. Clin Cancer Res 10(21): 7163–7170
26 Tonn JC, Thon N, Schnell O et al (2012) Personalized surgical therapy. Ann Oncol 23 Suppl 10: x28–32
27 Suchorska B, Jansen NL, Linn J et al (2015) Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. Neurology 84(7): 710–719
28 Piroth MD, Holy R, Pinkawa M et al (2011) Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-l-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. Radiother Oncol 99(2): 218–224
29 Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D et al (2009) Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(2): 479–485
30 Niyazi M, Schnell O, Suchorska B et al (2012) FET-PET assessed recurrence pattern after radio-chemotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma is influenced by MGMT methylation status. Radiother Oncol 104(1): 78–82
31 Brandes AA, Tosoni A, Spagnolli F et al (2008) Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. Neuro Oncol 10(3): 361–367
32 Galldiks N, Stoffels G, Ruge MI et al (2013) Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma. J Nucl Med 54(12): 2046–2054
33 Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M et al (2009) Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. J Neurooncol 95(1): 87–93
34 Piroth MD, Pinkawa M, Holy R et al (2011) Prognostic value of early [18F]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(1): 176–184
35 Hutterer M, Hattingen E, Palm C et al (2015) Current standards and new concepts in MRI and PET response assessment of antiangiogenic therapies in high-grade glioma patients. Neuro Oncol 17(6): 784–800
36 Smits A, Westerberg E, Ribom D (2008) Adding 11C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(1): 65–71
37 Manohar K, Bhattacharya A, Mittal BR (2013) Low positive yield from routine inclusion of the brain in whole-body 18F-FDG PET/CT imaging for noncerebral malignancies: results from a large population study. Nucl Med Commun 34(6): 540–543

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

38 Galldiks N, Stoffels G, Filss CP et al (2012) Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. J Nucl Med 53(9): 1367–1374
39 Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA et al (2013) Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40(4): 615–635
40 Chakraborty PS, Kumar R, Tripathi M et al (2015) Detection of brain metastasis with 68Ga-labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma. Clin Nucl Med 40(4): 328–329
41 Olson JE, Janney CA, Rao RD et al (2002) The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Cancer 95(7): 1504–1510
42 Palmedo H, Urbach H, Bender H et al (2006) FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(2): 164–168
43 Kawase Y, Yamamoto Y, Kameyama R et al (2011) Comparison of 11C-methionine PET and 18F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma. Molecular imaging and biology. Mol Imaging Biol 13(6): 1284–1289
44 Reubi JC, Maurer R, Klijn JG et al (1986) High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. J Clin Endocrinol Metab 63(2): 433–438
45 Velikyan I, Sundin A, Sorensen J et al (2014) Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. J Nucl Med 55(2): 204–210
46 Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG et al (2012) Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39(9): 1409–1415
47 Hanscheid H, Sweeney RA, Flentje M et al (2012) PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39(8): 1284–1288
48 Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA et al (2015) Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. J Nucl Med 56(3): 347–353
49 Pichler BJ, Kolb A, Nagele T et al (2010) PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications. J Nucl Med 51(3): 333–336
50 Schwenck J, Tabatabai G, Skardelly M et al (2015) In vivo visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42(1): 170–171

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Molekulare stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse

F. W. Kreth, O. Schnell

Abstrakt

Stereotaktisch-bioptische Verfahren sind immer dann indiziert, wenn eine offene Tumorresektion nicht sinnvoll ist oder als zu gefährlich eingestuft wird. Das Ziel stereotaktisch-bioptischer Verfahren hat sich in den letzten Jahren entscheidend gewandelt. Es hat sich gezeigt, dass die Klassifikation maligner Gliome nicht mehr hinreichend genau auf der Basis histopathologischer Befunde erfolgen kann. Molekulargenetische Biomarker tragen entscheidend zur Klassifikation und prognostischen Evaluation bei. Es ist daher zwingend erforderlich, dass im Falle einer Biopsie neben einer Gewebsdiagnostik auch das Biomarkerprofil des Tumors bestimmt wird, um personalisierte Therapiekonzepte einleiten zu können.

Die Einbeziehung molekularer Bilddaten (z. B. Aminosäure-PET, MR-Spektroskopie) ist heutzutage insbesondere bei Gliomen wichtig für eine repräsentative und biologisch relevante Zielpunktbestimmung. Hohe technische Anforderungen an die neuroradiologische und nuklearmedizinische Bildgebung und die neuropathologische/molekulargenetische Diagnostik sind wichtige Voraussetzungen für einen hohen Stellenwert der stereotaktischen Chirurgie innerhalb der modernen Neuroonkologie. Die Durchführung sogenannter „offener" oder freihändig durchgeführter Biopsien (explorative Kraniotomie oder Probekraniotomie) muss heute als obsolet angesehen werden.

Indikation

Bei klinischem und bildmorphologischem Verdacht auf einen Hirntumor steht die neurochirurgische Intervention am Beginn jeder Behandlung. Die stereotaktische Serienbiopsie intraaxialer Tumoren ist immer dann indiziert, wenn eine eindeutige Charakterisierung der Läsion über neuroradiologische Verfahren nicht gelingt und eine mikrochirurgische Resektion aufgrund eloquenter Lokalisation oder diffuser Infiltration nicht indiziert ist.

Erst nach Vorliegen einer neuropathologischen Diagnose sowie der entsprechenden molekularbiologischen Befunde kann zusammen mit dem Patienten die für ihn beste Therapie, im Sinne eines personalisierten Behandlungskonzeptes, erarbeitet werden.

Gerinnungsstörungen jeglicher Art bedürfen der vorherigen Abklärung. Die therapeutisch notwendige Einnahme von Antikoagulanzien (z. B. Marcumar, Rivaroxaban) oder Thrombozytenfunktionshemmern (z. B. ASS, Clopidogrel) muss nach vorheriger Rücksprache in der Regel 7 bis 10 Tage vor einem Eingriff ausgesetzt und gegebenenfalls durch Heparinpräparate (z. B. Clexane) ersetzt werden.

Essentials

- Eine molekulare stereotaktische Biopsie ist zur Diagnosesicherung und molekulargenetischen Einordnung immer indiziert, wenn eine offene Tumorresektion nicht sinnvoll oder zu gefährlich ist.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Technische Voraussetzungen und operative Durchführung

Die molekulare stereotaktische Biopsie erfolgt heute weiterhin meist rahmenbasiert auf der Basis multimodaler, kolokalisierter Bilddaten. Neben der Computertomografie (CT) und der Kernspintomografie (MRT) hat die Integration der Positronenemissionstomografie (PET), insbesondere mit radioaktiv markierten Aminosäuren, große Bedeutung bei der Festlegung der Biopsie-Trajektorie und des Zielpunktes gewonnen. Dies ermöglicht, die hohe physikalische Genauigkeit des Computertomogramms mit der hohen Abbildungsgenauigkeit der Kernspintomografie zu verknüpfen; gleichzeitig können wichtige Informationen über den Tumorstoffwechsel (Hot-Spot-Areale in der PET-Untersuchung) berücksichtigt werden [5, 6]. Nur auf der Basis moderner molekularer Bilddaten können repräsentative Biopsien mit hoher diagnostischer Aussagekraft und kleinstmöglichem Risiko minimalinvasiv durchgeführt werden [4].

Die Durchführung der Operation in Lokalanästhesie ermöglicht die intraoperative Kommunikation zwischen Arzt und Patient und erhöht möglicherweise die Sicherheit des Verfahrens. Bei Kindern und Patienten unter 18 Jahren ist fast immer eine Vollnarkose indiziert.

Der eigentliche stereotaktische Eingriff kann über eine Stichinzision der Haut und ein 2 mm großes Bohrloch erfolgen. Für die Gewebeentnahme wird der Einsatz von Mikrofasszangen (Durchmesser 1 mm) empfohlen. Dieses erlaubt die alternierende Entnahme von Gewebsproben für histopathologische bzw. molekulargenetische Analysen. Bei der Gewinnung von Gewebsproben für molekulare Analysen ist darauf zu achten, dass diese immer aus vitalen Tumorarealen erfolgt, um falsch negative Untersuchungsergebnisse zu verhindern. Die komplementäre intraoperative Diagnostik ist in diesem Zusammenhang sehr hilfreich und wird daher ausdrücklich empfohlen [1, 2]. Die Dauer des stereotaktischen Eingriffs liegt in erfahrener Hand bei circa 80 Minuten und umfasst den Zeitraum vom Anlegen des stereotaktischen Grundrings am Patienten bis zum Verlassen des Operationssaals [1, 3].

Essentials

- Die Einbeziehung molekularer Bilddaten ist heutzutage insbesondere bei Gliomen wichtig für eine repräsentative und biologisch relevante Zielpunktbestimmung.

Nutzen und Risiken

Die beschriebene Technik erlaubt die minimalinvasive und sichere Probeentnahme in jeder Lokalisation des Gehirns (inkl. Hirnstamm, Pinealisregion, Thalamus, zentrale Bewegungsfelder). Die diagnostische Treffsicherheit der Biopsie liegt in stereotaktischen Zentren im Bereich von 98 % [1, 3, 4]. Neben der Sicherung der neuropathologischen Diagnose und der Analyse molekularbiologischer Marker ergeben sich über die stereotaktische Biopsie Informationen über die Ausdehnung und die proliferative Aktivität eines Tumors. Komplikationen sind selten (symptomatisches Blutungsrisiko < 1 %) [4].

Zusammenfassung und Ausblick

Die stereotaktische Biopsie auf der Basis multimodaler Bilddaten ist der derzeitige Goldstandard für die morphologische Charakterisierung komplex lokalisierter Tumoren. Durch die Möglichkeit zusätzlicher molekulargenetischer Analysen anhand kleinster Gewebeproben hat sich das Indikationsfeld für dieses Verfahren nochmals erweitert. Die technischen Anforderungen an das Verfahren sind hoch: Präoperative molekulare Bildgebung, intraoperative und detaillierte postoperative morphologische Untersuchungen sowie zusätzliche molekulargenetische Analysen sind unabdingbare Voraussetzungen, um ein minimales operatives Risiko und eine maximale diagnostische Aussagekraft zu erzielen.

In Kombination mit den vorhandenen technischen Möglichkeiten des „next generation sequencing“ (NGS) kann in Zukunft die Bestimmung einer Vielzahl von bereits bekannten oder neu gefundenen Biomarkern in Hochdurchsatzanalysen erfolgen, womit ein weiterer essenzieller Schritt in Richtung einer personalisierten Therapie ermöglicht werden kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruiter M et al (2007) Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. Int J Cancer 121(11): 2458–2464

2 Thon N, Eigenbrod S, Grasbon-Frodl EM et al (2009) Novel molecular stereotactic biopsy procedures reveal intratumoral homogeneity of loss of heterozygosity of 1p/19q and TP53 mutations in World Health Organization grade II gliomas. J Neuropathol Exp Neurol 68(11): 1219–1228

3 Eigenbrod S, Trabold R, Brucker D et al (2014) Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. Acta Neurochir (Wien) 156(8): 1427–1440

4 Kreth FW, Muacevic A (2001) The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intraaxial tumours – a prospective study. Acta Neurochir (Wien) 143: 539–546

5 Pöpperl G, Kreth FW, Herms J et al (2006) Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? J Nucl Medicine 47: 393–403

6 Kunz M, Thon N, Eigenbrod S et al (2011) Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. Neuro Oncol 13(3): 307–316

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Mikrochirurgische Operation

J.-C. Tonn, B. Meyer, F. Ringel, O. Schnell, M. Krammer

Abstrakt

In die Indikationsstellung zur mikrochirurgischen Behandlung von intrakraniellen und spinalen Tumoren gehen Lage und Größe des Befundes, die aufgrund der Bildgebung zu vermutende Histologie, die Symptomenkonstellation des Patienten sowie dessen Allgemeinzustand ein. Beweggründe für die mikrochirurgische Vorgehensweise sind die Gewinnung einer aussagekräftigen Histologie, die Linderung der durch Verdrängung oder Kompression zentralnervöser Strukturen bedingten Symptome sowie die Beseitigung einer lokalen oder generalisierten Raumforderung. Darüber hinaus soll bei benignen Läsionen die mikrochirurgische Exstirpation soweit als möglich eine Heilung herbeiführen, bei malignen Geschwülsten soll die Voraussetzung für eine wirksame adjuvante Therapie geschaffen werden. In Fällen, in denen Geschwülste unmittelbar oder mittelbar durch Verlegung der Liquorabflusswege einen Verschlusshydrozephalus bewirken, kann deren Entfernung zur Normalisierung des Liquorabflusses beitragen und den Patienten shuntunabhängig halten. Außerdem sollte eine mikrochirurgische Resektion mit geringer Invasivität, Morbidität und Mortalität einhergehen.

Um dies zu ermöglichen, muss präoperativ eine exakte bildgebende Diagnostik mittels MRT, CT und ggf. PET erfolgen. Intraoperativ stehen eine Reihe von technischen Hilfsmitteln zur Verfügung, um den Tumor zu lokalisieren und auch funktionelle Areale, die es zu schonen gilt, zu identifizieren und zu überwachen. Diese Techniken haben zum Ziel, das Resektionsausmaß zu erhöhen bei gleichzeitig geringer dauerhafter neurologischer Morbidität. Direkt postoperativ sollten Tumorpatienten engmaschig überwacht werden, um sekundäre Verschlechterungen frühzeitig zu erfassen. Eine postoperative bildgebende Kontrolle, meist mittels MRT, stellt die Basis für die weitere Nachsorge dar.

Indikation zur mikrochirurgischen Therapie

Die chirurgische Entfernung von Gliomen stellt oft den ersten Schritt einer multimodalen Behandlungskaskade dar [22]. Insbesondere die vollständige Entfernung der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile (bei malignen Gliomen) sowie der in der T2- und FLAIR-gewichteten MRT dargestellten Tumoranteile bei Gliomen WHO-Grad II sind prognostisch günstige Faktoren [14, 17, 32]. Neben der histologischen Diagnose kann heute auch eine Vielzahl prognostisch relevanter Informationen gewonnen werden, so zum Beispiel die Mutation des IDH1/2-Gens, Allelverluste auf den Chromosomen 1p und 19q (LOH 1p/19q), die eine prognostische Aussage zum Verlauf von Oligodendrogliomen Grad II und Grad III ermöglichen, sowie der Methylierungsstatus des MGMT-Gens, welches für die Chemotherapie maligner Gliome insbesondere bei älteren Patienten relevant ist [22].

Bei klinisch und radiologisch dringendem Verdacht auf ein zerebrales Lymphom oder bei dem dringenden Verdacht auf ein malignes Gliom im Balken ist eine mikrochirurgische Entfernung nicht indiziert. Hier sollte eine stereotaktische Serienbiopsie zunächst die Klärung der Diagnose herbeiführen. Dabei ist bei lymphomverdächtigen Läsionen die Gabe von Kortison zu vermeiden, um die Aussagekraft der Histologie nicht zu gefährden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sollte die Indikation zur offenen mikrochirurgischen Operation einer tumorverdächtigen Läsion nicht gegeben sein und sollten trotz Einsatz von MRT und PET noch diagnostische Zweifel bestehen, so ist in jedem Falle eine histologische Gewebesicherung durch eine Biopsie anzustreben – auch aus diesen kleinen Proben kann heute neben der Histologie die molekulare Signatur des Gewebes bestimmt werden [6]. Hiervon sollte nur in den sehr seltenen Ausnahmefällen abgewichen werden, wenn das Risiko einer Histologiegewinnung größer ist als der zu erwartende Nutzen.

Die Resultate mikrochirurgischer Therapie hängen ganz wesentlich von der Tumorhistologie und der Tumorbiologie einschließlich des invasiven Wachstums sowie der Lokalisation und Größe der Läsion ab. Daher wird auf die Gesichtspunkte Therapieeffizienz und Risikoprofil in der Beschreibung der einzelnen Tumorentitäten eingegangen.

Apparaturen und Instrumente

Operationsmikroskop

Das neurochirurgische Operationsmikroskop findet bei nahezu allen intrakraniellen und intraspinalen Tumoren Anwendung. Das Mikroskop soll dem Operateur detaillierte visuelle Informationen zur Verfügung stellen, ohne ihn in seinen Aktionen zu behindern. Die Verbesserung der Darstellung wird durch drei Teilaspekte verwirklicht:

- Optische Vergrößerung des Operationssitus
- Optimierte Ausleuchtung
- Stereoskopische Darstellung des Situs auch bei kleinen Zugängen, bei denen dies ohne apparative Unterstützung nicht möglich wäre.

Moderne Systeme verfügen über Autofokusfunktionen und bieten die Möglichkeit, Bilder zu dokumentieren bzw. Filmsequenzen aufzunehmen. Informationen von Navigationssystemen (s. u.) können in die Okulare der Mikroskope eingespielt werden, ebenso Informationen des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings (s. u.) [19]. Beleuchtungssysteme zur fluoreszenzgestützten Tumorresektion (maligne Gliome, manche Metastasen) sind ebenfalls in High-End-Geräte integriert [20].

Neuroendoskopie

In der Neurochirurgie kommen starre oder flexible Endoskope zur Anwendung. Unterschieden wird zwischen endoskopisch assistierten mikrochirurgischen Eingriffen und rein endoskopischen Eingriffen. Letztere finden bei Läsionen im Ventrikelsystem ihre Indikation. Weiche Tumoren mit geringer Blutungsneigung können dort rein endoskopisch operiert werden. Daneben stellt die transsphenoidale Chirurgie der Schädelbasis ein typisches Einsatzgebiet sowohl der endoskopischen als auch endoskopisch assistierten Chirurgie dar. Hypophysentumoren können dadurch minimalinvasiv über sehr kleine Zugänge bei gleichzeitig hervorragender Visualisierung operiert werden. Über erweiterte transsphenoidale Zugänge können selläre Prozesse oder Läsionen des Clivus endoskopisch gestützt operiert werden. Auch bei Eingriffen an der Schädelbasis über andere Zugangswege kann der zusätzliche Einsatz eines Neuroendoskops zur besseren Visualisierung verdeckter Strukturen beitragen.

Neuronavigation

Der Begriff Navigation beschreibt eine bildgestützte Technik zur Orientierung im Operationssitus und findet am Kopf, inzwischen aber auch an der Wirbelsäule ihre Verwendung. Dabei können dreidimensionale CT-, MRT- oder auch Ultraschalldaten zum Einsatz kommen. Dazu wird zunächst eine präoperative dünnschichtige MRT oder CT angefertigt, aus der ein 3-D-Modell des Situs errechnet wird. Die Bilddaten werden in ein Computersystem im OP eingespeist, das mit einem Kamerasystem ausgestattet ist. Mit diesem Kamerasystem wird die Lage des Operationsgebietes im Raum erfasst und mit dem präoperativen Bilddatensatz virtuell überlagert. Mit vom Kamerasystem sichtbaren, speziell referenzierten Instrumenten können nun Punkte des OP-Situs aufgesucht werden, am Computermonitor wird dem Operateur dieser Punkt im MRT- oder CT-Datensatz angezeigt.

Navigationssysteme ermöglichen das Auffinden oberflächlicher als auch tiefliegender Läsionen bei fehlenden anatomischen Landmarken und erlauben in begrenztem Ausmaß auch eine Kontrolle der Resektion, z. B. bei ausgedehnten Gliomen und Schädelbasismeningeomen, deren Grenzen auch

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

OP-mikroskopisch schwierig zu identifizieren sein können (z. B. Osteomeningeome der Orbita).

Eine Limitation bei der Verwendung von Navigationssystemen stellt der sog. „brain shift" dar. Darunter versteht man eine Massenverschiebung des Gehirns nach Kraniotomie, Duraeröffnung und Liquorverlust sowie bei zunehmender Resektion eines Tumors. Das Ausmaß dieser Verschiebungen ist nicht vorhersagbar, weshalb durch Kontrollen an anatomischen Landmarken die Genauigkeit der Navigation ständig überprüft werden muss.

Essentials

- Die intraoperative Neuronavigation muss als Standard bei der Resektion der meisten supratentoriellen Tumoren gelten.
- Bei der Anwendung ist jedoch die Parenchymverschiebung immer im Auge zu behalten, sodass diese Modalität im Rahmen längerer Eingriffe auch mit Vorsicht zu verwenden ist.

Intraoperative Bildgebung

Mit Computer- und MR-Tomografen sowie Ultraschallgeräten stehen drei verschiedene Modalitäten der intraoperativen Bildgebung zur Verfügung. Ziele der intraoperativen Bildgebung sind zum einen, im Falle der Sonografie, die Lokalisation von Zielstrukturen (z. B. Tumoren), zum anderen bei allen Verfahren die intraoperative Resektionskontrolle und bei der intraoperativen CT und MRT die intraoperative Aktualisierung eines Navigationsdatensatzes.

Die intraoperative Sonografie ist das am weitesten verbreitete Verfahren, weil es gegenüber CT oder MRT mit einem wesentlich geringeren technischen Aufwand verbunden ist. Sie findet bereits seit vielen Jahren Anwendung und ermöglicht in vielen Fällen eine unkomplizierte Tumorlokalisation von der Hirnoberfläche ausgehend. Nach einer Tumorresektion kann sonografisch eine Kontrolle des Resektionsausmaßes erfolgen [7].

Der Einsatz der intraoperativen CT (iCT) und MRT (iMRT) kann noch nicht als Standard gelten, der Vorteil einer intraoperativen Bildgebung muss erst durch umfassende klinische Studien belegt werden [2]. Eine prospektive randomisierte Studie geringer Patientenzahl unter Nutzung eines intraoperativen „Low-field"-MRT zeigt einen Vorteil der iMRT in Hinblick auf eine höhere Rate an Komplettresektionen [24]. Neben der intraoperativen MRT kann die intraoperative Computertomografie bei Prozessen der Schädelbasis oder der Wirbelsäule hilfreich sein, eine Resektion zu steuern [25].

Essentials

- Der Einsatz des intraoperativen Ultraschalls ist einfach und kostengünstig möglich, jedoch fehlen klinische Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung.
- Die Verwendung der iMRT kann derzeit ebenfalls noch nicht als Standard gelten, da ihr prognostischer Vorteil noch nicht sicher belegt ist.
- Die iCT hat in der Gliomchirurgie keinen Stellenwert, kann aber bei der Wirbelsäuleninstrumentierung und im Bereich der Schädelbasischirurgie hilfreich sein.

Fluoreszenzgestützte Resektion

Tumorzellen maligner Gliome transformieren 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) in Protoporphyrin IX, welches bei Anregung von Licht mit spezifischer Wellenlänge rot fluoresziert. Diese Eigenschaft macht man sich bei der fluoreszenzgestützten Gliomchirurgie zunutze: Nach oraler Applikation von 5-ALA zwei Stunden vor OP-Beginn wird die Operation mit einem modifizierten Operationsmikroskop durchgeführt, bei dem zwischen normalem Weißlicht und einem Licht der Wellenlänge 375 nm bis 440 nm umgeschaltet werden kann. Zusammen mit einem 440 nm-Lichtfilter im Strahlengang ergibt sich dann eine kräftige Rotfluoreszenz in Gebieten vitalen Tumorgewebes. Auf diese Weise können Übergangszonen von Tumor in Normalgewebe bei malignen Gliomen sehr gut identifiziert werden. Eine prospektive multizentrische randomisierte Studie konnte zeigen, dass hieraus eine vollständige Resektion von malignen Gliomen mit einem Überlebensvorteil resultiert [20]. Trotz der nur geringen photosensibilisierenden Wirkung der Substanz empfiehlt es sich, die Patienten am Tag der Operation sowie am Tag danach vor der Exposition mit starkem Sonnenlicht zu schützen (Abdunkelung des Krankenzimmers).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Auch für den Einsatz bei Gliomrezidiven ist diese Technik geeignet – allerdings besteht hier auch ein gewisses Risiko von „falsch positiver" Fluoreszenz nach multimodaler Vorbehandlung [13].

Neben dem Einsatz von 5-ALA bei malignen Gliomen gab es eine Reihe von Untersuchungen zur Verwendung von 5-ALA bei niedriggradigen Gliomen, Metastasen und auch Meningeomen. Hier konnte ein klarer Vorteil noch nicht belegt werden, da die Fluoreszenzakkumulation nicht in gleichem Maße wie in malignen Gliomen erfolgt.

Eine weitere Substanz, die momentan zur Resektion maligner Gliome und Metastasen erneut untersucht wird, ist Natrium-Fluorescein. Dies bietet den Vorteil, dass ein zeitlicher Vorlauf, wie bei 5-ALA, nicht erforderlich ist. Na-Fluorescein kann direkt zum Zeitpunkt der Notwendigkeit einer Fluoreszenzunterstützung appliziert werden. Allerdings scheint die Sensitivität und Spezifität für Tumorzellen im Vergleich zu 5-ALA ungünstiger zu sein [23].

Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring

Bei der Resektion intrakranieller und spinaler Tumoren steht über den onkologischen Zielen der Erhalt essenzieller neurologischer Funktionen des Patienten. Zur intraoperativen Funktionsüberwachung von Teilsystemen des ZNS kommt das neurophysiologische Mapping und Monitoring zum Einsatz. Eine Indikation zum Monitoring besteht bei Operationen in der Nähe funktionsrelevanter (eloquenter) Areale, wie den motorischen und sensiblen Bahnen bzw. den Hirnnerven. Das „intraoperative Neuromonitoring" bietet elektrophysiologische Möglichkeiten zur Identifikation der Zentralregion (SEP Phasenumkehr) sowie zur Identifikation (Mapping) und Überwachung (Monitoring) motorischer Bahnen (MEP-Monitoring transkraniell oder kortikal, MEP-Mapping kortikal oder subkortikal). Eine Überwachung des optischen Systems ist bislang nicht zuverlässig möglich, technische Verbesserungen tragen jedoch zur Weiterentwicklung des VEP-Monitorings bei [5].

Zum Monitoring der Hirnnerven III, IV und VI können EMG-Ableitungen der Augenmuskeln erfolgen, die Hirnnerven V und VII können durch ein EMG der Gesichtsmuskulatur, die Hirnnerven IX und XII durch ein EMG der Schlundmuskulatur überwacht werden [10, 16, 18]. Ein MEP-Monitoring für die Hirnnerven VII und XII stell eine Alternative dar. Zum Monitoring der Funktion des Hirnnerven VIII kommt die Messung akustisch evozierter Potenziale zum Einsatz.

Darüber hinaus stehen im Rahmen von Wachkraniotomien Methoden zur Verfügung, höhere kognitive Funktionen, wie beispielsweise Sprache, zu überwachen, was Gegenstand des nachfolgenden Kapitels ist und worauf daher im Folgenden nicht weiter eingegangen werden soll.

Ultraschallaspirator

Mit dem Ultraschallaspirator wird durch Ultraschallschwingungen Gewebe fragmentiert, emulgiert und durch einen Sauger aspiriert. Das System besteht aus einem Ultraschallgenerator, einer Saug- und Spüleinheit. Über ein schmales Handstück wird die Ultraschallenergie abgegeben, über zwei weitere Kanäle im Handstück wird das fragmentierte Gewebe abgesaugt bzw. der Situs gespült.

Herkömmliche Ultraschallaspiratoren eignen sich zur Resektion von Tumorgewebe mittlerer bis weicher Konsistenz. Härtere Tumoren, wie manche Meningeome, können hier Probleme bereiten. Allerdings stehen seit Kurzem Modelle zur Verfügung, die neben hartem Tumorgewebe auch dünne Knochenanteile fragmentieren können.

Epilepsiechirurgische Aspekte

Epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten Leitsymptomen von ZNS-Tumoren. Es stellt sich daher die Frage, ob im Rahmen der operativen Therapie, insbesondere von Gliomen, Techniken der klassischen Epilepsiechirurgie Anwendung finden sollten, um dadurch eine bessere Anfallskontrolle zu erzielen. Dies beträfe zum einen die Notwendigkeit einer ausführlicheren prächirurgischen Diagnostik und auf der anderen Seite Resektionstechniken und -strategien, die über die reine Tumorentfernung selbst hinausgehen [3, 4]. Dies würde der Identifikation und konsekutiven Entfernung von sogenannten epileptogenen Arealen jenseits der Tumorgrenzen gleichkommen.

Die Notwendigkeit hierfür ist sehr selten gegeben. Grund dafür ist die Tatsache, dass zwischen den

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

häufigen epileptischen Anfällen bei Hirntumoren und einer mit einem Hirntumor assoziierten Epilepsie unterschieden werden muss. Nur letztere Entität würde Überlegungen in dieser Richtung anstoßen, während die reine Tumorentfernung im erstgenannten Fall ausreicht. Die begriffliche Unterscheidung ist daher wesentlich und beinhaltet bei der Epilepsie die Elemente der Chronizität (z. B. regelmäßige Anfälle länger als zwei Jahre) und der medikamentösen Therapierefraktärität (z. B. bei mindestens einer Zweierkombination von Antikonvulsiva der ersten Wahl). Dies bedeutet, dass hierfür in erster Linie nur benignere bzw. niedergradige Läsionen infrage kommen. Eine echte chronische Epilepsie liegt allerdings nur in einem geringen Prozentsatz niedergradiger astrozytärer Tumoren (WHO-Grad II, diffuses Astrozytom) vor und ist eher mit typischen, jedoch insgesamt seltenen hirneigenen Tumoren (z. B. Gangliogliome, DNT) assoziiert [3, 29]. Selbst in diesen Fällen ist die Notwendigkeit einer invasiven präoperativen Abklärung nicht die Regel, die Mehrheit der Resektionen beschränkt sich auf die Läsion und deren unmittelbare Umgebung. Im Zweifel sollte eine epileptologische Vorstellung erfolgen.

Perioperatives Management

Indikation zur Hospitalisation

Patienten mit einer intrakraniellen Raumforderung bedürfen in aller Regel einer stationären Krankenhausbehandlung. Im Falle einer ausgedehnten Raumforderung ist diese Indikation dringlich. Das Gleiche gilt für die Liquorabflussstörung (Hydrozephalus) – dekompensierender Hirndruck oder Tumorblutungen stellen Notfallsituationen dar.

Präoperative Diagnostik

Grundpfeiler der Diagnostik ist die ausführliche Anamnese (bei hirnorganischem Psychosyndrom ist in jedem Fall auch eine Fremdanamnese erforderlich!) sowie die sorgfältige klinisch-neurologische und allgemeine körperliche Untersuchung. Begleiterkrankungen und Vorerkrankungen sind sorgfältig zu erheben, gleichermaßen anamnestische Hinweise auf mögliche Anfallsäquivalente oder Gerinnungsstörungen.

Standard der präoperativen Schnittbilddiagnostik ist die Kernspintomografie. Dabei kommen je nach Lokalisation und Tumorart unterschiedliche Sequenzen zum Einsatz: Meist T1-gewichtete native und kontrastverstärkte Sequenzen und eine FLAIR-Sequenz, zur Darstellung von Schädelbasisprozessen bzw. der Hirnnerven oft CISS-Sequenzen. Die CISS-3-D-MRT erlaubt eine sehr viel bessere anatomische Ortsauflösung bei Schädelbasisprozessen. Bei gefäßreichen Prozessen oder Prozessen in unmittelbarer Nachbarschaft großer Gefäße sollte ergänzend eine MR-Angiografie durchgeführt werden. Die funktionelle Kernspintomografie (fMRT) ermöglicht die Darstellung von funktionell relevanten Arealen, wie z. B. dem Motorkortex oder sprachrelevanten Arealen. Diese Informationen können dem Neurochirurgen jedoch nur als Orientierung dienen – aufgrund technischer Limitation bei der Datengenerierung und Datenauswertung ist die Ortsauflösung nicht zuverlässig genug, um diese Informationen mit hoher Präzision für die Operation in unmittelbarer Nachbarschaft funktionsrelevanter Areale zu verwenden.

Bei Prozessen in der Nähe des knöchernen Schädels (manche Meningeome, Schädelbasistumoren, Vestibularisschwannome etc.) kann eine ergänzende Computertomografie im Knochenfenster hilfreich sein.

Zunehmend wichtiger wird die Bedeutung nuklearmedizinischer Techniken: Durch den Einsatz der Positronenemissionstomografie (PET) unter Verwendung von Aminosäure-Tracern ist bei Gliomen das Vorhandensein maligner Anteile sowie deren Lage und Ausdehnung exakter darzustellen als in der MRT. Dies gilt auch für die Unterscheidung zwischen Tumorrezidiv und therapieinduzierten, unspezifischen Kontrastmittelaufnahmen in der MRT – hier liefert die PET-Untersuchung (bei Gliomen bevorzugt unter Einsatz des Tracers ^{18}F-FET und einer zusätzlichen Auswertung der Aufnahmedynamik des Tracers, bei Meningeomen unter Verwendung von ^{68}Ga-DOTATATE) eine höhere Spezifität [8, 15].

Die konventionelle Angiografie (DSA) ist nur noch bei sehr speziellen Fragestellungen im Rahmen der Operationsvorbereitungen indiziert.

Bei Tumoren nahe funktionell bedeutenden Arealen kann durch die navigierte transkranielle Magnetstimulation bereits präoperativ eine Funktionskartie-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

rung erfolgen [11, 30, 31]. Durch diese noninvasive elektrophysiologische Technik können zur OP-Vorbereitung motorische Areale und Sprachareale mit einer hohen Genauigkeit in ihrer Relation zum Tumor dargestellt werden. Auch die Kartierung höherer kognitiver Funktionen, wie z. B. Rechnen, wird derzeit mit der Methodik der transkraniellen Magnetstimulation etabliert.

Präoperative Behandlung

Im Falle eines ausgedehnten tumorbedingten Hirnödems sollte eine Behandlung mit Kortison bis zum operativen Eingriff erfolgen. Dies kann zur Ödemreduktion und damit ggf. zu einer Reduktion der dadurch bedingten Symptome führen. Grundsätzlich ist zu empfehlen, die Kortisongabe auf eine Morgen- und gegebenenfalls eine Mittagsdosis zu konzentrieren – aufgrund seiner langen Halbwertszeit kann auf die abendliche Gabe verzichtet werden, da diese durch den antriebssteigernden und euphorisierenden Effekt des Kortisons nur unnötig Einschlaf- und Durchschlafstörungen generiert.

Bei symptomatischen Krampfanfällen sollte eine antikonvulsive Therapie bereits präoperativ begonnen werden.

Postoperative Therapie

Die perioperative Kortisonmedikation kann in der Regel nach dem Eingriff rasch reduziert werden (innerhalb weniger Tage). Ausnahme ist ein persistierendes Ödem, welches sich in den unmittelbar postoperativen Kontrollen (siehe unten) sowie klinisch manifestiert. Eine prophylaktische Antikoagulation kann am ersten postoperativen Tag mit niedermolekularen Heparinen begonnen werden und ist nicht mit einer erhöhten Rate von Nachblutungen assoziiert [26, 27]. Bei einer bereits früh postoperativ notwendigen therapeutischen Antikoagulation, z. B. durch eine Thrombose, Lungenembolie oder kardiale Erkrankungen, muss immer eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen und möglicherweise eine intermediäre therapeutische Antikoagulation durchgeführt werden (z. B. PTT $\leq$ 50 sec). Allerdings scheint das Risiko einer postoperativen Nachblutung bei diesem Vorgehen möglicherweise sogar etwas überschätzt zu werden [28]. Bei ungenügender Mobilität wird die Prophylaxe ausgedehnt.

Eine antikonvulsive Therapie, die aufgrund von präoperativ aufgetretenen Anfällen angesetzt wurde, sollte in den nächsten Monaten fortgesetzt werden. Je nach Tumorentität kann über ein schrittweises Absetzen unter EEG-Kontrolle sechs Monate nach dem Eingriff entschieden werden. Bei Gliomen sollte die antikonvulsive Einstellung eher beibehalten werden. Eine perioperative antikonvulsive Prophylaxe wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt, so z. B. bei Wachkraniotomien. Eine prophylaktische antikonvulsive Behandlung bei Fehlen von Krampfanfällen wird heute in der Regel nicht mehr durchgeführt.

Postoperative radiologische Kontrollen

Auch für die postoperativen Kontrollen hat sich heute die MRT als Standard durchgesetzt. Bei Gliomen ist eine Kontrolle innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff am aussagekräftigsten, da ansonsten unspezifische Kontrastmittelaufnahmen in den ersten sechs Wochen nach dem Eingriff die Aussagekraft der Bildinformation erheblich einschränken [1, 21] (das Gleiche gilt für die ersten sechs Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie). Durch Anwendung diffusionsgewichteter Sequenzen lassen sich auch klinisch stumme postoperative Ischämien nachweisen, die 6 Wochen nach OP durch Kontrastmittelaufnahme ein Tumorrezidiv vortäuschen können [9].

Die Indikation für MRT-Kontrollen während des stationären Verlaufs hängt von individuellen Fragestellungen ab (z. B. Kontrolle einer prolongierten Hirnschwellung, Kontrolle der Ventrikelweite, Ausschluss und Verlaufsbeobachtung von Einblutungen).

Bei malignen Gliomen und Hirnmetastasen ist postoperativ ein regelmäßiges, dreimonatiges Kontrollintervall anzuraten, um frühzeitig Rezidive zu detektieren und diese zu behandeln, solange sie noch klein und oligosymptomatisch sind. Für Gliome WHO-Grad II empfehlen wir ein Kontrollintervall von sechs Monaten. Bei Schädelbasistumoren wird drei Monate nach der Operation ein Ausgangsbefund erstellt, danach je nach Befund MRT-Aufnahmen in größeren Kontrollintervallen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zusammenfassung und Ausblick

Der Stellenwert einer mikrochirurgischen Resektion bei einer Vielzahl von intrakraniellen und spinalen Tumoren in Hinblick auf die Prognose und Symptomatik vieler Tumorerkrankungen ist unumstritten. Allerdings steht über dem Ziel der möglichst umfassenden Tumorresektion der Funktionserhalt für den Patienten, d. h. eine Tumorresektion sollte nur so weit erfolgen, wie dies ohne relevante Morbidität des Patienten möglich ist, die Mortalität eines intrakraniellen oder spinalen Eingriffes sollte möglichst klein sein. In Zukunft gilt es, Morbidität und Mortalität wie auch die Invasivität der Eingriffe weiter zu reduzieren bei Erhöhung der Resektionseffizienz. Hierzu werden Erkenntnisse zur Biologie der Erkrankungen genauso eine Rolle spielen wie weitere technische Hilfsmittel. Allerdings werden auch Tumoren verbleiben, bei denen aufgrund von Ausdehnung, Lokalisation oder Tumorentität eine Resektion nicht sinnvoll ist bzw. die als inoperabel bezeichnet werden müssen. Hier müssen andere, komplementäre Behandlungsformen entwickelt werden.

Literatur

1 Albert FK, Forsting M, Sartor K et al (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. Neurosurgery 34: 45–60

2 Barone DG, Lawrie TA, Hart MG (2014) Image guided surgery for the resection of brain tumours. Cochrane Database Syst Rev 28(1): CD009685

3 Clusmann H, Kral T, Fackeldey E et al (2004) Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1589–1596

4 Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM et al (2012) Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. Epilepsia 53(1): 51–57

5 De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH et al (2012) Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol 30(20): 2559–2565

6 Eigenbrod S, Trabold R, Brucker D et al (2014) Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. Acta Neurochir (Wien) 156(8): 1427–1440

7 Erdogan N, Tucer B, Mavili E et al (2005) Ultrasound guidance in intracranial tumor resection: correlation with postoperative magnetic resonance findings. Acta Radiol 46: 743–749

8 La Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P et al (2011) Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. Neuro Oncol 13(8): 806–819

9 Gempt J, Förschler A, Buchmann N et al (2013) Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. J Neurosurg 118(4): 801–808

10 Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C et al (2000) Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 46: 1140–1146

11 Ille S, Sollmann N, Hauck T et al (2015) Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. J Neurosurg 123(1): 212–225

12 Ilmberger J, Ruge M, Kreth FW et al (2008) Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. J Neurosurg 109(4): 583–592

13 Kamp MA, Felsberg J, Sadat H et al (2015) 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy. Acta Neurochir (Wien) 157(2): 207–213

14 Kreth FW, Thon N, Simon M et al; German Glioma Network (2013) Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. Ann Oncol 24(12): 3117–3123

15 Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA et al (2015) Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. J Nucl Med 56(3): 347–353

16 Romagna A, Rachinger W, Schwartz C et al (2015) Endotracheal Tube Electrodes to Assess Vocal Cord Motor Function During Surgery in the Cerebellopontine Angle. Neurosurgery 77(3): 471–478

17 Sanai N, Chang S, Berger MS (2011) Low-grade gliomas in adults. J Neurosurg 115(5): 948–965

18 Schlake HP, Goldbrunner RH, Milewski C et al (2001) Intra-operative electromyographic monitoring of the lower cranial motor nerves (LCN IX–XII) in skull base surgery. Clin Neurol Neurosurg 103: 72–82

19 Stoecklein VM, Faber F, Koch M et al (2015) Optional real-time display of intraoperative neurophysiological monitoring in the microscopic field of view: avoiding communication failures in the operating room. Acta Neurochir (Wien) 157(11): 1843–1847

20 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al (2006) ALA-Glioma Study Group: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 7: 392–401

21 Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK et al (2012) Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. Neurosurgery 70(1): 234–243

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

22 Weller M, van den Bent M, Hopkins K et al; European Association for Neuro-Oncology (EANO), Task Force on Malignant Glioma (2014) EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. Lancet Oncol 15(9): e395–403
23 Schebesch KM, Proescholdt M, Brawanski A (2013) Fluorescein sodium in brain tumor surgery – Response. Acta neurochirurgica 155(12): 2253–2254
24 Senft C, Bink A, Franz K et al (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. Lancet Oncology 12(11): 997–1003
25 Tonn JC, Schichor C, Schnell O et al (2011) Intraoperative computed tomography. Acta neurochirurgica 109: S163–167
26 Gerlach R, Raabe A, Beck J et al (2004) Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. Eur Spine J 13(1): 9–13
27 Gerlach R, Scheuer T, Beck J et al (2003) Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. Neurosurgery 53(5): 1028–1034; discussion 1034–1035
28 Scheller C, Rachinger J, Strauss C et al (2014) Therapeutic anticoagulation after craniotomies: is the risk for secondary hemorrhage overestimated? J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 75(1): 2–6
29 Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM et al (2012) Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. Epilepsia 53(1): 51–57
30 Krieg SM, Shiban E, Buchmann N et al (2012) Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. Journal of neurosurgery 116(5): 994–1001
31 Picht T, Krieg SM, Sollmann N et al (2013) A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. Neurosurgery 72(5): 808–819
32 Tonn JC, Thon N, Schnell O et al (2012) Personalized surgical therapy. Ann Oncol 23(Suppl 10): x 28–32

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring

O. Schnell, S. M. Krieg

Abstrakt

Tumoren in oder angrenzend an sogenannte eloquente Hirnareale stellen eine besondere chirurgische Herausforderung dar. Die Definition eloquenter Hirnareale ist nicht einheitlich, wobei es sich in jedem Fall um Bereiche handelt, deren Schädigung zum Verlust essenzieller Hirnfunktionen und somit auch zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität führen würde. Dies gilt supratentoriell insbesondere für die Steuerung von Bewegung und Gefühl sowie die Sprachproduktion und das Sprachverständnis. Während viele Tumoren aufgrund ihrer Lagebeziehung zu solch eloquenten Hirnarealen lange Zeit als inoperabel galten, ermöglicht heute eine Vielzahl aktueller neurowissenschaftlicher Erkenntnisse und technischer Neuerungen sogar ausgedehnte Resektionen selbst dieser Tumoren, bei gleichzeitig verhältnismäßig niedrigem Risiko für bleibende neurologische Funktionseinschränkungen. Dies ist umso bedeutender, da neuere Arbeiten zunehmend die positive prognostische Bedeutung zumindest der makroskopischen Komplettresektion auf die progressionsfreie Zeit sowie das Gesamtüberleben zeigen.

Zur präoperativen Funktionsdiagnostik haben sich verschiedene Techniken der Magnetresonanztomografie (MRT), wie die funktionelle MRT (fMRT), oder die Darstellung von Faserbahnverläufen mittels diffusion tensor imaging (DTI), aber auch elektrophysiologische Methoden wie die Magnetenzephalografie (MEG) oder die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) etabliert. Den Goldstandard stellt allerdings nach wie vor die intraoperative Kartierung und kontinuierliche Funktionsüberwachung mittels direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation dar, gerade auch bei intraoperativer Sprachtestung im Rahmen sogenannter Wachoperationen. Aufgrund der hierfür notwendigen Infrastruktur und Expertise sollten entsprechende Eingriffe in einem hierauf spezialisierten Zentrum unter Zuhilfenahme der passenden Modalitäten erfolgen.

Einleitung

Die Lage von intraparenchymalen Tumoren in oder angrenzend an sogenannte eloquente Hirnareale bleibt weiterhin eine chirurgische Herausforderung und gilt als Risikofaktor für ein kürzeres progressionsfreies sowie Gesamtüberleben [1, 2]. Als supratentoriell eloquente und somit erhaltenswerte Hirnfunktionen gelten in der Neurochirurgie die Steuerung der Motorik im Gyrus praecentralis und dem Pyramidenbahnsystem sowie die Sprachfunktion in linksseitigen perisylvischen Hirnarealen mit den Gyri frontalis inferior, temporalis superior, angularis et supramarginalis inklusive subkortikaler Faserbahnen mit Fasciculus arcuatus, Fasciculus longitudinalis superior oder Fasciculus fronto-occipitalis inferior. Infratentoriell müssen bis auf das Kleinhirn, welches ausgedehnte Resektionen meist zu kompensieren vermag, letztlich alle im Rhombencephalon gelegenen Funktionen (Hören, Schlucken, Atmen, Mimik) als absolut erhaltenswert gelten.

Entgegen früheren Vermutungen, welche meist aus Läsionsstudien und der Schlaganfallforschung stammen, kann es selbst im Großhirn von Erwachsenen zu erheblichen plastischen Veränderungen und somit großen interindividuellen Unterschieden in der funktionell-anatomischen Lokalisation kommen. So führen intraparenchymale Tumoren des Großhirns teilweise zu sogenannter plastischer

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Übersicht über die am häufigsten verwendeten Modalitäten zur präoperativen und intraoperativen Kartierung sowie zur intraoperativen kontinuierlichen Funktionsüberwachung.

Kartierung/ Überwachung	Motorfunktion		Sprachfunktion	
	kortikal	subkortikal	kortikal	subkortikal
Präoperative Kartierung	fMRT MEG nTMS	DTI-FT	fMRT MEG nTMS	DTI-FT
Intraoperative Kartierung	DCS	SCS	DCS (Wachoperation)	SCS (Wachoperation)
Intraoperative Überwachung	kontinuierliche DCS		Wachoperation	

DCS = direkte kortikale Stimulation, DTI-FT = diffusion tensor imaging fiber tracking, fMRT = funktionelle Magnetresonanztomografie, MEG = Magnetenzephalografie, nTMS = navigierte transkranielle Magnetstimulation, SCS = subkortikale Stimulation

Reorganisation, sodass die oben genannten Funktionen nicht mehr zwingend diesen, beim Hirngesunden relativ stabil lokalisierten Regionen zuzuordnen sind [3]. Daher muss bei der Indikationsstellung zur Resektion von Tumoren in oder nahe diesen eloquenten Hirnregionen jeder Patient individuell hinsichtlich der Lokalisation von Bewegungs- und Sprachfunktion prä- und intraoperativ untersucht werden. Auch wenn heutzutage selbst ausgedehnte Tumoren mit einem niedrigen Risiko für ein dauerhaftes neurologisches Defizit reseziert werden können [4, 5], bleibt die Indikationsstellung weiterhin eine individuelle Entscheidung, die für und mit jedem einzelnen Patienten besprochen und gestellt werden muss.

Aktuell gelten lediglich die Kartierungs- und Überwachungsmethoden für Motorik- und Sprachfunktion als etabliert, sodass sich dieses Kapitel auf diese beiden Hirnfunktionen beschränkt. Präoperativ und somit nichtinvasiv stehen für beide Funktionen sowohl direkt messbare elektrophysiologische Techniken wie auch Surrogatmarker zur Verfügung (Tabelle 1). Als Surrogatmarker dienen einerseits Oxygenierungsspiegel, wie sie in der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) benutzt werden, und andererseits MRT-Sequenzen, die Flüssigkeitsdiffusion im Hirnparenchym messen können und somit erlauben, Faserbahnverläufe darzustellen (sog. diffusion tensor imaging, DTI). Direkt messbare elektrophysiologische Techniken sind zum einen die Magnetenzephalografie (MEG), die in der Lage ist, durch Neuronengruppen erzeugte minimale Magnetfelder zu messen, und zum anderen die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS), die kortikale Neurone aktivieren bzw. hemmen und deren Effekt in Form eines motorisch evozierten Potenzials (MEP) oder auch einer Sprachhemmung messbar machen kann.

Erlauben die Ergebnisse der nichtinvasiven Kartierung eine Tumorresektion, sollte entsprechend der vorhandenen Evidenz die Indikation zur Resektion gestellt werden [6], sofern nicht andere gewichtige Faktoren (Patientenwunsch, Komorbiditäten) dagegen sprechen. Trotz ausführlicher präoperativer Funktionsdiagnostik sollte der Eingriff dann in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls unter Einbeziehung intraoperativer Kartierung und kontinuierlicher Funktionsüberwachung durchgeführt werden. Hier sind nicht nur die entsprechenden eloquenten Hirnrindenareale, sondern auch die zugehörigen Faserbahnsysteme im subkortikalen Marklager zu beachten und zu schonen, um resektionsbedingte Schäden zu vermeiden. Hierzu werden insbesondere MEPs herangezogen. Alle zur Verfügung stehenden Techniken (Tabelle 1) werden im Folgenden dargestellt und erläutert.

Präoperative Funktionsdiagnostik

Funktionelle Magnetresonanztomografie

Ursprünglich wurde die fMRT von Neurowissenschaftlern entwickelt, um insbesondere neuropsychologische Funktionen im Gehirn zu untersuchen. Aufgrund der weitläufigen Verfügbarkeit von MRT-Geräten fand sie aber schnell weite Verbreitung zur präoperativen Evaluierung von Bewegungs- und

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sprachfunktion [7]. Die fMRT ist jedoch nicht in der Lage, die Aktivierung von Neuronen direkt zu messen, sondern bedient sich der Möglichkeit der MRT, oxygeniertes und nichtoxygeniertes Blut zu unterscheiden [8]. Somit kann die fMRT Oxygenierungsspiegel verschiedener Hirnregionen voneinander differenzieren. Regionen mit verstärkter Hirnaktivität sollen aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauches niedrigere Oxygenierungsspiegel aufweisen, die man folglich messen kann – die sogenannte neurovaskuläre Kopplung.

Je nach zu kartierender Funktion führen die Patienten während der MRT-Untersuchung kleine Fingerbewegungen aus (Motorik) oder bekommen über ein Display Objekte gezeigt, deren Namen sie sich denken sollen. Das Aussprechen der gezeigten Objekte würde aufgrund von Bewegungsartefakten die Messungen unbrauchbar machen. Die fMRT misst aufgrund des Funktionsprinzips nicht nur, welche Hirnareale absolut essenziell für die jeweilige Funktion sind, da diese nicht zwingend mit dem Sauerstoffverbrauch korreliert. Die fMRT wird in der Regel deutlich mehr aktivierte Hirnareale aufzeigen als für die Funktion tatsächlich erforderlich sind und somit zwingend geschont werden müssen. Zum anderen führen intraparenchymale Tumoren durch ihren eigenen Sauerstoffverbrauch schon zu veränderten Oxygenierungsspiegeln, sodass die fMRT-Messung bei derartigen Läsionen nicht zuverlässig alle aktivierten Areale darstellen kann und im Gegenschluss auch mehr Hirnareale als funktionell relevant zeigen kann, die in Wirklichkeit keinerlei Bewegungs- oder Sprachfunktion tragen [9, 10].

Betrachtet man diese Limitationen, so sind Studiendaten plausibel, die zeigen, dass die präoperative fMRT nur sehr schlecht und inkongruent mit der intraoperativen Kartierung mittels DCS übereinstimmen [11, 12]. Aus diesem Grunde schlussfolgern aktuelle Übersichtsartikel zu diesem Thema, dass die fMRT für die präoperative Anwendung vor neurochirurgischen Tumorresektionen nicht empfohlen werden kann [13].

Essentials

- Aufgrund der geringen intraindividuellen Test/Retest-Reliabilität ist die alleinige fMRT nicht für die verlässliche präoperative Funktionsbestimmung geeignet.

Faserbahndarstellung mittels diffusion tensor imaging

Bei der DTI handelt es sich um MRT-Sequenzen, welche die Flüssigkeitsdiffusion im Hirnparenchym messen können. Aufgrund der Tatsache, dass Flüssigkeit einfacher entlang von Faserbahnen statt quer zu diesen diffundieren kann, ist man mittels geeigneter Software in der Lage, die subkortikalen Fasern darzustellen. Gibt man dem Algorithmus zudem eine Region an, von welcher die zu visualisierenden Fasern ausgehen sollen (wie Motorkortex oder Gyrus frontalis inferior), lassen sich spezifische Faserbahnen unterschiedlicher Funktion darstellen.

Untersuchungen hinsichtlich der Korrelation mit der intraoperativen SCS zeigten eine Sensitivität von bis zu 95 % und eine Spezifität von bis zu 93 % für die Lage der Pyramidenbahn [14–16] sowie eine Sensitivität von bis zu 97 % für subkortikale sprachrelevante Faserbahnen [14].

Die DTI-Daten werden durch Integration in die intraoperative Neuronavigation auch während der Operation visualisiert und dienen unter anderem dazu, die SCS zielgerichtet anzuwenden. Eine prospektive randomisierte Studie konnte zeigen, dass intraoperative DTI-Daten sowohl das Resektionsausmaß erhöhen als auch gleichzeitig die Rate postoperativer Defizite reduzieren können [17]. Neuere Daten zeigen zudem, dass sich die DTI-Daten durch Kombination mit nTMS als nTMS-basierte DTI-Daten standardisieren lassen [18, 19]. Dies ergibt nicht nur zuverlässigere Ergebnisse für die Visualisierung der Pyramidenbahn in und nahe intraparenchymaler Tumoren, sondern kann auch zur Risikostratifizierung einer operativen Resektion herangezogen werden (Abbildung 1). Tumoren, die 11 mm oder weiter von derart visualisierter Pyramidenbahn entfernt waren, konnten alle ohne jegliches Defizit reseziert werden [20].

Die Limitationen der DTI basieren insbesondere darauf, dass ihre intraoperative Verwendung integriert in die Neuronavigation zwar die Visualisierung relevanter Trakte begünstigt, wie die Neuronavigation an sich unterliegen jedoch auch die damit visualisierten Faserbahnen einer Dislokation durch intraoperative, resektionsbedingte Verschiebungen des Kortex, bekannt als „brain shift“. Dieser kann einzelnen Studien zufolge 8–15 mm betragen [21].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

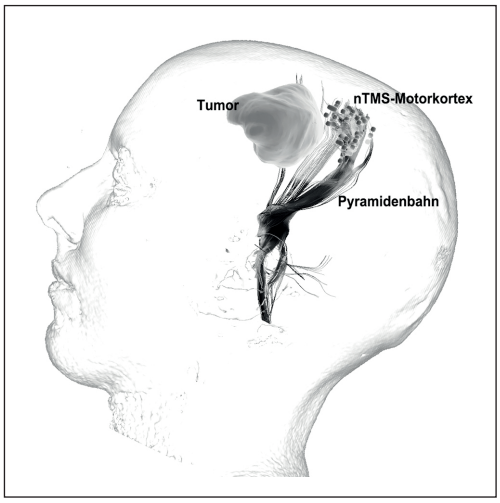


Abbildung 1. Präoperative Visualisierung der Pyramidenbahn in Lagebeziehung zum Tumor durch navigierte transkranielle Magnetstimulation und DTI.

Magnetenzephalografie

Die MEG ist eine elektrophysiologische Technik, die durch Neuronengruppen erzeugte Magnetfelder im Pico- und Femta-Tesla-Bereich und somit die Verteilung neuronaler Aktivierung im Kortex direkt messen und darstellen kann [22]. Die MEG hat eine sehr hohe zeitliche Auflösung, die es erlaubt, Grundaktivität, aber auch direkte Reaktionen auf Stimuli zu erfassen. Dies erlaubt die Untersuchung von vielerlei Hirnfunktionen wie Hören, sensorische Reize, Bewegung und Sprache [22]. Sowohl für Bewegungs- als auch für Sprachfunktion konnte gezeigt werden, dass die MEG verlässliche Ergebnisse im Vergleich mit der intraoperativen Kartierung mittels DCS hervorbringt [23–25]. Obschon nur durch wenige Kliniken eingesetzt, zeigten Studien wiederholt die sinnvolle Ergänzung der präoperativen Diagnostik durch die MEG bei Patienten mit Tumoren in der Bewegungs- oder Sprachregion.

Die MEG hat neben ihrer sehr hohen zeitlichen jedoch eine etwas eingeschränkte räumliche Auflösung [26]. Darüber hinaus ist es eine sehr aufwendige Technik, die lange Berechnungszeiten erfordert, bevor die Daten tatsächlich verfügbar sind. Zudem ist das Verfahren aufgrund des hohen technischen Aufwandes sehr teuer und somit auch nicht weit verbreitet. Hieraus ergibt sich für den präoperativen Einsatz bei neurochirurgischen Patienten auch eine nur spärliche Evidenz, was seinerseits eine weitere Verbreitung einschränkt.

Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) können kortikale Areale für die Steuerung der Bewegungsfunktion seit der Einführung dieser Technik 1985 funktionell lokalisiert werden. Im Rahmen der Motorkartierung führt die TMS dabei durch Auflegen einer Magnetspule auf die Kopfoberfläche nichtinvasiv zur Auslösung motorisch evozierter Potenziale (MEPs). In Verbindung mit einer Neuronavigationseinheit (navigierte TMS = nTMS) erhöht sich die Präzision dieser Modalität deutlich. Durch Kopplung von TMS und Neuronavigation ist es möglich, den exakten Ort der Magnetstimulation in einem vorher angefertigten MRT-Navigationsdatensatz in Echtzeit darzustellen und zu speichern. Durch Oberflächenelektroden an den Extremitätenmuskeln kann so direkt festgestellt werden, welches Kortexareal welchen Muskel steuert.

Zur Kartierung von Sprachfunktion wird ein repetitiver nTMS-Impuls abgegeben, welcher den darunterliegenden Kortex für die Dauer der Stimulation (1–2 Sekunden) hemmt, sodass untersucht wird, ob bei Stimulation (Hemmung) eines entsprechenden Hirnareals eine Aufgabe, wie beispielsweise Zählen, Aufzählen von Wochentagen oder eine Objektbenennung, nicht durchgeführt werden kann.

Methodisch ist die nTMS dem Goldstandard der intraoperativen DCS somit sowohl für die Kartierung von Bewegungs- wie auch Sprachfunktion sehr nah. Besonders bei Hirntumorpatienten mit Läsionen in motorischen oder spracheloquenten Arealen kommt die nTMS seit einigen Jahren zunehmend zum Einsatz [27]. Die individualisierte präoperative Karte des Motorkortex eines Patienten kann zur präoperativen sowie intraoperativen Planung der Tumorresektion herangezogen werden und dadurch auch das klinische Ergebnis der Patienten verbessern [28] (Abbildung 1).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass intraparenchymale Läsionen die Präzision der nTMS im Gegensatz zur fMRT nicht beeinträchtigen [12, 29]. Das Gleiche wurde ebenfalls für die Sprachkartierung festgestellt. Hinsichtlich der Korrelation von präoperativer nTMS-Sprachkartierung mit der DCS während Wachoperationen zeigt die nTMS einen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

hohen negativen prädiktiven Wert bei jedoch noch deutlich eingeschränkter Spezifität [30].

Die nTMS wird noch nicht sehr häufig verwendet, sie wird in den spezialisierten Zentren jedoch zunehmend genutzt und ihre Verbreitung nimmt international stark zu. Trotz der methodischen Nähe sollte jedoch auch bei der Verwendung der nTMS nur in Ausnahmefällen auf eine intraoperative Kartierung verzichtet werden.

Essentials

- Die nTMS gewinnt insbesondere für die präoperative Lokalisation des Kortikospinaltraktes, aber auch sprachrelevanter Areale zunehmend an Bedeutung.

Intraoperative Funktionsdiagnostik und -überwachung

Höhere kognitive Funktionen können beim narkotisierten schlafenden Patienten nicht überwacht werden. Hierfür kommen Wachkraniotomien zum Einsatz. Verschiedene anästhesiologische Protokolle stehen hier zur Verfügung, die einen vollkommen wachen Patienten während eines intrakraniellen Eingriffs erlauben. Mit dem wachen Patienten kann die kortikale und subkortikale Lokalisation höherer kognitiver Funktionen wie Sprache, Rechnen, räumliche Orientierung und Sehen identifiziert und anschließend in ihrer Funktion überwacht werden.

Bei der Resektion spinaler intramedullärer Prozesse ist neben dem Monitoring von SEPs und MEPs das D-Wellen-Monitoring von besonderer Bedeutung. Die spinal abgeleiteten D-Wellen haben eine größere prognostische Relevanz als MEPs hinsichtlich des motorischen Outcomes eines Patienten mit intramedullärem spinalem Prozess und ihr Monitoring erlaubt eine gute Steuerung der Operation anhand der elektrophysiologischen Messwerte.

Direkte kortikale und subkortikale Stimulation

Verschiedene neurochirurgische bildgebende Verfahren wurden zur Verbesserung der chirurgischen Resektion und der Verringerung des Operationsrisikos implementiert. Jedoch besteht bei allen bildgebenden Verfahren der große Nachteil, dass sie während einer Tumorresektion keine Informationen über die Funktionsfähigkeit der betroffenen Hirnareale liefern. Aufgrund der großen intraindividuellen Unterschiede in der Anatomie und der Lokalisation funktionsrelevanter Bereiche im Gehirn, bleibt die intraoperative Kartierung und Überwachung mittels direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation unter Vollnarkose oder in wachen Patienten zur Sprachprüfung weiterhin der Goldstandard, um hierfür zuverlässige Informationen zu erhalten.

Unser Verständnis über bestimmte Gehirnfunktionen und insbesondere über Sprache und ihre regionale Verteilung hat sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Erkenntnisse gerade durch intraoperative Funktionskartierungen geändert und erweitert. Daher sollten die zuvor beschriebenen bildgebenden Verfahren, aber auch die präoperative elektrophysiologische Diagnostik immer mit den intraoperativen Verfahren der Gehirnkartierung (sog. brain mapping) und Funktionsüberwachung (Monitoring) kombiniert werden. Dies gilt insbesondere, aber nicht ausschließlich, wenn die Tumorresektion in der Nähe oder innerhalb (sprach-)eloquenter Bereiche durchgeführt werden muss.

Motorik

In einer großen Metaanalyse konnte kürzlich gezeigt werden, dass durch die Anwendung neurophysiologischer Techniken in Gliomen verschiedener WHO-Grade höhere Resektionsraten bei gleichzeitig reduziertem Risiko für permanente Funktionseinschränkungen erreicht werden konnten [5].

In einer systematischen Auswertung von mehr als 8 000 Patienten, welche mit oder ohne intraoperative Stimulationstechniken operiert worden waren, fanden sich vergleichbar viele Patienten mit eloquent lokalisierten Tumoren: 99,9 % in der Gruppe mit direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation, 95,8 % in der Gruppe ohne Stimulation. Während die Gruppe, welche mit DCS und SCS operiert worden war, eine signifikant höhere Rate früher postoperativer neurologischer Verschlechterung aufwies (47,9 % versus 7,5 %), fand sich im längerfristigen Verlauf eine signifikante Risikoreduktion von 8,2 % auf 3,5 % für permanente schwere neurologische Defizite, wenn während einer Gliomresektion DCS und SCS verwendet wurden. Darüber hinaus konnte unter Anwendung von intraoperativen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Stimulationstechniken eine höhere Rate von Totalresektionen erreicht werden als ohne deren Anwendung (75 % bzw. 58 %).

Dennoch gibt es auch einige Einschränkungen hinsichtlich der Verwendung von direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation bei Patienten mit malignen Gliomen. Da diese Patienten im Durchschnitt älter sind und eine kürzere Lebenserwartung haben als Patienten mit niedriggradigen Gliomen, profitieren jene nicht im selben Ausmaß von einer aggressiven chirurgischen Resektion als jüngere Patienten mit gutem Rehabilitationspotenzial. Eine wenn auch nur vorübergehende Einschränkung der neurologischen Funktion in ca. 50 % sowie der Lebensqualität, in Verbindung mit der meist vorhandenen Notwendigkeit zur unverzüglichen Strahlentherapie, schränken das Rehabilitationspotenzial bei diesen Patienten weiter ein, sodass die Risiken möglicherweise nicht von langfristig günstigen Ergebnissen aufgewogen werden.

Essentials

- Bei Patienten mit Tumoren in oder angrenzend an eloquente Areale muss die Anwendung intraoperativer Stimulationstechniken, wie die direkte kortikale oder subkortikale Stimulation, heute als Goldstandard und Basis der modernen Gliomchirurgie gelten.

Sprache

Die Überwachung der Sprachfunktion setzt voraus, dass zeitgleich das Generieren eines Sprachinhaltes und das Ausführen der Sprachproduktion, also die Sprechleistung, überprüft werden. Dies erfordert naturgemäß einen für diesen Zeitraum wachen Patienten. Nach einem speziellen Protokoll einer intravenösen Analgosedierung kann dies bei Patienten während eines operativen Eingriffs erfolgen – der Patient ist bei völliger Schmerzfreiheit für den Zeitraum der Testung wach. Präoperativ werden die Patienten bereits neurolinguistisch eingehend voruntersucht, damit mögliche aphasische Störungen (die eine zuverlässige Sprachtestung während der Operation verhindern würden) detektiert werden. Darüber hinaus erfolgt eine intensive Schulung des Patienten. Dieser muss auf einen visuellen Stimulus hin ein Wort generieren und in einen standardisierten Trägersatz einbauen und diesen dann aussprechen.

Nach ausführlicher präoperativer Testung wird intraoperativ die Identifizierung sprachrelevanter Areale am Kortex vorgenommen: Getriggert mit der Präsentation des visuellen Stimulus wird nach einem standardisierten Schema die Kortexoberfläche gereizt und die durch Reizung eventuell entstehenden Sprach- oder Sprechstörungen genau protokolliert. Auf diese Weise gelingt eine Kartierung des freigelegten Areals bezüglich sprachrelevanter Areale. Deren Kenntnis hat erheblichen Einfluss auf Zugangsplanung und Resektionsverlauf von Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft sprachrelevanter Areale [12].

Bei Patienten mit Gliomen in sprachrelevanten Arealen stellt die Wachoperation daher eine besondere und personell anspruchsvolle Form der intraoperativen Funktionsprüfung dar. Insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf einen niedriggradigen Hirntumor kann dies als Methode der Wahl angesehen werden, um die größtmögliche Sicherheit zur Vermeidung einer dauerhaften Sprachstörung zu erreichen. Auch wenn, wie bei fast allen anderen oben beschriebenen Operationstechniken, randomisiert kontrollierte Studien fehlen, sind die Ergebnisse der gezeigten Fallserien überzeugend [38].

Die immense Bedeutung der Wachkraniotomie und intraoperativen Testung mit positiven oder negativen Stimulationsarealen für den sicheren Erhalt der Sprachfunktion im Rahmen operativer Tumorresektionen in oder an der Grenze zu vermutet sprachrelevanten Arealen wurde vor einigen Jahren eindrücklich belegt [39]. In dieser prospektiven Untersuchung von 251 konsekutiv intraoperativ getesteten Gliompatienten konnte nicht nur eine hohe Rate von ca. 60 % von sog. Komplettresektionen bei Gliomen unterschiedlicher WHO-Grade erreicht werden. Vielmehr konnte auch gezeigt werden, dass die langfristige Morbiditätsrate hierdurch von ca. 7–20 % auf unter 4 % gesenkt werden kann. Aktuell konnte in einer großen Fallserie von 859 Patienten aus einem Behandlungszeitraum von 27 Jahren nun gezeigt werden, dass unter strenger Einhaltung eines über die Jahre verbesserten Protokolls für die Auswahl, Vorbereitung und Durchführung von Wachoperationen diese mit hoher Sicherheit und niedriger Komplikationsrate möglich sind [38]. Dies galt hierbei nicht nur für niedriggradige Gliome, welche in dieser Serie nur 42 % der Patienten ausmachten, sondern auch für maligne Gliome mit 55 %, für Metastasen und andere Tumoren oder

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Raumforderungen des Gehirns mit 3 % aller Eingriffe. Dabei lag das intraoperative Anfallsrisiko in dieser großen Fallsammlung bei nur 3 %, und unter Anwendung von Eiswasserspülung der Hirnoberfläche konnten die auftretenden Anfälle umgehend terminiert werden.

Die grundlegende und wichtigste Voraussetzung für optimale Ergebnisse und die sichere Durchführung eines solchen Eingriffs ist dabei immer die reibungslose und routinierte Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams aus Neurochirurgen, Neurolinguisten, Neuroanästhesisten, Neuropsychologen, Elektrophysiologen und OP-Personal. Aufgrund des hohen logistischen Aufwandes und der notwendigen Expertise aller Beteiligten ist dieses Verfahren nicht an allen Kliniken verfügbar.

Essentials

- Insbesondere bei Tumoren in vermutet sprachrelevanten Arealen muss zwingend die Wachoperation inklusive intraoperativer Sprachtestung gefordert werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Um eine maximale und sichere Tumorresektion zu erreichen, stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung, die entweder alleine oder in Kombination miteinander verwendet werden sollten. Dazu gehören neben den präoperativen MRT-Verfahren wie fMRT und DTI auch elektrophysiologische Untersuchungen wie die MEG und nTMS. Zur intraoperativen Unterstützung stehen neben der 5-ALA-Fluoreszenz bei malignen Gliomen insbesondere die verschiedenen Modalitäten der Neuronavigation zur Verfügung, in welche sowohl die präoperative MRT, aber auch weitere Stoffwechselbildgebungen wie bspw. die FET-PET integriert werden können. Darüber hinaus sollten Verfahren zur intraoperativen Aktualisierung der Bildgebungsdaten bspw. mittels iMRT oder iUS herangezogen werden. Zukünftige Studien müssen jedoch auf hohem Evidenzlevel zeigen, welche Methode(n) wann und bei welchen Patienten verwendet werden sollte. Schließlich sollte als weiterhin gültiger Goldstandard die intraoperative Kartierung und Funktionsüberwachung mittels direkter kortikaler und subkortikaler Stimulation bei eloquent gelegenen Tumoren auch bei wachen Patienten zur Sprachtestung eingesetzt werden. Dies sollte jedoch aufgrund der notwendigen Infrastruktur und Expertise in einem hierfür spezialisierten Zentrum erfolgen.

Literatur

1 Chang EF et al (2011) Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. J Neurosurg 114(3): 566–573
2 Jakola AS et al (2012) Low grade gliomas in eloquent locations – implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. PLoS One 7(12): e51450
3 Ius T et al (2011) Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a „minimal common brain“. Neuroimage 56(3): 992–1000
4 Krieg SM et al (2013) Surgery of highly eloquent gliomas primarily assessed as non-resectable: risks and benefits in a cohort study. BMC Cancer 13: 51
5 De Witt Hamer PC et al (2012) Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol 30(20): 2559–2565
6 Jakola AS et al (2012) Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. JAMA 308(18): 1881–1888
7 Liegeois F et al (2006) Role of fMRI in the decision-making process: epilepsy surgery for children. J Magn Reson Imaging 23(6): 933–940
8 Ogawa S et al (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA 89(13): 5951–5955
9 Fujiwara N et al (2004) Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. Neuroimage 21(4): 1464–1471
10 Ulmer JL et al (2004) Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. Neurosurgery 55(3): 569–579; discussion 580–581
11 Roux FE et al (1999) Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in Rolandic low-grade astrocytomas. Acta Neurochir (Wien) 141(1): 71–79
12 Forster MT et al (2012) Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. Acta Neurochir (Wien) 154(8): 1351–1359
13 Giussani C et al (2010) Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. Neurosurgery 66(1): 113–210

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

14 Bello L et al (2008) Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. Neuroimage 39(1): 369–382

15 Bello L et al (2014) Tailoring neurophysiological strategies with clinical context enhances resection and safety and expands indications in gliomas involving motor pathways. Neuro Oncol 16(8): 1110–1128

16 Ohue S et al (2012) Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. Neurosurgery 70(2): 283–293; discussion 294

17 Wu JS et al (2007) Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. Neurosurgery 61(5): 935–948; discussion 948–949

18 Frey D et al (2012) A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage 62(3): 1600–1609

19 Krieg SM et al (2012) Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation – a feasibility study. Acta Neurochir (Wien) 154(3): 555–563

20 Frey D et al (2014) Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. Neuro Oncol 16(10): 1365–1372

21 Nimsky C et al (2007) Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. Neurosurgery 61(Suppl 1): 178–185; discussion 186

22 Makela JP et al (2007) Magnetoencephalography in neurosurgery. Neurosurgery 61(Suppl 1): 147–164; discussion 164–165

23 Korvenoj A et al (2006) Sensorimotor cortex localization: comparison of magnetoencephalography, functional MR imaging, and intraoperative cortical mapping. Radiology 241(1): 213–222

24 Nagarajan S et al (2008) Preoperative localization of hand motor cortex by adaptive spatial filtering of magnetoencephalography data. J Neurosurg 109(2): 228–237

25 Papanicolaou AC et al (1999) Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. J Neurosurg 90(1): 85–93

26 Tarapor PE et al (2012) Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. J Neurosurg 117(2): 354–362

27 Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J (1999) Transcranial magnetic stimulation – a new tool for functional imaging of the brain. Crit Rev Biomed Eng 27(3–5): 241–284

28 Krieg SM et al (2014) Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. Neuro Oncol 16(9): 1274–1282

29 Ille S et al (2015) Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. J Neurosurg 123(2): 314–324

30 Krieg SM et al (2014) Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. Neuroimage 100: 219–236

31 Suess O et al (2002) Impact of brain shift on intraoperative neurophysiological monitoring with cortical strip electrodes. Acta Neurochir (Wien) 144(12): 1279–1289; discussion 1289

32 Senft C et al (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. Lancet Oncol 12(11): 997–1003

33 Uhl E et al (2009) Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. Neurosurgery 64(5 Suppl 2): 231–239; discussion 239–240

34 Stummer W 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

35 Stummer W et al (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. Neurosurgery 62(3): 564–576

36 Lim DA et al (2007) Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. Neuro Oncol 9(4): 424–429

37 Sawaya R et al (1998) Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Neurosurgery 42(5): 1044–1055; discussion 1055–1056

38 Hervey-Jumper SL et al (2015) Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. J Neurosurg 123(2): 325–339

39 Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS (2008) Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med 358(1): 18–27

40 Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C et al (2000) Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 46: 1140–1146

41 Romagna A, Rachinger W, Schwartz C et al (2015) Endotracheal tube electrodes to assess vocal cord motor function during surgery in the cerebellopontine angle. Neurosurgery 77(3): 471–478

42 Schlake HP, Goldbrunner RH, Milewski C et al (2001) Intra-operative electromyographic monitoring of the lower cranial motor nerves (LCN IX–XII) in skull base surgery. Clin Neurol Neurosurg 103: 72–82

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Strahlentherapie, Brachytherapie und Radiochirurgie

M. Niyazi, D. Fleischmann, F. W. Kreth, B. Wowra, S. E. Combs, C. Belka

Abstrakt

Die Strahlentherapie ist ein essenzieller Bestandteil der Neuroonkologie und hat ihre Einsatzgebiete sowohl bei hirneigenen Tumoren als auch Tumoren der Hirnhäute, Hirnnerven und der Hypophyse. Das vorliegende Kapitel fasst Daten zu Normalgewebseffekten zusammen, stellt dann die technischen Grundlagen der perkutanen Radiotherapie im Kontext multimodaler Therapiekonzepte dar, erläutert die Bedeutung von stereotaktischen Radiotherapieverfahren und behandelt die Spezialtechnik der interstitiellen Brachytherapie, welche in enger Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgen und Radioonkologen durchgeführt wird.

Effekte der Radiotherapie auf ZNS-Normalgewebe

Trotz der Verfügbarkeit stereotaktischer Hochpräzisionsverfahren lässt sich aufgrund des infiltrativen Wachstumsmusters mancher Tumoren eine Normalgewebsbelastung oftmals nicht vermeiden. Die akut (< 90 Tage nach Beginn der Radiotherapie) oder subakut auftretenden Reaktionen lassen sich regelhaft mit Kortikosteroiden behandeln – gefürchtet sind jedoch chronische Spätfolgen (> 90 Tage), welche es durch Einhaltung umschriebener Dosisgrenzwerte zu vermeiden gilt.

Mechanistisch gesehen tragen nach *Denham* et al. [7] bei der Entstehung chronischer Spätfolgen i. d. R. drei verschiedene Effekte zur Entstehung bei. Der erste bzw. zytozide Effekt greift auf das ältere Zielzell-basierte Modell zurück. Hierbei hängt das zeitliche Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des entsprechenden Schadensereignisses von verschiedenen Charakteristika der Zielzellen ab. Bspw. kann es bei dem geringen Zellumsatz im ZNS-Gewebe Monate bis Jahre dauern, bis eine bestrahlte Zelle sich teilt und konsekutiv an den Folgen der Bestrahlung untergeht. Der zweite, sogenannte indirekte Effekt ist reaktiv bedingt – als Beispiel sei hier der sekundäre parenchymatöse Zelluntergang durch einen vorhergehenden Gefäßschaden genannt. Als dritter Effekt ist der funktionelle zu nennen – hierzu gehört die Aktivierung von Wachstumsfaktoren oder Proteasen durch die Bestrahlung, welche die Vitalität des Gewebes wiederum mindern können.

Im Folgenden werden exemplarisch die Strahlenmyelopathie sowie Radionekrose diskutiert – für weitere Organsysteme und Nebenwirkungen eignen sich die QUANTEC Reports [25, 26].

Rückenmark

Die Strahlenmyelopathie ist eine seltene, aber schwere Nebenwirkung nach Radiotherapie und manifestiert sich bei Auftreten meist erst frühestens nach fünf bis sechs Monaten. Die initialen Symptome beinhalten uni-/bilaterale Sensibilitätsstörungen und Einschränkungen des Temperaturempfindens, Gangstörungen, Paresen, spastische Veränderungen des Muskeltonus, Hyperreflexie, positives Babinski-Zeichen, Inkontinenz, Schmerzen und gelegentlich ein Brown-Séquard-Syndrom. Therapeutisch werden Steroide und hyperbare Sauerstofftherapie eingesetzt, unter welchen sich eine Symptombesserung erzielen ließ.

Nach Literaturangaben wird das Risiko einer Strahlenmyelopathie auf etwa 1 % bei einer Gesamtdosis (GD) kleiner 54 Gy und etwa 5 % bei einer GD von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

61 Gy in konventioneller Fraktionierung (tägliche Einzeldosis (ED) einmal 1,8–2 Gy) geschätzt [15].

Gehirn

Die Radionekrose gehört zu den wichtigsten Spätfolgen im Bereich des Gehirns. Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation und ähneln daher meist den tumorbedingten Symptomen vor der Bestrahlung. CT/MRT erlauben normalerweise keine sichere Unterscheidung zwischen Radionekrose und Tumorrezidiv oder -progression. Die FET-PET kann hier hilfreich sein, Nekrose von Progress zu unterscheiden [9], wobei die histologische Sicherung nach wie vor den Goldstandard zur Festlegung der Diagnose darstellt – mittlerweile steht bei symptomatischen Nekrosen nach Versagen einer initialen Steroidbehandlung Bevacizumab als Option zur Behandlung zur Verfügung [22], insbesondere als Alternative zur Resektion.

Bestrahltes Volumen und Höhe der Einzel- und Gesamtdosis sind für das Risiko maßgeblich – nach QUANTEC liegt bei einer Gesamtdosis von 72 Gy die Wahrscheinlichkeit bei 5 %, dass sich eine Radionekrose ausbildet [21].

Essentials

- Um schwerwiegende, seltene Spätnebenwirkungen zu vermeiden, sollten alle zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten genutzt werden, um die entsprechenden Toxizitäten zu vermeiden – neben der physikalischen Optimierung kann hier auch die Fraktionierung entsprechend modifiziert werden; bzgl. akuter Nebenwirkungen sind Steroide im Einsatz, die Behandlung chronischer Nebenwirkungen stellt den behandelnden Arzt vor größere Herausforderungen.

Perkutane Strahlentherapie

Einsatzgebiete

Zielsetzung des vorliegenden Artikels ist es, globale Aspekte der perkutanen Strahlentherapie von Hirntumoren darzustellen. Für die Differenzialindikation und den Einsatz spezifischer Techniken wird auf die einzelnen Kapitel zu den jeweiligen Erkrankungen verwiesen.

Die perkutane Strahlentherapie ist ein essenzieller Bestandteil der multimodalen Therapie primärer und sekundärer Hirntumoren. Ein besonderer Schwerpunkt für den Einsatz perkutaner Techniken ergibt sich bei den diffus wachsenden höhergradigen Gliomen, da aufgrund der spezifischen Biologie dieser Tumoren eine komplette Resektion im onkologischen Sinne regelhaft nicht zu erreichen ist. Die perkutane Strahlentherapie ist somit notwendig, um die verbliebenen Tumorzellen abzutöten oder – realistisch – in der Proliferation möglichst lange zu blockieren. Die Strahlentherapie führt somit auch bei klinischen „R0-Situationen“ zu einem deutlichen Überlebensvorteil. Für funktionell nicht resektable Tumoren oder Tumoren, bei denen lediglich eine Teilresektion oder Biopsie durchgeführt wurde, stellt die Strahlentherapie die Basis der Behandlungsführung dar [20]. Abhängig von der zugrunde liegenden Tumorart wird eine alleinige Strahlentherapie oder aber eine Kombination mit Chemotherapie durchgeführt.

Neben anderen hirneigenen Tumoren kommt die perkutane Strahlentherapie häufig bei Tumoren der Hirnhäute, Hirnnerven und der Hypophyse zum Einsatz. In diesen Fällen handelt es sich regelhaft um Höchstpräzisionstechniken, bei denen ein maximaler Anspruch an bildgeführte Planung, Lagerungsqualität und Bildführung zu stellen ist, da extrem konformale Zielvolumina (fraktionierte stereotaktische Radiotherapie oder Stereotaxie) mit zum Teil sehr hohen Einzeldosen („Einzeit“-Radiochirurgie) behandelt werden.

Technik

Technische Grundvoraussetzung für die Durchführung einer adäquaten Strahlentherapie bei Hirntumoren ist ein moderner Linearbeschleuniger – idealerweise sollte eine Cone-Beam-CT (CBCT) zur Lagerungsvalidierung vorliegen. Insbesondere für Hochpräzisionsverfahren (z. B. Radiochirurgie oder fraktionierte Stereotaxie) ist eine CBCT heute als „state of the art“ anzusehen. Dedizierte Systeme zur Hochpräzisionstherapie verfügen zusätzlich zum Cone-Beam-System noch über stationäre gegeneinander verschränkte Röntgenanlagen, mit denen eine Lagerungskontrolle während der Strahlapplikation

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

möglich ist und auch die Bildführung bei Tischrotation gelingt. Unabhängig von assoziierten Geräten zur Bildführung verfügen die dedizierten Systeme zur Hochpräzisionstherapie über Tischkorrekturoptionen, welche über die regelhafte 3-D-Anpassung hinaus auch Kippungen und Rotationen in allen Raumachsen ausgleichen können.

Moderne Verfahren zur Dosismodulation (IMRT, VMAT und andere abgeleitete Verfahren) sollten insbesondere in einem radioonkologischen Zentrum für die Betreuung von Patienten mit Hirntumoren etabliert sein und beherrscht werden, da nur so eine adäquate Feldkonformalität regelhaft erzielbar ist. Eine gewisse Differenzierung zwischen hochmalignen glialen Tumoren und z. B. komplexen Schädelbasismeningeomen muss vorgenommen werden – bei einem Teil der Gliome ist eine gute Konformalität bereits mit 3-D-Verfahren erreichbar, hingegen müssen IMRT-basierte Verfahren als essenziell für die meisten Ausbreitungsmuster bei Schädelbasismeningeomen angesehen werden.

Fraktionierung

Basierend auf den Grundlagen der klassischen Radiobiologie wird in den meisten Fällen die perkutane Strahlentherapie fraktioniert verabreicht. Für die Gewebe des ZNS konnte der Zusammenhang zwischen Einzeldosis, Gesamtdosis und Nebenwirkungswahrscheinlichkeit in den letzten Jahrzehnten sehr deutlich dokumentiert werden. Insbesondere für sehr späte Veränderungen weisen neurale Strukturen eine hohe Sensitivität gegenüber hohen Einzeldosen auf. Übliche Fraktionierungsschemata liegen daher bei Fraktionsgrößen von 1,8 bis 2,0 Gy, die an fünf Tagen in der Woche abgestrahlt werden. Dosen deutlich oberhalb von 60 Gy (biologisch) führen – volumenabhängig – regelhaft zu Hirnnekrosen [21].

Diese Grundprinzipien gelten heutzutage weiterhin, auch wenn in verschiedenen Kohorten hypofraktionierte Konzepte bei Hirntumoren sicher eingesetzt werden. Hier steht die Balance zwischen Lebenserwartung, Therapieziel und Vermeidung langer Therapiezeiten im Vordergrund – die langfristige Schonung von ZNS-Strukturen tritt in den Hintergrund. Zusätzlich ist bei diesen Konzepten immer auch eine Anpassung der physikalischen Gesamtdosis vorgenommen worden. Hypofraktionierte Konzepte mit höheren Einzeldosen haben somit einen besonderen Stellenwert in der Therapie von Glioblastompatienten mit einem Lebensalter von über 70 Jahren [23].

Auf der Basis der vorgenannten Argumente sind Einzeittherapien (klassische Radiochirurgie) reserviert für kleine, sehr gut abgrenzbare Raumforderungen, wie zum Beispiel Metastasen, bei denen durch hohe Konformalität und multiple Einstrahlrichtungen steile Gradienten zum nebenliegenden Normalgewebe erzielt werden können (siehe auch Unterkapitel „Radiochirurgie“).

IMRT

Durch IMRT-Techniken können erstmalig unterschiedliche Dosen im Tumor, in tumornahen Regionen oder in „echten“ adjuvanten Arealen eingestrahlt werden. Das Stichwort dazu lautet: „simultan integrierter Boost“. Inwieweit diese integrierten Dosisspreizungen zulässig sind oder das Outcome positiv beeinflussen, ist in der Literatur nicht abschließend geklärt und sollte Studien vorbehalten sein (z. B. mit einer erhöhten Dosis bildgebend abgrenzbare Bereiche des Tumors zu behandeln) [31]. In der klinischen Routine sollten sich die Einzeldosen und Dosisspreizungen der IMRT an den Fraktionsgrößen der 3-D-konformalen Vorgehensweisen orientieren.

Bestrahlungsplanung

Bei Gliomen wird aufgrund der hohen Proliferationsraten die Strahlentherapie im Regelfall innerhalb von zwei Wochen nach der Operation mit Abschluss der Wundheilung begonnen. Bei den benignen Tumoren der Nerven und Hirnhäute sind die Zeitfenster sehr elektiv planbar.

Wie bereits dargestellt, kommt der Bestrahlungsplanung bei den Tumoren des Gehirns und der Hirnanhangsorgane eine extrem große Rolle zu. Das Vorhandensein von hochwertigen MRT-Bildern mit aussagekräftiger Kontrastierung und Sequenz muss als essenziell für die Planung bei glialen Tumoren angesehen werden (für Details wird auf die ESTRO-Empfehlung mit Erscheinen im Frühjahr 2016 verwiesen). Die Einbindung der Nuklearmedizin mit Erfahrung in der Beurteilung von Aminosäure-PET-Bildgebung erscheint von erheblichem Vorteil, da

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mittlerweile vielfache Daten einen Einfluss dieser Bildgebung auf die individuelle Planung nachweisen [29, 37]. Ein direkter Einfluss auf Kontrollraten ist aus studientechnischen und ethischen Gründen sehr schlecht nachweisbar. Gleichfalls ist für Meningeome (MRT und PET) sowie andere Hirntumoren vielfach gezeigt worden, dass zusätzliche Bildinformationen regelhaft zur Anpassung der Zielvolumina führen [10].

Im Zusammenspiel von optimaler Bildintegration in den Prozess der Bestrahlungsplanung mit modernen Lagerungshilfen und regelmäßigen bildgeführten Lagerungskontrollen ist es momentan möglich, die Sicherheitsabstände auf ein absolutes Minimum zu reduzieren, um das umgebende gesunde Hirngewebe bestmöglich zu schonen.

Mit den verfügbaren Geräten liegen die physikalisch-technischen Rauschgrenzen der gesamten Kette (Bildgebung, Fusion, Planung, Lagerung, Strahlapplikation und Validierung) im Bereich von 1–2 mm. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Fehlergrenzen in der Zukunft noch deutlich reduziert werden können. Bei realer Betrachtung liegen momentan die Kernunsicherheiten eher im Bereich der sog. „human factors“, mit zum Teil hoher Subjektivität bei der Definition der Zielvolumina. Diese Aspekte lassen sich durch Erfahrung und Rückkopplung mit „outcomes-research“ optimieren. Aufgrund der relativen Seltenheit sollten Hirntumoren daher in Einrichtungen mit hoher Erfahrung und konsequenter Ergebnisforschung behandelt werden.

Partikeltherapie

Bezüglich der Strahlqualitäten werden regelhaft hochenergetische Photonen verwendet. Mit der zunehmenden Errichtung von Partikeltherapiezentren steigt die Zahl der wissenschaftlichen Analysen und folglich Publikationen zu diesem Thema. Gerade für niedriggradige Tumoren bei jungen Patienten oder insbesondere bei kindlichen Hirntumoren stellt die Protonentherapie eine Behandlungsalternative dar [5]. Gegenüber Techniken der Photonentherapie ist sie durch ihre physikalischen Eigenschaften in der Lage, die Dosis am gesunden Gewebe zu reduzieren. Dies kann insbesondere bei kindlichen Tumoren zur Reduktion von langfristigen Nebenwirkungen führen.

Die Protonentherapie ist jedoch eine technisch aufwendige Bestrahlungsart, die nur von Strahlentherapeuten mit besonderer Erfahrung in diesem Bereich, idealerweise in einem universitären Umfeld, angeboten werden sollte, da die Chancen der Therapie auch technische Risiken mit sich bringen [2]. Insgesamt jedoch fußen die Vorteile derzeit nur auf Hypothesen und statistischen Berechnungen, eine klinische Studie, die den wirklichen Vorteil einer Protonentherapie zeigt, gibt es bisher nicht.

Wichtig ist, dass die Auswahl einer solch aufwendigen Technik nicht zu einer Behandlungsverzögerung beitragen sollte. Insbesondere bei schnellwachsenden Tumoren, wie z. B. malignen Gliomen, spielt die Zeit bis zum Behandlungsbeginn eine essenzielle Rolle. Wird diese verzögert, kann dies den potenziellen Vorteil einer Spezialtechnik komplett aufwiegen. Momentan sollten Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis in spezialisierten Zentren vorgestellt werden, da aufgrund der spezifischen Tumoranatomie dieser Tumoren Vorteile einer Partikeltherapie gesichert werden konnten.

Re-Bestrahlung

Mit der hohen Sensitivität der Normalgewebe im Gehirn oder auch im Rückenmark ist immer wieder die Frage nach Re-Bestrahlungen verknüpft. Diese muss im Individualfall geprüft werden; insgesamt jedoch konnte eine Reihe von Arbeiten zeigen, dass mit den Techniken der Hochpräzisionsstrahlentherapie in vielen Fällen eine Wiederbestrahlung möglich ist [24]. Die Voraussetzungen sind ein relevanter zeitlicher Abstand zur Ersttherapie und ein hoher Erfahrungsschatz mit der Definition von Volumina und Normalgewebstoleranzen in Re-Bestrahlungssituationen [6, 8, 28].

Einfache Eckpunkte sind in diesem Zusammenhang nur sehr schwer zu definieren, da Funktionalität des betroffenen Hirnareals, Lokalisation und Ausdehnung des Rezidivs sowie die Spezifika der Vortherapie in einem komplexen Zusammenhang stehen. Bei guter Selektion und besonders unter Verwendung biologisch gewichteter Dosisbegrenzungen (EUD-Parameter) gelingt es auch in großen Serien, Hirnnekrosen in der Re-Bestrahlung fast vollständig zu vermeiden [30].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Radiochemotherapie

Über Jahre waren chemotherapeutische Substanzen bei den Hirntumoren wenig wirksam – erst durch die Kombination eines oralen Alkylanz (Temozolomid) mit der Strahlentherapie im Sinne einer Radiosensibilisierung konnte eine sehr deutliche Verbesserung der Prognose – auch in den nachfolgenden Analysen der sogenannten Stupp-Studie – erreicht werden [35, 36]. Als prädiktiver Marker steht die Methylierungsanalyse des MGMT-Promotors zur Verfügung. Dieser Marker ist gleichzeitig auch von prognostischem Wert [14]. Momentan zeichnet es sich ab, dass auf der Basis des MGMT-Markers und des Alters eine erhebliche Individualisierung der Vorgehensweise bei höhergradigen Gliomen in Bezug auf den Einsatz von Temozolomid und der Therapiesequenz erfolgt [23, 39].

Für andere, experimentell vielversprechende Kombinationen, wie z. B. Strahlentherapie mit Bevacizumab (VEGF-Blocker), konnten trotz einzelner positiver Aspekte in den Studien global noch keine durchschlagenden Resultate dokumentiert werden [1, 11]. Kernproblem beim Einsatz von zielgerichteten Substanzen ist die bislang fehlende Exaktheit beim Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und die resultierenden Schwierigkeiten bei der Übertragung auf den Menschen (wenn das „echte" Target nur bei wenigen Patienten vorliegt, die Studie aber viele Patienten ohne das relevante Target inkludiert, ist es kaum möglich, den Benefit zu belegen). In der Kombination Bevacizumab und Re-Bestrahlung stellt sich an hoch selektionierten Kohorten ein möglicher Benefit dar [8, 28]. Zum einen scheint Bevacizumab die Rate an Nekrosen in diesem speziellen Zusammenhang sehr positiv zu beeinflussen, gleichzeitig legen Kohortenstudien eine gewisse Wirkungsverstärkung in der Kombination dar.

In der Zukunft wird der Fortschritt in der Strahlentherapie im Kern von Verbesserungen der Bildgebung, molekularen Prädiktoren, molekular basierten Stratifizierungen und dem Einsatz zielgerichteter Substanzen alleine oder in Kombination mit der Strahlentherapie dominiert werden.

Essentials

- Die perkutane Radiotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Neuroonkologie. Neben hirneigenen Tumoren kommt die perkutane Strahlentherapie häufig bei Tumoren der Hirnhäute, Hirnnerven und der Hypophyse zum Einsatz.
- Technische Grundvoraussetzung für die Durchführung einer adäquaten Strahlentherapie bei Hirntumoren ist ein moderner Linearbeschleuniger, welcher alle relevanten Optionen der Bildführung bietet (IGRT).
- Bei der Bestrahlungsplanung wird zur Optimierung des Nutzen- und Risikoprofils zunehmend die IMRT/VMAT eingesetzt. Die Protonentherapie kann hier zu einer weiteren Verbesserung des therapeutischen Quotienten führen – sie ist jedoch eine technisch aufwendige Bestrahlungsart, die nur von Strahlentherapeuten mit besonderer Erfahrung in diesem Bereich, idealerweise in einem universitären Umfeld, angeboten werden sollte.

Radiochirurgie und fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie

Prinzip

Zielsetzung des Artikels ist es, die Begrifflichkeiten Radiochirurgie und fraktionierte Stereotaxie zu definieren, die technischen Lösungsansätze und Voraussetzungen zu skizzieren sowie die Anwendungsgebiete kursorisch darzustellen.

Die obengenannten Begriffe weisen mittlerweile erhebliche Unschärfen auf und können nur im Verlauf der historischen Entwicklung sauber verstanden werden. Zu Beginn der Entwicklung steht die Transferleistung, die stereotaktischen Rahmensysteme, welche zur Positionierung in der Neurochirurgie entwickelt wurden, auf die Positionierung in der Strahlentherapie zu übertragen. Mit dem Begriff „Stereotaxie" wird historisch somit die Art der Lokalisation und Positionierung bezeichnet. Verbunden mit dieser Vorgehensweise waren regelhaft hohe Anforderungen an Fixierung und Lagerung,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

um die theoretischen Genauigkeiten auch in die Praxis umsetzen zu können. Mit Einführung hochpräziser Bildführungssysteme werden konventionelle Rahmensysteme kaum mehr genutzt [27]. Die „Stereotaxie“ wird durch Bildüberlagerung/Fusionssysteme quasi abgelöst. Lediglich die Anforderungen an Lagerung und Fixierung bleiben kritisch. Unabhängig von der Art der Zielfindung muss der Aspekt der Fraktionierung gesehen werden.

Eukaryonte Zellsysteme sind überaus empfindlich gegenüber ionisierender Strahlung – je höher die Dosis ist, desto unabdingbarer ist der Untergang des exponierten Gewebes. Unterhalb gewisser Schwellen ist die Zelle oder das Gewebe in der Gesamtheit in der Lage, einen Schaden vollständig oder teilweise zu reparieren. In Situationen, bei denen der Tumor diffus mit dem umgebenden Gewebe verbunden ist, ist somit die einsetzbare Dosis limitiert, der therapeutische Gewinn resultiert lediglich aus dem unterschiedlichen Reparaturverhalten von maligen gegenüber benignen Zellen. In Situationen hingegen, in welchen eine Tumorkonfiguration sehr abgegrenzt ist und idealerweise kugelförmig wächst, kann eine hohe Dosis eingestrahlt werden, wenn es technisch gelingt, den Gradienten zum verdrängten Gewebe steil zu gestalten. Dies ist erstmalig durch die präzise Zielfindung mittels der Stereotaxie und Einsatz multipler Bögen oder vieler Einzelstrahlbündel möglich geworden. Für diese Vorgehensweise hat sich der Begriff „Radiochirurgie“ eingebürgert. Im Kern beschreibt die Radiochirurgie die einmalige ablative Strahlentherapie unter Verwendung von präzisen Zielfindungssystemen. In der Abgrenzung dazu stehen die hypofraktionierte Stereotaxie (Einsatz mehrerer erhöhter Einzeldosen, häufig bei der Lunge eingesetzt oder bei Hirnmetastasen oberhalb der 3 cm Grenze) und die normofraktionierte Stereotaxie.

Bei der Radiochirurgie wird somit die therapeutisch wirksame Strahlendosis in einer Sitzung (Einzelfraktion) in eine Zielstruktur (Tumor) eingestrahlt. Der Tumor wird dadurch biologisch direkt nekrotisiert. Die Strahlendosen bei der Radiochirurgie sind numerisch geringer als sie bei der fraktionierten Therapie benötigt werden – aufgrund der fehlenden Reparatur bei Einzeitbehandlungen aber extrem effektiv. Die für die fraktionierte Strahlentherapie entwickelten Konzepte der Schonung gesunder bzw. sogenannter „langsam reagierender“ Gewebe haben für die Radiochirurgie keine biologische Relevanz.

Aufgrund dieser biologischen Grundlagen ist klar, dass absolut sicher gestellt sein muss, dass die sehr hohe therapeutische Dosis exakt in den Zieltumor eingestrahlt wird. Wie bereits beschrieben, wird die Schonung umgebenden gesunden Gewebes durch einen steilen Dosisgradienten zum Tumor erreicht. Im Kern wird unabhängig von der gewählten technischen Lösung die Strahlung aus zahlreichen Positionen von außerhalb des Körpers in die Zielstruktur eingestrahlt und dort gebündelt. Die erreichbare Dosisverteilung wird lediglich von den Energiespektren der verwendeten Strahlung determiniert.

In Übergangssituationen (z. B. Tumor größer als optimal für eine Einzeitbestrahlung, Tumor sehr eng mit einer Nervenstruktur verbunden, optimaler Funktionserhalt gewünscht) können hypofraktionierte oder normofraktionierte stereotaktische Bestrahlungen durchgeführt werden. Die dann deutlicher in den Vordergrund tretenden biologischen Reparaturprozesse erlauben das Nebenwirkungsrisiko weiter zu minimieren. Hierfür wird der Begriff „stereotaktische Radiotherapie“ (SRT) verwendet.

Entwicklung und Indikationen

Der Schwerpunkt des klinischen Einsatzes der Radiochirurgie oder auch der fraktionierten Stereotaxie umfasst im Kern Hirnmetastasen [16, 33] und abgegrenzte kleine gutartige Raumforderungen der Hirnnerven oder Hirnhäute [3, 4]. Durch die Entwicklung vollintegrierter bildgeführter Radiochirurgie- und Stereotaxiesysteme sind nun auch Behandlungen außerhalb des Gehirns, wie z. B. in der Wirbelsäule, und sogar in bewegten Organen (Lunge, Leber) vergleichsweise einfach möglich (IGRT = image guided radiotherapy). Umschriebene Raumforderungen können in allen Organen radiochirurgisch behandelt werden, wenn sie bestimmte Indikationskriterien erfüllen. Allerdings konnte bislang nur für kleine Lungentumoren (bei funktioneller Inoperabilität) [12] und Leberherde (Metastasen und primäre Leberzelltumoren) [34] in breiten Studien ein echtes Indikationsgebiet nachgewiesen werden. Für andere Bereiche wie Knochenmetastasen macht ein Einsatz radiochirurgischer Verfahren nur in sehr eng definierten Grenzen Sinn (kleine Volumina, Re-Bestrahlung nach bereits erfolgter Ersttherapie), um den biologischen Realitäten dieser Tumoren Rechnung zu tragen (Durch-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

setzung des Knochens ist meist größer als bildgebend dargestellt) und Nebenwirkungen zu vermeiden (in einzelnen Studien werden relativ hohe Osteoradionekroseraten beschrieben) [13].

Von essenzieller Bedeutung ist besonders bei malignen Erkrankungen die Einordnung der Wertigkeit einer lokalen Maßnahme in den Gesamtzusammenhang der Erkrankung. Die Indikationsstellung muss somit im Rahmen eines interdisziplinären, übergeordneten Therapiekonzeptes erfolgen.

Geräte für die Radiochirurgie

Für die Radiochirurgie wurden verschiedene Technologien entwickelt. Diese sind entweder nur für die Radiochirurgie im Kopfbereich einsetzbar (Leksell GammaKnife®) oder neben der Radiochirurgie auch zusätzlich für die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT) verwendbar (adaptierte Linearbeschleuniger oder CyberKnife®). Für die SRT sind unblutige Fixationssysteme Voraussetzung. Die stereotaktischen Bestrahlungstechniken sind mit anderen Techniken der perkutanen Radiotherapie kombinierbar. Durch neue Entwicklungen der Gerätetechnik, insbesondere der bild- oder volumengeführten Radiotherapie (IGRT, VGRT) [38], wird die Abgrenzung stereotaktischer Techniken gegenüber anderen Verfahren der präzisen perkutanen Radiotherapie (z. B. Tomotherapie) zunehmend unschärfer.

Die momentan versatilsten und ausgereiftesten Systeme zur Radiochirurgie und fraktionierten Stereotaxie sind vollintegrierte Systeme, wie sie von den Firmen Varian/Brainlab (Truebeam, Novalis STX) und Elekta/Brainlab (Versa HD mit Exactrac) angeboten werden. Mit diesen Systemen lassen sich neben einfach konformalen Bögen/Beams einfach modulierte und rotationsmodulierte Bestrahlungspläne abstrahlen. Die Tatsache, dass neben verschränkten Röntgenvisualisierungsmöglichkeiten auch ein Cone-Beam integriert ist, erlaubt eine Radiochirurgie und Stereotaxie auch bei schlechtem oder fehlendem Weichteilkontrast, ohne dass Marker eingesetzt werden müssen (insb. Lunge) [32].

Durch hexapodische Tischsysteme kann jede Art von Patientenbewegung/Verlagerung extrem unproblematisch korrigiert werden. Besonders einfach ist mit diesen Systemen eine Differenzialentscheidung zwischen Radiochirurgie, hypofraktionierter und normofraktionierter Stereotaxie zu treffen, da sie allesamt auf der gleichen Plattform abstrahlbar sind. Eine optimale Anpassung an die Notwendigkeiten im individuellen Patienten ist somit reibungslos möglich. Die Einführung der sogenannten Flattening Filter Free Technologie (FFF) erhöht zwar den QM-Aufwand im Sinne der Sicherstellung der dosimetrischen Korrektheit erheblich, verkürzt die Strahlzeiten aber massiv. Lange „table times“ werden dem Patienten somit erspart. Neben den komplett integrierten Lösungen stellen die Produkte GammaKnife und CyberKnife technisch sehr elegante Lösungen, besonders zur Radiochirurgie, dar. Die Geräte sind jedoch in der Einsatzbreite limitiert.

Insgesamt konnte in der Literatur bis heute kein Vorteil für eine der jeweiligen technischen Lösungen dokumentiert werden, im Vordergrund für die Ergebnisqualität stehen Erfahrung des jeweiligen Zentrums und eine korrekte Indikationsstellung.

Essentials

- Die Radiochirurgie beschreibt die einmalige ablative Strahlentherapie unter Verwendung von präzisen Zielfindungssystemen. In der Abgrenzung dazu stehen die hypofraktionierte Stereotaxie (Einsatz mehrerer erhöhter Einzeldosen) und die normofraktionierte Stereotaxie.
- Für die Radiochirurgie wurden verschiedene Technologien entwickelt, insgesamt konnte in der Literatur bis heute jedoch kein klinisch relevanter Vorteil für eine der jeweiligen technischen Lösungen dokumentiert werden.
- Der Schwerpunkt des klinischen Einsatzes der Radiochirurgie oder auch der fraktionierten Stereotaxie umfasst im Kern Hirnmetastasen.

Stereotaktische Brachytherapie

Im Gegensatz zur Radiochirurgie mit dem GammaKnife, dem Linearbeschleuniger oder dem CyberKnife werden bei der stereotaktischen Brachytherapie ein oder mehrere radioaktive Strahler stereotaktisch millimetergenau in ein Tumorvolumen implantiert. Die Dosisapplikation erfolgt protra-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

hiert über mehrere Tage in Form einer niedrigen Dosisleistung (circa 10 cGy pro Stunde). Die Tumorranddosis liegt im Bereich von 50–70 Gy. Das heute am häufigsten gebrauchte Radioisotop ist das ^{125}Iod. ^{125}Iod emittiert energiearme Röntgenstrahlung (25–35 keV) und hat eine lange Halbwertszeit (60 Tage). Das Abstandsquadratgesetz und die Energiearmut der Strahlung erklären den für ^{125}Iod charakteristischen steilen Dosisabfall zur Peripherie hin bei gleichzeitig hoher intratumoraler Dosisapplikation.

Gestützt auf die dreidimensionale Bildinformation der Computertomografie und der Kernspintomografie mit einem stereotaktischen Rahmen als Referenzsystem erfolgen Zugangsplanung, Dosimetrie und exakte Implantation des Strahlers im berechneten Zielpunkt. Die Operation ist minimalinvasiv und wird über kleine Hautinzisionen und kleine Bohrlöcher (Durchmesser 2 mm) durchgeführt. Die stereotaktische Brachytherapie vereinigt die Vorteile der stereotaktischen Präzision mit dem radiobiologischen Vorteil einer protrahierten Dosisapplikation. Sie kann in jeder Lokalisation des Gehirns durchgeführt werden. Ziel der Therapie ist die vollständige Inaktivierung eines genau definierten Tumorvolumens unter maximaler Schonung des gesunden Gehirngewebes.

Das Verfahren ist hervorragend geeignet für die primäre Behandlung umschriebener WHO-Grad-I- und -Grad-II-Gliome und Metastasen, sofern die Läsionen einen Durchmesser von 3,5 cm nicht überschreiten. Das Verfahren eignet sich auch sehr gut für Rezidivsituationen nach bereits durchgeführter Operation und/oder perkutaner Bestrahlung. Das Risiko einer radiogenen Komplikation liegt für diese Tumorgrößen unter 3 %. Langzeitkomplikationen treten in der Regel nicht auf. Größere Tumoren können kombiniert mikrochirurgisch und brachytherapeutisch behandelt werden. Im Falle einer weiteren Tumorprogression nach bereits durchgeführter stereotaktischer Brachytherapie ist eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie möglich. Diese Option ergibt sich aus den günstigen radiobiologischen Eigenschaften des Verfahrens [17–19].

Essentials

- Die stereotaktische Brachytherapie ist eine minimalinvasive, effektive Behandlungsoption, insbesondere für kleine, umschriebene und niedriggradige Gliome. Sie kann in jeder Lokalisation des Gehirns und auch bei Kindern durchgeführt werden.
- Bei größeren, komplex lokalisierten Gliomen kann die Brachytherapie in Kombination mit einer risikoadaptierten mikrochirurgischen Resektion eingesetzt werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Die perkutane Radiotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Neuroonkologie. Neben hirneigenen Tumoren ist sie häufig bei Tumoren der Hirnhäute, Hirnnerven und der Hypophyse im Einsatz. Technische Grundvoraussetzung für die Durchführung einer adäquaten Strahlentherapie bei Hirntumoren ist ein moderner Linearbeschleuniger, welcher alle relevanten Optionen der Bildführung bietet (IGRT). Die Radiochirurgie beschreibt die einmalige ablative Strahlentherapie unter Verwendung von präzisen Zielfindungssystemen. Für die Radiochirurgie wurden verschiedene Technologien entwickelt, insgesamt konnte in der Literatur bis heute jedoch kein klinisch relevanter Vorteil für eine der jeweiligen technischen Lösungen dokumentiert werden. Der Schwerpunkt des klinischen Einsatzes der Radiochirurgie oder auch der fraktionierten Stereotaxie umfasst im Kern Hirnmetastasen. Die stereotaktische Brachytherapie ist ein minimalinvasives und effektives Behandlungsverfahren für ausgewählte Patienten, insbesondere mit kleinen, umschriebenen und komplex lokalisierten Tumoren. Spätfolgen an ZNS-Normalgewebe gilt es zu vermeiden, indem die genannten Hochpräzisionsbestrahlungsverfahren verwendet werden – neben der physikalischen Optimierung kann hier auch die Fraktionierung entsprechend modifiziert werden.

In Zukunft wird der Einsatz radiochirurgischer Verfahren ausgebaut und das Indikationsspektrum weiter verfeinert werden. Moderne Techniken wie IMRT und VMAT werden unter Einsatz entsprechender Bildführungssysteme das Nebenwirkungsrisiko weiter reduzieren, jedoch ist hier noch Forschungsbedarf vorhanden, inwiefern eine verbesserte Konformalität auch zu vergleichbaren klinischen Ergebnissen führen wird.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Chinot OL, Wick W, Mason W et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370: 709–722
2 Combs SE, Ellerbrock M, Haberer T et al (2010) Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. Acta Oncol 49: 1132–1140
3 Combs SE, Engelhard C, Kopp C et al (2015) Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas – pooled results from 3 large German centers. Radiother Oncol 114: 378–383
4 Combs SE, Ganswindt U, Foote RL et al (2012) State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. Radiat Oncol 7: 226
5 Combs SE, Kessel KA, Herfarth K et al (2012) Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. Radiat Oncol 7: 170
6 Combs SE, Thilmann C, Edler L et al (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. J Clin Oncol 23: 8863–8869
7 Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ (2001) Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 1105–1106
8 Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2014) Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. J Neurooncol 117: 337–345
9 Galldiks N, Stoffels G, Filss CP et al (2012) Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. J Nucl Med 53: 1367–1374
10 Gehler B, Paulsen F, Oksuz MO et al (2009) [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. Radiat Oncol 4: 56
11 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370: 699–708
12 Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H et al (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 190: 26–33
13 Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC et al (2014) Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. Radiat Oncol 9: 226
14 Hegi ME, Liu L, Herman JG et al (2008) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. J Clin Oncol 26: 4189–4199
15 Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE (2010) Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: S42–49
16 Kocher M, Wittig A, Piroth MD et al (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 190: 521–532
17 Kreth FW, Faist M, Grau S et al (2006) Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. Cancer 106: 1372–1381
18 Kreth FW, Faist M, Rossner R et al (1997) The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol 43: 253–260
19 Kreth FW, Faist M, Warnke PC et al (1995) Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. J Neurosurg 82: 418–429
20 Kreth FW, Thon N, Simon M et al (2013) Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. Ann Oncol 24: 3117–3123
21 Lawrence YR, Li XA, el Naqa I et al (2010) Radiation dose-volume effects in the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: S20–27
22 Levin VA, Bidaut L, Hou P et al (2011) Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79: 1487–1495
23 Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C et al (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 916–926
24 Mantel F, Flentje M Guckenberger M (2013) Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – a review. Radiat Oncol 8: 7
25 Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK (2010) Guest editor's introduction to QUANTEC: a user's guide. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: S1–2
26 Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: S10–19
27 Minniti G, Scaringi C, Clarke E et al (2011) Frameless linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: analysis of patient repositioning using a mask fixation system and clinical outcomes. Radiat Oncol 6: 158
28 Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2012) Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82: 67–76
29 Niyazi M, Geisler J, Siefert A et al (2011) FET-PET for malignant glioma treatment planning. Radiother Oncol 99: 44–48
30 Niyazi M, Karin I, Sohn M et al (2013) Analysis of equivalent uniform dose (EUD) and conventional radiation treatment parameters after primary and re-irradiation of malignant glioma. Radiat Oncol 8: 287

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

31 Piroth MD, Pinkawa M, Holy R et al (2012) Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study. Strahlenther Onkol 188: 334–339
32 Richter A, Wilbert J, Baier K et al (2010) Feasibility study for markerless tracking of lung tumors in stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78: 618–627
33 Schuttrumpf LH, Niyazi M, Nachbichler SB et al (2014) Prognostic factors for survival and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiation therapy for 1–3 cerebral metastases. Radiat Oncol 9: 105
34 Sterzing F, Brunner TB, Ernst I et al (2014) Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 190: 872–881
35 Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10: 459–466
36 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352: 987–996
37 Walter F, la Fougere C, Belka C et al (2012) Technical Issues of [(18)F]FET-PET Imaging for Radiation Therapy Planning in Malignant Glioma Patients – A Review. Front Oncol 2: 130
38 Wenz F, Belka C, Reiser M et al (2012) Image-guided radiation therapy. Paradigm change in radiation therapy. Radiologe 52: 207–212
39 Wick W, Platten M, Meisner C et al (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 707–715

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Chemotherapie – Grundlagen (inkl. Fertilitätserhalt)

F. Schmidt-Graf

Abstrakt

Chemotherapien werden in der Neuroonkologie häufig in der Behandlung von Tumoren eingesetzt. Hierbei stehen je nach Tumorentität verschiedene Substanzen zur Verfügung. Die Indikation wird nach Histologie, molekularen Markern sowie Situation und Zustand des jeweiligen Patienten gestellt. Bei jeder Substanz müssen mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen beachtet werden. Jüngere Patienten sind je nach Prognose der Tumorerkrankung vor Beginn einer Therapie über mögliche fertilitätserhaltende Maßnahmen zu informieren.

Einleitung

Die Chemotherapie hat in der Neuroonkologie in den letzten Jahren eine erheblich zunehmende Bedeutung gewonnen. Dabei handelt es sich um medikamentöse Therapien, die zytotoxisch und zytostatisch wirken sollen. Neben „klassisch" wirkenden Medikamenten wie dem Alkylanz Temozolomid [15, 16] werden auch neuere Substanzen wie der (in Deutschland für Hirntumoren allerdings bislang nicht zugelassene) VEGF-Antikörper Bevacizumab [7] eingesetzt. Die in der Neuroonkologie eingesetzten Chemotherapien werden oral, intravenös oder intrathekal verabreicht. Die intraarterielle Chemotherapie hat sich bei Hirntumoren nicht bewährt [4]. Hochdosischemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation werden bei Lymphomen sowie kindlichen Tumoren eingesetzt.

Die Indikation für die Chemotherapie wird jeweils nach Histologie, molekularen Markern, Alter des Patienten, Karnofsky-Index und Wunsch des Patienten gestellt. Der Einsatz erfolgt v. a. bei Lymphomen, Glioblastomen, embryonalen Tumoren wie Medulloblastomen, Germinomen, teilweise bzw. zunehmend bei niedergradigen und anaplastischen Gliomen (siehe spezieller Teil). Die Dosis wird meist über Körperoberfläche oder Gewicht errechnet, dies hängt jeweils von der eingesetzten Substanz ab. Neben der histologischen Einteilung der Tumoren sollen molekulare Marker wie MGMT-Methylierung [8], IDH-Mutation, 1p19q-Deletion helfen (zumal in die neue WHO-Klassifikation 2016 neben histologischen Merkmalen auch molekulare Marker eingehen), jedem Patienten individuell die Therapie mit dem größtmöglichen Nutzen zur Verfügung zu stellen und (Chemo-)Therapien ohne Nutzen zu unterlassen (siehe Kapitel zur Klassifikation von ZNS-Tumoren und spezieller Teil).

Blut-Hirn-Schranke

Die Wirkung einer Chemotherapie hängt davon ab, welche Medikamentenspiegel im Tumor erreicht werden können und inwieweit eine Resistenz der Tumorzellen gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff besteht. Ein wesentliches pharmakokinetisches Hindernis bei der Chemotherapie von neuroonkologischen Tumoren stellt die Blut-Hirn-Schranke dar, auch wenn diese zumindest bei kontrastmittelaufnehmenden Tumoren partiell durchlässig ist. Das morphologische Korrelat der Blut-Hirn-Schranke sind die tight junctions zwischen den Kapillarendothelien des Gehirns, die Epithelzellen des Plexus choroideus stellen eine ähnliche Barriere zwischen Blut und Liquor in den Ventrikeln dar. Zusätzlich bestehen pharmakologische Hindernisse durch endotheliale Substanzpumpen, die die intrazelluläre Anreicherung von Chemotherapeutika verhindern [3].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Häufig verwendete Substanzen [1, 5, 7, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21].

Medikament/ Substanz	Dosis	Wirkmechanismus	Häufige Nebenwirkungen	Nadir	Tumor
BCNU (Carmustin)	150–200 mg/m^2 x 6–8 Wochen	Alkylanz	Myelosuppression, Übelkeit, Lungenfibrose	d30–42	Gliom, Lymphom
Bevacizumab	10 mg/kg	VEGF-Antikörper	Hypertonie, Proteinurie, Blutungen, thrombembolische Ereignisse, Darmperforation	-	Gliom
Carboplatin	unterschiedlich	DNA-Vernetzungen	Myelosuppression, Nephrotoxizität, Übelkeit, PNP	d7–14	Germinom, Lymphom
CCNU (Lomustin)	90–110 mg/m^2 x 6–8 Wochen	Alkylanz	Myelosuppression, Übelkeit, Lungenfibrose	d30–42	Gliom, Medulloblastom
Cytarabin (AraC)	unterschiedlich	Antimetabolit, Nukleosid-Analogon	Myelosuppression, ZNS-Toxizität, Übelkeit, Meningitis/ Arachnoiditis	d12–24	Lymphom, Meningeosis carcinomatosa
Etoposid (VP16)	unterschiedlich	Topoisomerase-II-Inhibitor	Myelosuppression, Diarrhö, Allergien, PNP	d7–14	Germinom, Lymphom
Methotrexat	unterschiedlich	Antimetabolit, Folsäure-Antagonist	Myelosuppression, ZNS-Toxizität	d5–13	Lymphom, Meningeosis carcinomatosa
Procarbazin	100 mg/d, d8–d21 (PCV-Protokoll)	Alkylanz	Myelosuppression, Übelkeit, Allergie	d21–28	Gliom, Lymphom
Rituximab	unterschiedlich, z. B. 375 mg/m^2, d1	Monoklonaler B-Zell-Antikörper (anti-CD20-AK)	Infektionen, Allergien, Hautreaktionen, Angiödem	-	Lymphom
Temozolomid	75 mg/m^2/d bzw. 150–200 mg/m^2/d, d1–d5 x 4 Wochen; unterschiedliche dosisintensivierte Schemata	Alkylanz	Myelosuppression, Übelkeit	d21–28	Gliom, Lymphom
Thiotepa	unterschiedlich	Alkylanz	Myelosuppression	d10–14	Meningeosis carcinomatosa, Lymphom
Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg) (PCV-Protokoll)	Spindelgift	PNP	-	Gliom, Medulloblastom

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Grundsätzlich können aufgrund der geschilderten Hindernisse lipophile, unpolare Medikamente besser als hydrophile, polare Substanzen ins Gewebe eindringen [10]. Eine Verbesserung der Chemosensitivität konnte jedoch auch nicht durch Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke öffnen, erreicht werden [13].

Essentials

- Die Blut-Hirn-Schranke stellt ein wesentliches Hindernis bei der medikamentösen Behandlung neuroonkologischer Tumorerkrankungen dar.

Substanzen

Häufig verwendete Substanzen in der Neuroonkologie werden in Tabelle 1 beschrieben.

Nebenwirkungen

Die heutzutage verwendeten Chemotherapien sind zum größten Teil relativ gut verträglich. Viele Therapien sind ambulant und teilweise ohne wesentliche Einschränkungen durchführbar. Die häufigsten Nebenwirkungen bestehen aus Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Müdigkeit/Erschöpfung und Allergien. Auf Unverträglichkeiten sollte jeweils schnell und suffizient reagiert werden, um die Lebensqualität und den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Bei nahezu allen Substanzen sind wöchentliche Labor-, insbesondere Blutbildkontrollen, und alle vier Wochen eine Kontrolle von Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerten, Gerinnung und Elektrolyten notwendig. Auf relevante Myelosuppression sollte rechtzeitig reagiert und für den Wiederbeginn einer Chemotherapie ein entsprechender Anstieg des Blutbildes über vorgegebene Grenzwerte abgewartet werden. Bei Leukozyten < 1 500/µl oder Thrombozyten < 50 000/µl sollte alle 2–3 Tage und bei Leukozyten < 1 000/µl oder Thrombozyten < 20 000/µl täglich kontrolliert werden. Bei neutrophilen Granulozyten < 500/µl bzw. deutlichem Leukozytenabfall mit Fieber > 38 °C sollte eine Antibiose und ggf. G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) gegeben werden. Bei Lymphopenie < 200/µl über 5–7 Tage oder bei begleitender Steroidmedikation wird zur Vermeidung einer Pneumozystis-Infektion eine prophylaktische Gabe von Cotrimoxazol 1-0-1 einmal wöchentlich empfohlen. Bei Thrombozyten < 10 000/µl oder Blutungszeichen bei Thrombopenie sollten 1–2 Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden.

Eine Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen ist meist Standard und mit Gabe eines 5-HT_3-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron) einfach und sinnvoll durchführbar. Alternativ oder in Kombination aber auch bei Obstipation kann der Dopaminrezeptorantagonist Metoclopramid gegeben werden.

Essentials

- Nebenwirkungen treten selten bzw. meist in geringer Ausprägung auf. Fast immer sind Nebenwirkungen gut zu behandeln.

Interaktionen

Bei Beginn einer Chemotherapie muss stets auf eventuelle Interaktionen mit anderen Medikamenten geachtet werden. Häufig erhalten Patienten gleichzeitig Dexamethason zur antiödematösen Behandlung. Dann sollte aufgrund der Immunsuppression während einer Chemotherapie eine Pneumozystis-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (einmal wöchentlich 1-0-1) oder Pentamidin-Inhalation erfolgen. Auch können Steroide direkt mit der Wirkung von Zytostatika interferieren und möglicherweise die Wirksamkeit reduzieren, sodass stets die Steroiddosis, soweit möglich, reduziert bzw. der Einsatz kritisch hinterfragt werden sollte.

Sämtliche Medikamente, die den Leberstoffwechsel (insbesondere Cytochrom P450) beeinflussen, sollten beachtet und kritisch überprüft werden, da viele Chemotherapeutika über die Leber verstoffwechselt werden und es insofern zu Interaktionen kommen kann [10].

Eine besondere Rolle spielen bei neuroonkologischen Patienten Antiepileptika, da diese häufig benötigt werden. Auch hier sind multiple Interaktionen, insbesondere mit dem Leberstoffwechsel und Cytochrom P450 zu beachten [10]. Dies sind v. a. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Phenobarbital. Valproinsäure inhibiert den Leberstoffwechsel nur wenig und kann insofern meist bedenkenlos eingesetzt werden, es wird jedoch an vielen Zentren perioperativ vermieden, da eine erhöhte Blutungsgefahr diskutiert wird. Positiv zeigte sich in der EORTC-26981-Studie die Einnahme von Valproinsäure bei Glioblastompatienten mit kombinierter Radiochemotherapie in einer signifikant verlängerten Überlebenszeit [20], was bislang noch nicht in weiteren Studien bestätigt wurde. Unkompliziert bei gleichzeitiger Chemotherapie ist der antiepileptische Einsatz von Levetiracetam, Lamotrigin und Pregabalin.

Eine Antikoagulation, die meist aufgrund von Vorhofflimmern oder bei neuroonkologischen Patienten nicht selten aufgrund von tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien notwendig ist, stellt keine grundsätzliche Kontraindikation für eine Chemotherapie dar [2]. Diese Patienten sollten jedoch besonders bei Entwicklung einer Myelosuppression mit Thrombopenie und damit erhöhter Blutungsneigung beobachtet werden. Ebenso stellt eine Antikoagulation bei Einsatz von Bevacizumab mit potenzieller Nebenwirkung eines erhöhten Blutungsrisikos keine absolute Kontraindikation dar, doch sollten auch diese Patienten vermehrte Beachtung bzgl. des Blutungsrisikos erhalten [14].

Essentials

- Interaktionen mit anderen Medikamenten sind stets zu beachten und ggf. die Medikationen entsprechend anzupassen.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Nicht selten sind junge Patientinnen und Patienten, bei denen ein Kinderwunsch besteht oder in Zukunft möglicherweise bestehen wird, von neuroonkologischen Erkrankungen betroffen. Eine Chemo- und/oder Strahlentherapie führt in 10–50 % zu einer dauerhaften Schädigung der Eierstock- bzw. Hodenfunktion. Insofern sollte frühzeitig bei entsprechenden Patienten bei Diagnosestellung und vor Einleitung weiterer Chemo- oder Strahlentherapien über möglichen Kinderwunsch und fertilitätserhaltende Maßnahmen diskutiert werden [9, 18]. Der Beginn einer unmittelbar notwendigen Therapie sollte durch solche Maßnahmen jedoch nicht relevant verschoben werden. Beratungen sollten interdisziplinär erfolgen, Kontaktadressen können über die jeweiligen neuroonkologischen Ambulanzen bzw. im deutschsprachigen Raum über FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.de) erfragt werden.

Von den jeweiligen Fachdisziplinen sollte eine Beratung bzgl. Chancen und Risiken einer angestrebten Schwangerschaft, Beurteilung der Eierstock- oder Hodenfunktion und Fertilität erfolgen. Außerdem sollte die Prognose der vorliegenden Tumorerkrankung natürlich nicht außer Acht gelassen werden.

Für Frauen stehen verschiedene Verfahren je nach Situation zur Verfügung: künstliche Befruchtung (IVF, ICSI), Einfrieren von Oozyten oder Embryonen, Einfrieren von Ovarialgewebe oder medikamentöser Schutz der Ovarien [6, 9].

Bei Männern sind das Einfrieren von Spermien und das Einfrieren von Hodengewebe zu diskutieren [6, 18].

Künstliche Befruchtung (In-vitro-Fertilisation, IVF): Nach einer hormonellen Stimulationsbehandlung können Eizellen entnommen und eingefroren werden (Kryokonservierung, Vitrifikation). Falls keine Partnerschaft besteht, können die reifen Eizellen unbefruchtet eingefroren werden. Bei bestehender Partnerschaft kann jeweils ein Spermium injiziert (intracytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI) und die befruchteten Eizellen (Embryonen) eingefroren werden. Dies ist jedoch nur möglich, wenn die Therapie um einige Wochen (zwei bis vier) zur Durchführung der Kryokonservierung aufgeschoben werden kann.

Einfrieren von Ovarialgewebe: Vor Beginn einer potenziell schädlichen Therapie kann kurzfristig endoskopisch Ovarialgewebe entfernt und eingefroren werden. Dieses Gewebe kann später retransplantiert werden, um eine spontane Schwangerschaft oder künstliche Befruchtung zu ermöglichen.

Medikamentöser Schutz der Ovarien: Durch medikamentöse Behandlung mit GnRH(Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga können die Ovarien in eine Art Ruhephase versetzt und die Schädigung durch eine Chemotherapie reduziert werden.

Einfrieren von Spermien: Vor dem Beginn einer Chemotherapie können Spermien durch Ejakulation gewonnen und mit sehr guter Erfolgsrate kryokonserviert werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Einfrieren von Hodengewebe: In seltenen Fällen können keine oder nicht genug Spermien über eine Ejakulation gewonnen werden. Dann besteht die Möglichkeit, Hodengewebe zu kryokonservieren. Bei späterem Bedarf ist eine Hormonstimulation der Partnerin und künstliche Befruchtung der Eizellen (ICSI) notwendig.

Essentials

- Über fertilitätserhaltende Maßnahmen sollte bei jungen Patienten rechtzeitig vor einer Chemotherapie informiert werden. Verschiedenste Maßnahmen stehen zur Verfügung.

Zusammenfassung und Ausblick

Bei Patienten mit neuroonkologischen Erkrankungen sollte die mögliche Indikation einer Chemotherapie stets bedacht werden. Verschiedene Substanzen stehen je nach Tumorentität und Situation zur Verfügung, zum Teil mit der Aussicht auf eine erhebliche Verbesserung der Prognose. Die meisten Substanzen sind gut verträglich und einfach zu verabreichen. Für jüngere Patienten mit eventuellem Kinderwunsch in der Zukunft stehen multiple fertilitätserhaltende Maßnahmen vor einer Therapie zur Verfügung.

Viele klinische Studien haben die zunehmende Bedeutung von Chemotherapien in der Neuroonkologie untermauert und unterstützt. Dies betrifft sowohl „klassische“ Chemotherapien als auch neue Substanzen. Weitere Substanzen werden getestet und bieten hoffentlich in den nächsten Jahren zusätzliche Perspektiven, ebenso Kombinationsbehandlungen verschiedener Substanzen als auch Kombinationen mit Radiotherapie oder die Entwicklung neuer Therapieformen, wie z. B. Immuntherapien. Molekulare Marker sollen helfen, individualisierte Therapien für Patienten festzulegen und unterschiedliche Prognosen zu erkennen.

Literatur

1 Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al (2006) 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 24(18): 2707–2714

2 Carrier M, Cameron C, Delluc A et al (2014) Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 134(6): 1214–1219

3 Deeken JF, Loscher W (2007) The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. Clin Cancer Res 13(6): 1663–1674

4 Doolittle ND, Miner ME, Hall WA et al (2000) Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. Cancer 88(3): 637–647

5 Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 374(9700): 1512–1520

6 FertiPROTEKT: www.fertiprotekt.de

7 Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 27(28): 4733–4740

8 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352(10): 997–1003

9 Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP et al (2015) Infertility in reproductive-age female cancer survivors. Cancer 121(10): 1532–1539

10 Motl S, Zhuang Y, Waters CM et al (2006) Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. Clin Pharmacokinet 45(9): 871–903

11 Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J et al (2013) Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. Neuro Oncol 15(7): 930–935

12 Perry JR, Bélanger K, Mason WP et al (2010) Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol 28(12): 2051–2057

13 Prados MD, Schold SC JR SC, Fine HA et al (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combination with carboplatin administered intravenously for the treatment of recurrent malignant glioma. Neuro Oncol 5(2): 96–103

14 Simonetti G, Trevisan E, Silvani A et al (2014) Safety of bevacizumab in patients with malignant gliomas: a systematic review. Neurol Sci 35(1): 83–89

15 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352(10): 987–996

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

16 Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10(5): 459–466
17 Thiel E, Korfel A, Martus P et al (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 11(11): 1036–1047
18 Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL (2014) Fertility preservation in men with cancer. Lancet 384(9950): 1295–1301
19 Walker MD, Green SB, Byar DP et al (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 303(23): 1323–1329
20 Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al (2011) Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. Neurology 77(12): 1156–1164
21 Wick A, Felsberg J, Steinbach JP et al (2007) Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol 25(22): 3357–3361

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Antikonvulsive Therapie

E. Hartl, M. Mühlau, S. Noachtar

Abstrakt

Hirntumoren sind sehr häufig mit epileptischen Anfällen assoziiert. Die höchste Inzidenz ist für niedriggradige Gangliogliome beschrieben. Neben der primären Tumorbehandlung mittels Resektion, Chemotherapie oder Radiatio stellen die medikamentöse Behandlung und die Neurostimulation die Hauptsäulen der antikonvulsiven Therapie dar. Als Antikonvulsiva der ersten Wahl werden Levetiracetam, Lamotrigin und Valproat eingesetzt. Eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva ist nicht sinnvoll.

Einleitung

Epileptische Anfälle treten bei über 35 % der Patienten mit hirneigenen Tumoren auf. In 30–50 % stellen sie das klinische Erstsymptom dar [1–3]. Bei 10–30 % der Patienten erscheinen die Anfälle erst im späteren Krankheitsverlauf. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten epileptischer Anfälle ist abhängig von der Tumorentität, -histologie und -lokalisation. Höchste Prävalenzzahlen sind für die niedriggradigen Gliome, allen voran Gangliogliome, beschrieben. Seltener treten epileptische Anfälle bei Tumoren höherer Malignität auf [2, 4–6]. Zudem sind Gangliogliome häufig (40–80 %) mit fokalen Dysplasien assoziiert, welche ein hohes epileptogenes Potenzial aufweisen [7–11]. Supratentoriell gelegene Tumoren gehen wesentlich öfter (22–68 %) mit epileptischen Anfällen einher als infratentoriell gelegene Tumoren (6 %) [12]. Besonders epileptogen sind Tumoren der mesial temporalen und der zentralen Region [2, 13].

Neben der intrinsischen Epileptogenität der Tumoren können auch das peritumorale Ödem oder ein erhöhter Hirndruck zum Auftreten epileptischer Anfälle beitragen. Weitere fördernde Faktoren für die Entstehung von Anfällen sind die Progredienz des Tumors, eine Veränderung der Pharmakokinetik durch die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten (z. B. Abfall der Serumkonzentration von Antiepileptika durch Enzyminduktion durch Chemotherapeutika) oder das abrupte Absetzen mancher Antiepileptika. Unbehandelt erhöhen epileptische Anfälle die Morbidität und stellen eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar.

Bei der Behandlung tumorassoziierter Epilepsie richtet sich die Therapiestrategie in erster Linie nach der Malignität des Tumors. So steht bei einer rasch progressiven Neoplasie die Tumorbehandlung (z. B. Operation, Chemotherapie, Radiotherapie) im Vordergrund, wohingegen bei niedriggradigen Tumoren die Anfallskontrolle bzw. -freiheit das Hauptziel darstellen [2, 4, 14].

Epilepsiechirurgische Behandlung

Die vollständige Tumorresektion einschließlich der epileptogenen Zone stellt die effektivste antikonvulsive Therapie dar. So können bei einer vollständigen Läsionektomie bis zu 90 % der Patienten anfallsfrei werden [15–18]. Eine kurze Krankheitsdauer und ausschließlich fokale Anfälle sind mit einem besseren Outcome assoziiert. Entscheidend ist, mögliche duale Pathologien wie begleitende fokale kortikale Dysplasien aufzudecken, da die epileptischen Anfälle häufig ihren Anfallsursprung im Bereich der Begleitpathologie und nicht im

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumor selbst haben [19]. Bildgebend sind Dysplasien häufig schwer zu identifizieren und in ihrer vollen Ausdehnung nicht zu erfassen [20–22]. Das Resektionsausmaß sollte deshalb nicht allein auf Grundlage der neuroradiologischen Befunde festgelegt, sondern präoperativ interdisziplinär auch vor dem Hintergrund der klinischen, neuropsychologischen, neurophysiologischen und nuklearmedi-

Tabelle 1. Pharmakologische Charakteristika und Interaktionen von Antikonvulsiva.

Substanz	Indikation	Handelsname	Tagesdosis Erwachsene (mg)	Tagesdosis Kinder (mg/kg)	Plasmakonzentration (µg/ml)
Carbamazepin (CBZ)	fokal	Tegretal® Timonil® CBZ-Generika	400–2 000	20–25	3–12
Eslicarbazepin (ESL) Nur Add On	fokal	Zebinix®	400–2 400		nicht relevant
Gabapentin (GBP)	fokal	Neurontin® GBP-Generika	1 200–3 600	10–60	nicht relevant
Lacosamid (LCM)	fokal	Vimpat®	200–400		nicht relevant
Lamotrigin (LTG)	fokal/ generalisiert	Lamictal® LTG-Generika	Mono 200–400 + Enzyminduktion 400–800 + Valproat 100–200	1–15 + VPA 1–5	2–14
Levetiracetam (LEV)	fokal/ generalisiert	Keppra® LEV-Generika	1 000–4 000	20–40(–60)	nicht relevant
Oxcarbazepin (OXC)	fokal	Trileptal® Timox® Apydan® extent OXC-Generika	900–3 600	25–35	7,5–20

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zinischen Untersuchungsbefunde diskutiert werden. Präoperativ kann eine invasive Untersuchung im Epilepsiemonitoring sinnvoll sein, um die Anfallsursprungszone zu lokalisieren und von eloquentem Kortex (Sprache, Motorik) abzugrenzen. Hierfür kommen stereotaktisch implantierte Tiefen- oder subdurale Elektroden zum Einsatz [23–26].

Verteilung auf Tagesdosen	Aufdosierung (Erwachsene)	Enzyminduktion	Nebenwirkungen	Auswirkung auf Serumkonzentration anderer Antikonvulsiva
2 retard (3–4 unret.)	Beginn: 200 mg ret./Tag, dann alle 3–5 Tage um 200 mg ret. erhöhen	ja	Exantheme, Leukozytopenie, Müdigkeit, Schwindel, Sehstörungen, Reizleitungs- und Herzrhythmusstörungen, Hyponatriämie, Immunglobulinmangel, Kopfschmerzen, Obstipation, Haarausfall, Übelkeit, teratogen: Neuralrohrdefekte	Phenytoin ↓ Valproinsäure ↓ Lamotrigin ↓ Topiramat ↓
1	Beginn: 1 x 400 mg/Tag zur Nacht nach 2 Wochen: 1 x 800 mg/Tag zur Nacht	nein	Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, abnorme Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Doppeltsehen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag, Hyponatriämie	keine
3–4	Beginn: 300 mg/Tag, dann alle 1–3 Tage um 300 mg erhöhen	nein	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie	keine
2	Beginn: 100 mg/Tag, nach einer Woche 200 mg/Tag	nein	Schwindel, Koordinationsstörungen, Nystagmus, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Müdigkeit	keine
2–3	Beginn 25 mg/Tag, alle 2 Wochen um 25 mg ↑ bis 100 mg/Tag, dann um 50 mg alle 2 Wochen ↑ + VPA 12,5 mg/Tag, alle 2 Wochen um 12,5 mg ↑ + Enzymindukt. 50 mg alle 2 Wochen ↑	nein	toxisch-allerg. Haut- und Schleimhautreaktionen (Lyell-Syndrom), abhängig von Aufdosierungsgeschwindigkeit, Sehstörung, Müdigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, bei „Kombipille“ LTG bis zu 50 % ↑, bei Minipille keine sichere Kontrazeption	Carbamazepin ↑ Valproinsäure ↑
2	Beginn: 500 mg/Tag, alle 1–2 Tage um 500 mg erhöhen	nein	Müdigkeit (v. a. zu Beginn), Schwächegefühl, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Depression, „Nervosität“, Aggressivität	keine
2–3 unret. 2 retard	Beginn: 300 mg/Tag, dann pro Tag um 300 mg erhöhen, wenn schon enzyminduziert, sonst 300 mg/Woche erhöhen	schwach	ähnlich CBZ, jedoch seltener und weniger ausgeprägt, Kreuzallergie CBZ → OXC circa 25 %, cave Hyponatriämie	Phenobarbital ↑ Phenytoin ↑

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Pharmakologische Charakteristika und Interaktionen von Antikonvulsiva. *(Fortsetzung)*

Substanz	Indikation	Handelsname	Tagesdosis Erwachsene (mg)	Tagesdosis Kinder (mg/kg)	Plasmakonzentration (µg/ml)
Phenytoin (PHT)	fokal/ generalisiert	Zentropil® PHT-Generika	200–500	5–7	5–25
Phenobarbital (PB)	fokal/ generalisiert	Luminaletten® Luminal®	100–200	4–6	10–40
Pregabalin (PGB) Nur Add On	fokal	Lyrica®	150–600		nicht relevant
Topiramat (TPM)	fokal/ generalisiert	Topamax®	50–100 + Enzymindukt. 200–400 (–1 000)	3–9	nicht relevant
Valproinsäure (VPA)	fokal/ generalisiert	Orfiril® long Ergenyl® VPA-Generika	900–3 000	20–30	30–120
Vigabatrin (VGB) Nur Add On	fokal	Sabril®	1000–3 000	50–100	nicht relevant
Zonisamid (ZNS)	fokal	Zonegran®	300–600	4–12	nicht relevant

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Verteilung auf Tagesdosen	Aufdosierung (Erwachsene)	Enzyminduktion	Nebenwirkungen	Auswirkung auf Serumkonzentration anderer Antikonvulsiva
1–3	oral: 3 x 200 mg/Tag für 3 Tage, dann 2 x 150 mg/Tag i. v.: Bolus 250 mg (max. 50 mg/min) dann bei Status GTKA bis Status sistiert (insgesamt 1,2–1,5 g)	ja	AV-Block, sinuatrialer Block, Osteopathie, Blutungsneigung, Anämie, Hyperdyskinesien, zerebelläre Dauerschäden, Gingivahyperplasie (~ 50 %), Hypertrichose, Chloasma, Hirsutismus, Enzephalopathie, Lymphadenopathie, Ig-Mangel, Hyperglykämie	Carbamazepin ↓ Valproat ↓ Lamotrigin ↓ Phenobarbital ↑ Topiramat ↓
1–2	Beginn: 50–100 mg/Tag, dann um 50 mg/Woche erhöhen	ja	Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Osteopathie, erhöhte Blutungsneigung, depress. Syndrom, Erregbarkeitssteig., Dysphorie, Fibromatosen, Obstipation, Harnverhalt, Appetit, Gewicht ↓, Hypertension	Valproat ↓ Carbamazepin ↓ Lamotrigin ↓ Topiramat ↓
2	Beginn: 2 x 75 mg, dann um 2 x 75 mg/Woche erhöhen	nein	Benommenheit, Stimmungsschwankungen, verminderte Libido, Konzentrationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Diplopie, Koordinationsstörungen, Schwindel, Obstipation, Gewichtszunahme (häufig), Anorexie (selten)	keine
2	Beginn: 2 x 25 mg/Tag, dann um 25 mg/Woche erhöhen	schwach	Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust (exzessiv), Nierensteine, Denk- und Sprachstörungen, Psychosen, ab Dosen > 200 mg/Tag Wirkung der „Pille“ reduziert	Phenytoin ↑
1–2 retard 3–4 unret.	Beginn: 300 mg/Tag, dann alle 3–5 Tage um 300 mg erhöhen	nein Enzyminhibierung	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, fragl. Gerinnungsstörung, Hepatopathie, Ödeme, Tremor, Enzephalopathie, Haarausfall, terat.: Neuralrohrdysplasie, Radiusaplasie	Phenobarbital ↓ Lamotrigin ↑ Carbamazepin ↓
2	Beginn: 500 mg/Tag, dann um 500 mg/Woche erhöhen	nein	irreversible Gesichtsfeldeinschränkungen (~30 %), Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Diplopie, Provokation myoklonischer und GTK Anfälle, psychotische Syndrome	Phenytoin ↓
2	Beginn: 2 x 25 mg/Tag 2. Woche 2 x 50 mg/Tag 3. Woche 2 x 100 mg/Tag 4. Woche 2 x 150 mg/Tag 5. Woche 2 x 200 mg/Tag 6. Woche 2 x 250 mg/Tag	nein	Cave: Kombination mit TPM Gefahr Nierensteine, Anorexie, Agitiertheit, Reizbarkeit, Depression, Verwirrtheit, Ataxie, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Diplopie, Überempfindlichkeit, Sprachstörungen, Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Fieber	keine

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Medikamentöse antikonvulsive Therapie

Indikation einer antikonvulsiven Therapie

Angesichts der hohen Inzidenz von epileptischen Anfällen bei Hirntumoren erscheint eine prophylaktische Antikonvulsivagabe zwar naheliegend, der Nutzen einer prophylaktischen Gabe konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden [27–31]. Daher ist eine antikonvulsive Therapie bei Patienten mit Hirntumor erst nach einem stattgehabten epileptischen Anfall indiziert.

Substanzwahl

Die Substanzwahl erfolgt nach klinischer Situation (Begleiterkrankungen, Komedikation), dem Nebenwirkungsprofil und der Dringlichkeit einer effizienten Therapie. Manche Substanzen bieten einen effektiven Schutz bereits mit der Erhaltungsdosis zu Behandlungsbeginn (z. B. Benzodiazepine, Levetiracetam), während andere wegen des Nebenwirkungsprofils wochenlanges Aufdosieren erfordern (z. B. Lamotrigin, Carbamazepin).

Akute Behandlung

Bei initial bereits häufigen Anfällen oder Status epilepticus (25 % der Patienten mit primärem Hirntumor) muss ein rascher Anfallsschutz angestrebt werden [32]. Hierfür werden initial Benzodiazepine eingesetzt, beispielsweise Lorazepam i. v./s. l., Diazepam i. v./rektal, Clonazepam i. v. oder Midazolam intranasal/bukkal. Benzodiazepine erfordern keine Aufsättigung und die Behandlung kann mit der Erhaltungsdosis begonnen werden. Diese Substanzen eignen sich in der Regel zur kurzzeitigen, maximal mehrwöchigen Behandlung bis zur Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum, da häufig Wirkungsverluste und Nebenwirkungen in Form von Sedierung auftreten. Benzodiazepine müssen im Verlauf (nach mehreren Tagen) stufenweise ausgeschlichen werden, da es sonst zu Entzugssymptomen kommen kann.

Ist die Benzodiazepingabe in der Akutsituation nicht ausreichend, wird Levetiracetam oder Valproat bzw. eine Aufsättigung mit Phenytoin unter Monitorüberwachung begonnen. Lacosamid und Phenobarbital stellen weitere Optionen dar, wobei Phenobarbital auch mit einer Ladungsdosis initiiert werden muss. Dabei erfordert die nichtlineare Kinetik von Phenytoin und Phenobarbital im oberen therapeutischen Bereich spezielle Umsicht. Die Dosen liegen u. U. wesentlich höher, wenn zusätzlich Enzyminduktoren eingenommen werden. Bei therapierefraktärem Status epilepticus wird unter Intensivüberwachung und kontrollierter Beatmung eine Propofol-, Midazolam- oder Thiopental-Narkose eingeleitet.

Chronische Behandlung

Tumorinduzierte Epilepsien sind fokale Epilepsien. Für eine langfristige Behandlung stehen in erster Linie Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat, Zonisamid, Phenytoin und Gabapentin als Monotherapeutika zur Verfügung. Carbamazepin und Valproat sind ebenfalls Mittel der ersten Wahl, können jedoch zu Interaktionen (selten bei Valproat) mit Chemotherapeutika führen. Wenn eine Monotherapie dieser Mittel keine zufriedenstellende Anfallssituation bewirkt, sollte nach schrittweiser Umstellung eine Monotherapie mit einem anderen Mittel der ersten Wahl eingeleitet werden. Die Umstellung erfolgt, indem zunächst die 2. Substanz unter Weiterführung der 1. Substanz in verträglicher Dosis aufdosiert wird. Bei Erfolg kann die 1. Substanz schrittweise ausgeschlichen werden, was allerdings das Risiko von Anfallsrezidiven birgt.

Bei unzureichender Effektivität einer Monotherapie wird man eine Kombinationsbehandlung aus zwei Antikonvulsiva der ersten Wahl beginnen oder als Add-on-Therapie auf Substanzen wie Eslicarbazepin oder Pregabalin ausweichen (siehe Tabelle 1) [33, 34]. Lediglich für die Kombination von Valproat mit Levetiracetam oder Lamotrigin wird ein synergistischer Effekt vermutet, wobei Valproat zudem auch einen progressionshemmenden Effekt auf glio-neuronale Tumoren zu haben scheint [2, 35, 36]. In niedrigen Dosen (< 150 mg/Tag) kann auch das stark enzyminduzierende Phenobarbital als Zweitlinienmedikation eingesetzt werden.

Enzyminduktion, -inhibierung

Enzyminduzierende Antiepileptika können zu insuffizienten Spiegeln von begleitenden Chemotherapeutika führen [37]. Keine oder nur eine geringe Enzyminduktion weisen folgende Antikon-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

vulsiva auf: Oxcarbazepin, Valproat, Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam, Lacosamid, Zonisamid, Gabapentin und Pregabalin. Valproat weist eine Enzyminhibierung auf, was zu einer Erhöhung begleitender Chemotherapeutika und deren toxischer Effekte führen kann.

Andererseits können Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Vincristin oder Cisplatin durch Induktion von Cytochrom P450 auch die Blutspiegel von Antiepileptika erniedrigen und somit zu einem Wirkungsverlust beitragen. Engmaschiges Monitoring ist bei diesen Patienten notwendig [38, 39]. Für Phenytoin und Phenobarbital ist ferner eine Verkürzung der Halbwertszeit und somit der Wirkungsdauer von Dexamethason und Prednisolon beschrieben. Unter Dexamethason wiederum kann es zu erhöhten oder erniedrigten Phenytoinserumspiegeln kommen – Ersteres bedingt durch eine Kompetition um Proteinbindungsstellen und Letzteres als Folge eines veränderten Leberstoffwechsels. Phenytoinspiegelkontrollen sollten bei diesen Patienten regelmäßig durchgeführt werden, v. a. bei Absetzen von Dexamethason, da es hierbei zu einem Anstieg mit toxischen Phenytoinblutspiegeln kommen kann [40].

Dosierung

Die Dosisfindung für eine langfristige Behandlung, siehe auch Tabelle 1, erfolgt individuell nach Wirksamkeit im Hinblick auf die Anfallssituation und Verträglichkeit. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einen wird ein maximaler Anfallsschutz erreicht durch Aufdosierung bis in den subtoxischen Bereich, wobei dann auf die zuletzt verträgliche Dosis reduziert wird (maximale Wirkdosis). Eine andere Strategie besteht in schrittweiser Aufdosierung bis zu Tagesdosen im unteren therapeutischen Bereich, welche bei jedem erneuten Anfall erhöht wird (minimale Wirkdosis).

Sofern keine rasche Intervention erforderlich ist, erfolgt die medikamentöse Aufdosierung einschleichend per os (siehe Tabelle 1). Das Fließgleichgewicht ist in der Regel nach fünf Halbwertszeiten erreicht. Für die Dosisfindung spielen Serumspiegel zunächst keine Rolle. Sie besitzen allerdings einen Stellenwert zur Compliance-Kontrolle, Abschätzung von Interaktionen bei Polytherapie und Zuordnung von Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen

Alle Antiepileptika können bei Überdosierung oder zu rascher Aufdosierung zu Nebenwirkungen führen. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um zentralnervöse Effekte wie Benommenheit, Müdigkeit, Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Nervosität, Schwindel, Visusbeeinträchtigungen, Doppelbilder, Gangunsicherheit, Tremor, Nystagmus, Ataxie oder depressive Verstimmung. Gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen meist Übelkeit und Erbrechen. Die typischen Nebenwirkungen der verschiedenen Antiepileptika sind in Tabelle 1 aufgeführt. Selten treten idiosynkratische Nebenwirkungen auf (Steven-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, aplastische Anämie und Leberschädigung).

Viele der o. g. Nebenwirkungen sind dosisabhängig und lassen sich durch Dosisreduktion oder Absetzen beheben. Durch irreversible Komplikationen, wie z. B. Gesichtsfelddefekte, sind sehr wirksame Substanzen wie Vigabatrin in den Hintergrund gerückt und werden nur in Ausnahmefällen eingesetzt.

Behandlungsdauer

Die Medikation kann nur sinnvollerweise abgesetzt werden, wenn die epileptogene Ätiologie abgeklungen ist. Dies ist bei tumorassoziierten chronischen Epilepsien in der Regel nicht der Fall. Bei fortbestehendem epileptogenen Fokus ist eine regelmäßige Medikamenteneinnahme Grundvoraussetzung für einen bestmöglichen Anfallsschutz. Flankierende Maßnahmen sind Schlafhygiene mit Meidung von Schlafdeprivation sowie zurückhaltender Alkoholkonsum. Jeder epileptische Anfall sollte Anlass geben, die Behandlung zu überprüfen und ggf. zu optimieren.

Absetzen von Antiepileptika

Bei wenigen akuten präoperativen Anfällen und vollständiger Tumorentfernung kann bei Anfallsfreiheit ein Versuch gerechtfertigt sein, die antiepileptische Medikation 3–6 Monate nach der Operation auszuschleichen. Die Patienten müssen über das Rezidivrisiko und die Fahruntauglichkeit während der Reduktionsphase und für die ersten drei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Monate ohne Antikonvulsivum informiert sein. Wenn die Tumorresektion nicht vollständig erfolgen konnte und/oder eine adjuvante postoperative Radiotherapie durchgeführt wird, soll die antiepileptische Behandlung für mindestens zwei Jahre fortgeführt werden. Besteht in dieser Zeit Anfallsfreiheit, kann ein Absetzversuch mit den Patienten unter Abwägung des Rezidivrisikos erwogen werden: Die Folgen möglicher Anfallsrezidive sollten auch unter sozialen Aspekten diskutiert werden. Es besteht bei fokalen Epilepsien nur eine schwache Korrelation zwischen Auftreten epilepsietypischer Potenziale im postoperativen interiktalen EEG und der Wahrscheinlichkeit von Anfallsrezidiven. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich jedoch, wenn die epilepsietypischen Potenziale hochfrequent oder multiregional sind bzw. zur Generalisierung neigen.

Die klinische Vorgehensweise der Reduktion orientiert sich pragmatisch an folgender Faustregel, ohne dass dies durch Studien zu belegen wäre: Alle 1–4 Wochen die Dosis eines Medikaments um ¼ reduzieren. Bei Polytherapie nur ein Medikament auf einmal reduzieren.

Perioperative Gabe von Antikonvulsiva

Bei bestehender antiepileptischer Vorbehandlung und guter Wirksamkeit, sollte vor der Operation keine Änderung der Substanz, der Tagesdosis und Verteilung der Einzeldosen erfolgen [41]. Bei einer Umstellung auf ein anderes Medikament sollte dies überlappend stattfinden. Die Medikamentengabe während der Operation (über Magensonde) dient der Vermeidung des Absinkens des Medikamentenspiegels und somit dem Schutz vor postoperativen Anfällen. Intraoperativ genügt bei Allgemeinanästhesie der antiepileptische Schutz durch die Narkosemittel.

Eine zusätzliche Phenytoingabe, wie teilweise üblich, hat keinen nachgewiesenen Vorteil [28]. Eine prophylaktische antiepileptische Behandlung von Patienten mit Hirntumoren ist entgegen häufiger Praxis nicht indiziert [42].

Essentials

- Bei malignen Neoplasien steht die Tumorbehandlung, bei niedriggradigen Tumoren die symptomatische Therapie bzw. Anfallsfreiheit im Vordergrund. Hierfür werden Antikonvulsiva, resektive und neurostimulative Verfahren eingesetzt.
- Eine prophylaktische antikonvulsive Therapie ist nicht sinnvoll.

Zusammenfassung und Ausblick

Hirntumoren sind häufig mit epileptischen Anfällen assoziiert. Die höchste Prävalenz besteht bei niedriggradigen Tumoren und supratentorieller Lokalisation. Eine prophylaktische antikonvulsive Behandlung wird nicht empfohlen. Erst bei Auftreten epileptischer Anfälle wird mit einer antikonvulsiven Therapie begonnen. In der Akutsituation werden Benzodiazepine, Phenytoin, Valproat oder Levetiracetam eingesetzt. In der Dauerbehandlung sind Levetiracetam, Lamotrigin und Valproat Mittel der ersten Wahl. Frühanfälle bedürfen nur einer kurzzeitigen Behandlung. Bei Anfallspersistenz unter antikonvulsiver Monotherapie sollten eine Kombinationstherapie begonnen und frühzeitig epilepsiechirurgische Therapieoptionen evaluiert werden.

Ca. 30 % der tumorassoziierten Epilepsien sind pharmakoresistent. Zur Eingrenzung der Anfallsursprungszone kann vorab die Durchführung eines EEG-Video-Monitorings sinnvoll sein. Dabei muss auf das mögliche Vorliegen dualer Pathologien geachtet werden. Ist eine vollständige Resektion der Anfallsursprungszone möglich, besteht eine hohe Chance für Anfallsfreiheit. Ist dies nicht möglich oder bestehen postoperativ weiterhin Anfälle, stellen neurostimulative Therapieverfahren zunehmend eine effektive Behandlungsalternative dar.

Neben der Vagusnervstimulation wird zunehmend die Tiefenhirnstimulation im Bereich des anterioren Thalamuskerns eingesetzt [43–45]. Responsive Neurostimulationsverfahren mit „on-demand“-Stimulation finden sich aktuell in der klinisch-experimentellen Anwendung, sind aber in Deutschland noch nicht für die Epilepsiebehandlung zugelassen [46, 47].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Stefan H, Blümcke I, Buchfelder M (2005) Hirntumoren und Epilepsien. Nervenarzt 76: 1196–1208
2 Van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ (2007) Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol 6: 421–430
3 Michelucci R, Pasini E, Meletti S et al (2013) Epilepsy in primary cerebral tumors: The characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study-Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). Epilepsia 54: 86–91
4 Rudà R, Bello L, Duffau H et al (2012) Seizures in low-grade gliomas: Natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. Neuro Oncol 14: 55–64
5 Giulioni M, Marucci G, Martinoni M et al (2014) Epilepsy associated tumors: Review article. World J Clin cases 2: 623–641
6 Rajneesh KF, Binder DK (2009) Tumor-associated epilepsy. Neurosurg Focus 27: E4
7 Blumcke I, Aronica E, Urbach H et al (2014) A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. Acta Neuropathol 128: 39–54
8 Aronica E, Crino PB (2014) Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. Neurotherapeutics 11: 251–268
9 Blümcke I, Thom M, Aronica E et al (2011) The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 52: 158–174
10 Barba C, Coras R, Giordano F et al (2011) Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. Epilepsy Res 97: 208–213
11 Chassoux F, Landré E, Mellerio C et al (2013) Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes. Clin Neurophysiol 124: 1068–1078
12 Le Blanc F, Rasmussen T (1974) Cerebral seizures and brain tumors. In: Vinken P, Bryn G (eds) Handbook of clinical neurology. Elsevier, New York, pp 295–301
13 Lee M C, Kang JY, Seol MB et al (2006) Clinical features and epileptogenesis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Child's Nerv Syst 22: 1611–1618
14 Rudà R, Trevisan E, Soffietti R (2010) Epilepsy and brain tumors. Curr Opin Oncol 22: 611–620
15 Wyllie E, Lüders H, Morris HH et al (1987) Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. Neurology 37: 1634–1641
16 Chang EF, Christie C, Sullivan JE et al (2010) Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. J Neurosurg Pediatr 5: 123–130
17 Luyken C, Blümcke I, Fimmers R et al (2003) The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia 44: 822–830
18 Aronica E, Leenstra S, van Veelen CW et al (2001) Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. Epilepsy Res 43: 179–191
19 Cossu M, Fuschillo D, Bramerio M et al (2013) Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. Epilepsia 54(Suppl 9): 115–122
20 Duncan JS, De Tisi J (2013) MRI in the diagnosis and management of epileptomas. Epilepsia 54: 40–43
21 Tarsi A, Marliani AF, Bartiromo F et al (2012) MRI findings in low grade tumours associated with focal cortical dysplasia. Neuroradiol J 25: 639–648
22 Tassi L, Colombo N, Garbelli R et al (2002) Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain 125: 1719–1732
23 Rudà R, Bello L, Duffau H et al (2012) Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. Neuro Oncol 14(Suppl 4): iv55–64
24 Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D et al (2005) Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. J Neurosurg 102: 280–287
25 Rosenow F, Menzler K (2013) Invasive EEG studies in tumor-related epilepsy: When are they indicated and with what kind of electrodes? Epilepsia 54: 61–65
26 Giulioni M, Rubboli G, Marucci G et al (2013) Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. Panminerva Med 55: 225–238
27 Cohen N, Strauss G, Lew R et al (1988) Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. J Clin Oncol 6: 1621–1624
28 De Santis A, Villani R, Sinisi M et al (2002) Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. Epilepsia 43: 175–182
29 North JB, Penhall RK, Hanieh A et al (1983) Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. J Neurosurg 58: 672–677
30 Shaw MD (1990) Post-operative epilepsy and the efficacy of anticonvulsant therapy. Acta Neurochir Suppl (Wien) 50: 55–57
31 Kong X, Guan J, Yang Y et al (2015) A meta-analysis: Do prophylactic antiepileptic drugs in patients with brain tumors decrease the incidence of seizures? Clin Neurol Neurosurg 134: 98–103
32 Cavaliere R, Farace E, Schiff D (2006) Clinical implications of status epilepticus in patients with neoplasms. Arch Neurol 63: 1746–1749
33 Ben-Menachem E (2014) Medical management of refractory epilepsy – practical treatment with novel antiepileptic drugs. Epilepsia 55(Suppl 1): 3–8

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

34 Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D (2005) Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 7(Suppl 1): S1–64; quiz S65–67
35 Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A (2014) Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. Oncologist 19: 751–759
36 Cuadrado A, de las Cuevas I, Valdizán EM et al (2002) Synergistic interaction between valproate and lamotrigine against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylenetetrazole in mice. Eur J Pharmacol 453: 43–52
37 Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB (2003) Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. Lancet Neurol 2: 404–409
38 Grossman SA, Hochberg F, Fisher J et al (1998) Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. NABTT CNS Consortium. The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother Pharmacol 42(2): 118–126
39 Neef C, de Voogd-van der Straaten I (1988) An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. Clin Pharmacol Ther 43: 372–375
40 Rüegg S (2002) Dexamethasone/phenytoin interactions: neurooncological concerns. Swiss Med Wkly 132: 425–426
41 Wichards WSW, Schobben AFAM, Leijten FSS (2013) Perioperative substitution of anti-epileptic drugs. J Neurol 26: 2865–2875
42 Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 54: 1886–1893
43 Fisher R, Salanova V, Witt T et al (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia 51: 899–908
44 Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS et al (2004) Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. Epilepsia 45: 346–354
45 Salanova V, Witt T, Worth R et al (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. Neurology 84: 1017–1025
46 Heck CN, King-Stephens D, Massey A D et al (2014) Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. Epilepsia 55: 432–441
47 Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM et al (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. Neurology 84: 810–817

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Fahrtauglichkeit

J. Rémi, S. Noachtar

Abstrakt

Fahrtauglichkeit erfordert zunächst körperliche und geistige Gesundheit. Krankheitssymptome können körperliche und geistige Einschränkungen bewirken, die die Fahrtauglichkeit reduzieren. Dies betrifft insbesondere Hirntumoren, da hier sowohl die körperlichen Fähigkeiten, wie zum Beispiel Kraft, Sehvermögen und Koordination, als auch die geistigen Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen, betroffen sein können. Die Bewertung der Fahrtauglichkeit stützt sich auf Gesetze und Leitlinien, aber die Einzelfallbeurteilung ist entscheidend. Typische Konstellationen betreffen fokal-neurologische Ausfälle, Einschränkungen der Kognition, den Zustand nach einer Operation und die Medikamenteneinnahme. Der behandelnde Arzt muss die Störungen einordnen und den Patienten beraten. Der Wunsch des Patienten, ein Kraftfahrzeug zu führen, ist gegen die möglichen Einschränkungen und den Schutz des Patienten und der anderen Verkehrsteilnehmer abzuwägen.

Einleitung

Erkrankungen des zentralen Nervensystems können die Fähigkeit, ein Auto zu führen, einschränken oder unmöglich machen. Das Führen eines Fahrzeugs stellt jedoch auch eine Möglichkeit der Unabhängigkeit dar. Daher ist der Wunsch, weiterhin Autofahren zu dürfen, groß, jedoch besteht ärztlicherseits für die Patienten und auch die anderen Verkehrsteilnehmer eine Fürsorgepflicht [1, 2].

Jeder Kraftfahrer ist laut Fahrerlaubnisverordnung (FeV) [3] dazu verpflichtet, selbst zu überprüfen, ob er fähig ist, ein Fahrzeug zu führen. Allerdings können Patienten ihre Einschränkungen möglicherweise nicht korrekt einschätzen, können diese ignorieren oder kennen die Voraussetzungen nicht. Daher hat der Arzt eine Aufklärungspflicht.

In diesem Kapitel stellen wir zunächst die Grundlagen der Fahruntauglichkeit und die Rechte und Pflichten der Patienten und Ärzte dar. Dann werden wir in einzelnen Abschnitten die Besonderheiten von Patienten mit Hirntumoren darstellen.

Grundlagen der Fahrtauglichkeit

Rechtliche Grundlagen

Jeder Kraftfahrer ist laut Fahrerlaubnisverordnung (FeV) § 2 Absatz 1 Satz 1 dazu verpflichtet, selbst zu überprüfen, ob er fähig ist, ein Fahrzeug zu führen. Dies wurde höchstrichterlich interpretiert als: „Wer sich infolge körperlicher oder geistiger Mängel nicht sicher im Verkehr bewegen kann, darf am Verkehr nur teilnehmen, wenn Vorsorge getroffen ist, dass er andere nicht gefährdet“ (BGH, 20.10.1987 – VI ZR 280/86). Diese Selbstüberprüfung kann dem Patienten schwerfallen, da ihm das Fachwissen fehlt, oder der Wunsch, Auto zu fahren, größer ist als die Einsicht in die eigene Einschränkung bzw. Unfähigkeit. Hier ist die Beratung durch den behandelnden Arzt nötig. Diesen sollte der Patient aufsuchen, um die Ausfallserscheinungen bewerten zu lassen, zum anderen muss der Behandler dem Patienten die Einschränkung erklären und auf mögliche Gefahren hinweisen [4].

Es ist unter Umständen nötig, dem Patienten die Fahruntauglichkeit darzulegen und dies auch zu dokumentieren, da sonst der Behandler auch

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

regresspflichtig und ggfs. bei schweren Unfällen auch straffällig werden könnte. Hierzu bestehen richterliche Entscheidungen, bei denen das fehlende Nachfragen des Arztes nach dem selbstständigen Führen eines PKWs als schuldhaft interpretiert wurde. Daher muss bei Krankheitsprozessen, die mit einer Einschränkung einhergehen, die Fahruntauglichkeit besprochen werden. Ist ein Patient fahruntauglich und führt trotzdem ein Kraftfahrzeug, kann der Behandler, nach einer Abmahnung an den Patienten, nach Abwägung der Interessen eine Meldung an die Führerscheinbehörde machen, sofern Gefahr im Verzug ist (BGH, 08.10.1968 – VI ZR 168/67). Üblicherweise reicht es, den Patienten und die Familie über die Fahruntauglichkeit zu informieren. Führt ein Patient trotz angemessener Aufklärung ein Kraftfahrzeug, haftet er für entstehende Schäden, die Kfz-Versicherung enthält für solche Fälle typischerweise einen Haftungsausschluss, dies sollte dem Patienten bei fehlender Einsicht dargestellt werden [5].

Bei leichteren Einschränkungen kann die Fahrtauglichkeit gegeben sein. Bei Unsicherheit des Arztes kann zum Beispiel ein Fahrtauglichkeitsgutachten empfohlen werden, Listen von Gutachtern liegen bei der Fahrerlaubnisbehörde aus. Zudem ist auch eine Fahrtauglichkeitsprüfung (Fahrprobe) bei den Verkehrszulassungsbetrieben möglich, hier muss der Proband, ähnlich wie bei einer Führerscheinprüfung, eine Probefahrt absolvieren, die von einem speziell ausgebildeten Prüfer bewertet wird. Die Kosten solcher Bewertungen sind vom Betreffenden zu tragen.

Grundsätzlich ist auch zwischen der beratenden Tätigkeit des behandelnden Arztes und der gutachterlichen Tätigkeit zu unterscheiden. Bei Letzterer darf der Gutachter nicht auch Behandler sein. In diesem Kapitel wird der Schwerpunkt auf die Tätigkeit des Behandlers gelegt, allerdings sind die Grundlagen der Bewertung identisch.

Führerscheingruppen

Die Tauglichkeit zum Führen eines Fahrzeugs muss unter Umständen je nach Fahrzeug unterschiedlich bewertet werden. Das Führen eines Privat-Pkws hat andere Anforderungen als das berufsmäßige Führen von Fahrzeugen (Linienbusse, Lastwagen). Das Führerscheinrecht unterscheidet zwei Gruppen, die nach Führerscheinklassen unterteilt sind [3]:

- Gruppe 1 – hier sind die üblichen Führerscheinklassen für den Individualverkehr zusammengefasst: A und A1 (Motorräder), B und BE (Pkw mit/ohne Anhänger), M (Kleinkrafträder), S (Quads und Trikes), L und T (Zugmaschinen, Traktoren)
- Gruppe 2 – größere Fahrzeuge und Berufskraftfahrer: C, C1, CE und C1E (Lastwagen mit/ohne Anhänger), D, D1, DE und D1E (Busse mit/ohne Anhänger) und die Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung (zum Beispiel Taxifahrer).

Cave: Bei Erhalt des typischen „Autoführerscheins" wurden je nach Zeitpunkt auch die leichten Lastwagen bis 7,5, 12 oder sogar 16 Tonnen miterteilt. Auch in diesem Fall zählen diese zur Gruppe 2.

Begutachtungsleitlinien

Die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrerbeurteilung der Bundesanstalt für Straßenwesen geben einen Anhalt in der Beurteilung der Fahreignung (Internet: www.bast.de) [5]. Der Einzelfall muss jedoch berücksichtigt werden. Eine Diagnose allein entscheidet nicht über die Fahreignung. Wenn aufgrund der Symptome des Patienten anzunehmen ist, dass er/sie sich selbst oder andere im Verkehr gefährdet, ist die Fahrtauglichkeit nicht mehr gegeben. Diese Annahme muss durch Untersuchungsbefunde (z. B. homonyme Hemianopsie) oder anamnestische Hinweise (epileptische Anfälle) belegt sein. Die Einschränkungen können in drei Konstellationen eingeteilt werden:

- Es besteht eine dauerhafte Einschränkung der körperlichen oder geistigen Leistungsfähigkeit (Beispiel: hochgradige Hemiparese).
- Durch die Erkrankung kommt es zu nicht vorhersehbaren episodischen Einschränkungen der Fahreignung (Beispiel: epileptische Anfälle, Schwindelattacken, starke Schmerzattacken).
- Es besteht eine mangelnde Einsicht in die Risiken und Gefahren des Straßenverkehrs (Beispiel: Frontalhirnsyndrom).

Die Anforderungen an Voraussetzungen zum Führen eines Kraftfahrzeuges werden in den Leitlinien zur Kraftfahrerbegutachtung beschrieben [6]. Diese Leitlinien sind keine Gesetze oder Vorschriften, sondern nur Empfehlungen und Anhaltspunkte für den behandelnden oder begutachtenden Arzt. Dem

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

behandelnden Arzt, der nicht Gutachter ist, sondern den Patienten primär berät, sind die Fahrerlaubnisverordnung (FeV) [3], die Leitlinien [6], die Kommentare zu den Leitlinien [7] und die Empfehlung der jeweiligen Fachgesellschaften zum Nachschlagen empfohlen.

Essentials

- Krankheiten können die Fahrtauglichkeit einschränken. Patienten müssen dies beachten.
- Der Arzt hat eine Aufklärungspflicht, die dokumentiert werden muss.
- Fahren trotz Fahruntauglichkeit führt meist zu einem Haftungsausschluss der Versicherer.

Tumorbedingte neurologische Ausfälle

Hirntumoren können die neurologische Funktion beeinträchtigen. Zudem können durch eine Operation und/oder Bestrahlung fokal-neurologische Defizite verursacht werden. Die Ausfallserscheinungen können in ihrem Ausmaß von klinisch nicht messbar oder irrelevant bis hin zur Pflegebedürftigkeit reichen. Im Sinne der Fahrtauglichkeit gilt es zu bewerten, ob die neurologischen Defizite die Fahrtauglichkeit beeinflussen.

Paresen und Ataxien

Durch Paresen und/oder Ataxien kann die Fähigkeit, das Kfz zu bedienen, eingeschränkt sein [6, 7]. Es existieren keine klaren Listen oder Tabellen, in denen einzelne Symptome nach ihrer Auswirkung auf die Fahrtauglichkeit eingeteilt werden, sondern es ist die Einzelfallbetrachtung notwendig. Zum Beispiel können bei einer Paraparese die Pedale nicht mehr bedient werden und bei einer Armparese rechts kann das Lenkrad nicht mehr gehalten, der Schalthebel nicht mehr bedient und der Wischerhebel nicht mehr eingestellt werden. Bei Ataxien gilt Analoges. Allerdings hängt die Einschränkung sehr vom Ausmaß der Parese ab. Bei einer 4/5-Armparese links kann die Fahrtauglichkeit erhalten sein, wenn der Blinkerhebel bedient werden kann und der rechte Arm die Einschränkung beim Lenken gut kompensiert. Eine Parese des linken Beins kann möglicherweise bei Führen eines Automatik-Pkws keinerlei Einschränkungen in der Fahrtauglichkeit bedeuten, wenn das rechte Bein Bremse und Gas einwandfrei bedienen kann und das Widerlager des linken Beins auf dem Wagenboden nicht benötigt wird.

Paresen sind typische Symptome, bei denen durch technische Mittel die körperliche Einschränkung kompensiert werden kann, zum Beispiel bei einer Paraparese durch die Umrüstung auf Handgas und -bremse, bei einer Armparese durch Änderung der Servo-Unterstützung. Hier ist dann eine technische Beratung nötig und das Kfz muss in nachgerüstetem Zustand durch den TÜV abgenommen werden.

Sensibilitätsstörungen

Ist die Sensibilität gestört, kann auch die Rückmeldung der Propriozeption gestört sein [7]. Dies kann zum Beispiel bei der Pedalbedienung ein Problem darstellen, wenn der Patient die Pedalstellung nicht mehr durch seine Fußstellung erkennt.

Hirnnervenausfälle

Bei den Hirnnerven sind vor allem die Sehkraft (siehe Sehstörungen), das Gleichgewicht (siehe Schwindel) und die Okulomotorik (siehe Sehstörungen) zu beachten [3, 6, 7]. Augenbewegungsstörungen, durch die Doppelbilder hervorgerufen werden, können zu einer Fahruntauglichkeit führen. Entscheidend ist, dass die zentralen 20° des Gesichtsfelds ohne Doppelbilder bleiben. Somit sind Doppelbilder in Endstellungen kein sicherer Ausschluss der Fahrtauglichkeit, der Patient kann diese Störung zum Beispiel durch vermehrte Kopfbewegungen kompensieren. Ein Nystagmus kann zu Fahruntauglichkeit führen, wenn Verkehrszeichen nicht mehr erkannt werden können; typischerweise ist eine Erkennungszeit unter 1 Sekunde für einzelne Zeichen gefordert. In der Führerscheingruppe 2 darf kein Nystagmus auftreten.

Schwindel

Schwindel ist eine komplexe Wahrnehmungsstörung mit Diskrepanzen in der Integration verschiedener Sinneseindrücke [8]. Für die Fahreignung kann sowohl der dauerhafte Schwindel als auch der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Anforderungen an das Sehvermögen.

Sehvermögen	Gruppe 1	Gruppe 2 und Fahrgastbeförderung
Visus beidäugig	mindestens 0,5	0,8 auf jedem Auge und 1,0 beidäugig
Visus einäugig	mindestens 0,5	bei Einäugigkeit ungeeignet
Gesichtsfeld	normales Gesichtsfeld eines Auges oder gleichwertiges beidäugiges Gesichtsfeld, mindestens 120° auf dem horizontalen Meridian; zentrales Gesichtsfeld muss bis 20° normal sein	normale Gesichtsfelder beider Augen, Prüfung 140° rechts-links und 60° oben-unten
Okulomotorik	bei Beidäugigkeit sind Augenzittern sowie Schielen ohne Doppeltsehen im zentralen Blickfeld bei normaler Kopfhaltung zulässig, Doppeltsehen außerhalb eines zentralen Blickfeldbereichs von 20° im Durchmesser ist zulässig, bei Einäugigkeit ausreichende Beweglichkeit des funktionstüchtigen Auges	Ausschluss bei Doppeltsehen im Gebrauchsblickfeld (d. h. 25° Aufblick, 30° Rechts- und Linksblick, 40° Abblick), Ausschluss bei Schielen ohne konstantes binokulares Einfachsehen
Stereosehen	keine Anforderungen	bei Rotblindheit oder Rotschwäche mit einem Anomalquotienten unter 0,5 ist eine Aufklärung des Betroffenen über die mögliche Gefährdung erforderlich
Farbensehen	keine Anforderungen	

attackenförmige Schwindel einschränkend sein [9]. Wenn der Schwindel zu Störungen der Raumorientierung oder zu Störungen der Richtungskontrolle von Bewegungen kommt, ist die Einschränkung der Fahrtauglichkeit ähnlich den Störungen des Bewusstseins zu bewerten. Wenn solche Ausfallserscheinungen auftreten, besteht keine Fahrtauglichkeit. Wenn der Patient subjektiv beschwerdefrei ist, aber im klinischen Befund noch Störungen zu erheben sind (Nystagmus, pathologischer VOR, Standunsicherheit), ist eine gewisse Störung des Gleichgewichts anzunehmen und das Führen einspuriger Kfz (z. B. Motorräder) kann unmöglich sein [6]. Die Beurteilung muss den Einzelfall prüfen.

Sehstörungen

Die Anforderungen an das Sehvermögen sind in der Fahrerlaubnisverordnung (FeV, § 12 und Anlage 6) geregelt. Es setzt sich aus Sehschärfe, Gesichtsfeld, Motilität der Augen, Stereosehen und Farbensehen zusammen, die Anforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Sehschärfe für einen bestandenen Sehtest muss typischerweise 0,7 bds. betragen [10]. Die Sehschärfe ist jedoch bei Hirntumorpatienten selten verändert, Ausnahmen sind Hirnprozesse, die durch Druck zu einer Läsion des N. opticus führen. Häufiger ist das Gesichtsfeld bei Hirntumorpatienten betroffen. Es wird ein Gesichtsfeld von mindestens 120° gefordert, was bei einer homonymen Hemianopsie nicht mehr gegeben ist [11, 12]. Falls eine Gesichtsfeldeinschränkung vorliegt und die Fahrtauglichkeit fraglich ist, muss eine Goldmann-Perimetrie durchgeführt werden [7]. Da manche Kraftfahrer eine homonyme Hemianopsie kompensieren können [11, 12], kann seit den Neuregelungen der Anlage 6 zur FeV von 2012 in Ausnahmefällen die Fahrtauglichkeit gegeben sein, dann aber immer mit ophthalmologischer Begutachtung und Fahrprobe.

Bei fortschreitender Augenkrankheit ist eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung und Beratung erforderlich (Anlage 6 FeV). Bei neu aufgetretenen Sehstörungen ist das Führen von Kraftfahrzeugen typischerweise für 3 Monate nicht erlaubt. Danach kann erst nach ophthalmologischer Bewertung wieder eine Fahrtauglichkeit gegeben sein (Anlage 6 FeV). Zudem verweisen wir auch auf die Leitlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft [13].

Für Kraftfahrer mit Fahrerlaubniserteilung vor dem 21.12.1998 gelten teilweise Sonderregelungen, hier verweisen wir auf die FeV.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Neuropsychologische Defizite

Die neuropsychologischen Voraussetzungen der Fahreignung sind Wahrnehmungsfähigkeit optischer Informationen, Zielorientierung im Verkehrsraum, Konzentrationsfähigkeit und die Belastbarkeit und Verteilung von Aufmerksamkeit [6, 7]. Dazu kommt ein Anspruch einer Ausgewogenheit von Schnelligkeit und Sorgfaltsleistung bei der Entscheidungsfindung in Verkehrssituationen, die sich aus Erfahrung, Güterabwägung und Entscheidungsfähigkeit zusammensetzt. Somit ist auch die Fähigkeit zur Selbstkritik nötig, die zum Beispiel bei Frontalhirnsyndromen herabgesetzt sein kann [14, 15]. Im Gegensatz zum körperlichen Bereich, wo klinische Defizite gut beschreibbar sind, sind kognitive Störungen komplexer und somit schwerer zu erfassen und zu skalieren. Somit ist auch ihre Bedeutung für die Fahrtauglichkeit schwerer zu definieren. Die Begutachtungsleitlinien definieren die geistige Leistungsfähigkeit über die psychischen Leistungsmängel in den Bereichen Wahrnehmungsfähigkeit und Zielorientierung, Aufmerksamkeit und Ausgewogenheit von Schnelligkeit und Sorgfalt (auch als Belastbarkeit beschrieben) [6, 7].

Bei der Wahrnehmungsfähigkeit müssen optische Informationen schnell und sicher wahrgenommen werden und die Zielorientierung muss sicher gelingen. Neben der Notwendigkeit eines intakten Sehvermögens (siehe dort) zielt dieser Bereich vor allem auf Neglektsyndrome ab [16]. Bei schweren Neglektsyndromen ist keine Fahrtauglichkeit gegeben. Wenn optische Reize nicht beachtet und/oder nicht eingeordnet werden können, besteht ebenfalls Fahruntüchtigkeit. Die Anforderungen im Straßenverkehr sind dabei höher als im sonstigen Alltag, sodass eine Verbesserung des Neglekts mit guter Alltagskompetenz unter Umständen nicht ausreicht, um auch fahrtüchtig zu sein.

Aufmerksamkeit ist eine komplexe kognitive Leistung, die bestimmt, wieviel Information aufgenommen und verarbeitet werden kann [17]. Zu ihr gehören die Reaktionsfähigkeit, die Teilbarkeit der Aufmerksamkeit, die Daueraufmerksamkeit (Konzentrationsfähigkeit), die Fähigkeit zur Reizselektion und zum Reaktionswechsel und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Die Aufmerksamkeit kann gestört sein, wenn Reaktionen zu langsam erfolgen, wenn nur ein Teil der Informationen erfasst wird oder wenn der Fahrer ablenkbar ist.

Belastbarkeit bedeutet, dass Reaktionen immer annähernd gleich ausgeführt werden und eine stabile Ausgewogenheit aus Schnelligkeit und Sorgfalt besteht. Die Belastbarkeit ist nicht gut definiert. Am ehesten ist die Definition über den Zeitraum erklärbar, wenn Leistungen zwar kurzfristig erbracht werden können, aber nicht über einen längeren Zeitraum oder bei Belastung wie lauten Geräuschen [7].

Für eine Prüfung der geistigen Leistungsfähigkeit im gutachterlichen Sinn werden objektivierbare testpsychologische Verfahren von den Leitlinien verlangt, es werden aber keine spezifischen Tests vorgeschrieben, sondern nur minimale Prozentränge, die gefordert sind. Im Kommentar zu den Begutachtungsleitlinien werden diese jedoch besser spezifiziert. Solche Tests können typischerweise nur von spezialisierten Fahreignungsgutachtern durchgeführt werden, diese sind über die Führerscheinstellen zu erfahren. Für die Praxis sollte gelten, dass die kognitiven Fähigkeiten des Patienten mitevaluiert werden sollten und bei klinischen Auffälligkeiten ggfs. die Überweisung zu einem spezialisierten Kollegen erfolgen sollte.

Aphasische Sprachstörungen schließen Fahreignung nicht aus [18, 19]. Es sollte jedoch geprüft werden, ob nicht andere neuropsychologische Funktionsstörungen vorliegen. Um bei Verkehrskontrollen bei fehlender Sprachproduktion nicht in Erklärungsnöte zu kommen, empfiehlt sich ein Aphasiker-Ausweis.

Essentials

- Neurologische und neuropsychologische Defizite können die Fahreignung einschränken.
- Der Einzelfall muss bewertet werden.
- Anhaltspunkte geben die FeV, die Begutachtungsleitlinien und die Kommentare zu den Leitlinien.

Hirnoperationen

Eine Biopsie oder eine Resektions-OP sind typische diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Hirntumoren. Nach Hirnoperationen, die zu einer Substanzschädigung des Gehirns geführt haben, dazu zählen auch stereotaktische Biopsien des Hirngewebes, gilt eine dreimonatige Fahruntaug-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Anfälle und Fahrtauglichkeit bei Gruppe-1-Führerscheinen.

Art und Frequenz der Anfälle	Mindestdauer der Anfallsfreiheit
Situativer Anfall (früher: Gelegenheitsanfall)	3 Monate
1. Anfall ohne Hinweis für Epilepsiedisposition	6 Monate
2. Anfall oder 1. Anfall mit Hinweis auf Epilepsiedisposition	1 Jahr
Nur Auren oder motorische Anfälle ohne Einschränkung der Fahreignung	1 Jahr Anfallsfreiheit und Symptomstabilität (Fremdanamnese notwendig)
Ausschließlich schlafgebundene Anfälle	3 Jahre Symptomstabilität, d. h. nur schlafgebundene Anfälle
Nach Epilepsiechirurgie	1 Jahr
Frühanfall (1. Woche) nach Schädelhirntrauma	3 Monate
Einmaliges Anfallsrezidiv (auch mehrere Anfälle binnen 24 Stunden) nach vormals gegebener Fahrtauglichkeit	6 Monate, bei vermeidbarer situativer Auslösung 3 Monate
Reduktion von Antiepileptika	3 Monate nach Reduktionsschritt
Absetzen von Antiepileptika	3 Monate vor und 3 Monate nach Absetzen des (letzten) Antiepileptikums
Kontrolluntersuchungen	jährlich, im Verlauf ggf. länger

lichkeit [7]. Danach muss gemäß den Kriterien der Einschränkungen für fokal-neurologische Defizite und neuropsychologische Defizite die Fahreignung wieder überprüft werden. Ist die Fahreignung dabei wieder gegeben, müssen bei Tumoren mit Rezidivgefahr in angemessenen Abständen (mindestens nach 1, 2 und 4 Jahren) erneute Überprüfungen der Fahrtauglichkeit, einschließlich Bildgebung, durchgeführt werden. Ist der Patient durch die OP geheilt, kann nach der 3-Monatsfrist und einer Überprüfung auch das Führen von Fahrzeugen der Gruppe 2 möglich sein.

Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle können in den Dimensionen Bewusstsein, Wahrnehmung, Motorik und Vegetativum Symptome hervorrufen. Sie sind eine häufige Folge von Hirntumoren und nicht selten das erste Symptom.

Frühanfälle

Als Frühanfälle werden epileptische Anfälle in den ersten 1–2 Wochen nach einer Hirnverletzung bezeichnet. Im neuroonkologischen Sinn können Anfälle, die in den ersten zwei Wochen nach einer Resektionsoperation stattfinden, als Frühanfälle gedeutet werden; in den Leitlinien für den Führerschein sind streng genommen nur Anfälle in der ersten Woche als Frühanfälle zu deuten. Dies muss auch mit bildgebenden Methoden unterstützt werden, indem zum Beispiel gezeigt wird, dass keine wesentliche Einblutung als Grund für den Anfall besteht. Dann kann nach einem anfallsfreien Intervall von 6 Monaten die Fahrtauglichkeit gegeben sein, wenn nicht andere Defizite bestehen.

Epilepsie

Als Epilepsie wird die Neigung des Gehirns bezeichnet, ohne auslösende Faktoren rezidivierend Anfälle zu erleiden. Nach neuerer Definition reichen dafür ein epileptischer Anfall und eine bedingende Läsion, also zum Beispiel ein Hirntumor, aus, wenn der Anfall plausibel auf den Hirntumor zurückzuführen ist [20]. Die Führerscheinleitlinien unterscheiden sich hier von der medizinischen Einschätzung, indem das einzelne Symptom (der Anfall) und seine Häufigkeit bewertet werden und nicht nach Ätiologien getrennt wird [21].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Anfälle und Fahrtauglichkeit bei Gruppe-2-Führerscheinen und Fahrgastbeförderung.

Art und Frequenz der Anfälle	Mindestdauer der Anfallsfreiheit
Situativer Anfall (früher: Gelegenheitsanfall)	6 Monate
1. Anfall ohne Hinweis für Epilepsiedisposition	2 Jahre OHNE Antiepileptika
2. Anfall oder 1. Anfall mit Hinweis auf Epilepsiedisposition	5 Jahre OHNE Antiepileptika
Kontrolluntersuchungen	jährlich, im Verlauf ggfs. länger

Während Epilepsiepatienten interiktal unauffällig sein können, sind im Anfall die Dimensionen Wahrnehmung, Bewusstsein, Vegetativum und der Motorik in unterschiedlicher Ausprägung gestört. Dies führt meist zu Fahruntauglichkeit, da Anfälle spontan und ohne Ankündigung auftreten [21]. In manchen Konstellationen können Epilepsiepatienten mit Anfällen jedoch fahrtauglich sein (Tabelle 2) [22]. Eine solche Ausnahme stellen Auren dar. Auren dauern meist nur Sekunden und bleiben per Definition ohne Einschränkung des Bewusstseins. Patienten können allerdings oft selbst nicht einschätzen, ob sie voll reaktionsfähig bleiben, sodass zur Einschätzung der Reaktionsfähigkeit eine verlässliche Fremdanamnese erforderlich ist. Absence-Anfälle werden von den Betroffenen auch oft nicht selbst bemerkt [23]. Auch hier ist die Fremdanamnese unerlässlich.

Bei Anfallsfreiheit können die Patienten wieder fahrtüchtig sein. Kontrolluntersuchungen beim Neurologen sind zunächst im jährlichen Abstand, bei langjähriger Anfallsfreiheit auch ggf. in größeren Abständen empfohlen. Bei den Fahrzeugen der Gruppe 2 gelten wesentlich strengere Richtlinien: Ein zweiter, nicht situativ ausgelöster Anfall bedingt eine bleibende Fahruntauglichkeit zum beruflichen Fahren, da diese Patienten aus medizinischer Sicht Antiepileptika erhalten und damit die Voraussetzungen zur Fahrtüchtigkeit dieser Gruppe nicht mehr erfüllen (Tabellen 2 und 3).

Absetzen von Antiepileptika

Bei Frühanfällen (1. Woche nach Operation), vollständiger Resektion oder der prophylaktischen Gabe von Antiepileptika bei Operationen (für Letztere besteht kaum Evidenz) kann und sollte ein Absetzen der Medikamente erwogen werden. Sind Anfälle aufgetreten und die Konstellation (z. B. bei Frühanfällen) ermöglicht ein Absetzen, ist zu beachten, dass 3 Monate nach einem Reduktionsschritt und 3 Monate vor und nach dem Absetzen des letzten Antiepileptikums Fahruntauglichkeit besteht.

Essentials

- Epileptische Anfälle bedingen meist eine Fahruntauglichkeit.
- Bei Anfallsfreiheit kann nach angemessener Beobachtungszeit wieder Fahrtauglichkeit bestehen.

Medikamente und Fahrtauglichkeit

Medikamente können die Fahrtauglichkeit deutlich einschränken [24]. Ca. 10–15 % der in Deutschland verwendeten Medikamente beeinträchtigen die Fahrtauglichkeit. Mindestens 10 % der bei Unfällen getöteten oder verletzten Fahrer standen unter dem Einfluss von Medikamenten [25]. Insbesondere Medikamente mit direkter Wirkung auf das ZNS sind hier zu beachten. Typische Beispiele sind Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide, Antiepileptika und Benzodiazepine [26]. Typische Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit und Störungen der Aufmerksamkeit bei allen Medikamenten mit sedierenden Eigenschaften (Benzodiazepine, Opioide) und Sehstörungen bei Medikamenten, die Doppelbilder hervorrufen oder die Akkommodationsfähigkeit beeinträchtigen (zum Beispiel Medikamente mit anticholinerger Wirkung).

Andererseits kann auch erst die Einnahme von Medikamenten bei manchen Patienten unter stabiler Therapie die Fahrtauglichkeit wiederherstellen, zum Beispiel bei guter Phasenprophylaxe eines manisch-depressiven Patienten oder bei unter Medikamenten anfallsfreien Epilepsiepatienten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

(siehe Abschnitt Epilepsie). Es wurde versucht, für verschiedene Medikamente typische Dosierungen zu ermitteln, unter denen eine Fahrtauglichkeit noch gegeben sein kann [27], allerdings ist die Einzelfallbetrachtung entscheidend.

Für die Praxis sollte bei jedem Patienten mit potenziell ZNS-wirksamen Medikamenten über Fahrtüchtigkeit aufgeklärt und diese kritisch bewertet werden. Insbesondere die Aufdosierungsphasen sind kritisch zu sehen und nur im pharmakokinetischen und pharmakodynamischen steady-state kann Fahrtauglichkeit gegeben sein. Zudem sollte die Wechselwirkung bei Polypharmazie bedacht werden. Auch die Therapieadhärenz des Patienten ist entscheidend, da nur gelegentliche Einnahme eines Medikaments verhindert, dass der Patient in einen steady-state der Wirkung und Nebenwirkung kommen kann. Bei Medikamenten mit deutlich sedierendem Potenzial, wie Benzodiazepinen und Opioiden, ist eher selten eine Fahrtauglichkeit gegeben.

Essentials

- 10–15 % aller Medikamente beeinflussen die Fahrtauglichkeit. Insbesondere sedierende Medikamente sind kritisch.
- In der Aufdosierungsphase ist typischerweise keine Fahrtauglichkeit gegeben.

Zusammenfassung und Ausblick

Die gesetzlichen Regelungen zum Führerschein geben klare Vorgaben, welche Eigenschaften ein Kraftfahrer vorweisen muss, um fahrtauglich zu sein. Bei gesundheitlichen Einschränkungen sind diese Vorgaben nicht mehr so klar, sondern hängen vielmehr von der Einzelfallbetrachtung ab. Bei fokal-neurologischen und neuropsychologischen Symptomen muss an die Fahreignung gedacht werden, der behandelnde Arzt hat eine Aufklärungspflicht. Die Anforderungen an die Fahrtauglichkeit werden in der Fahrerlaubnisverordnung aufgeführt. Die Interpretation von Ausfällen wird in den Begutachtungsleitlinien und den Kommentaren zu den Begutachtungsleitlinien besprochen. Zudem haben die verschiedenen Fachgesellschaften Leitlinien zur Fahrtauglichkeit bei den jeweiligen Erkrankungen herausgegeben.

Literatur

1 Brunnauer A, Widder B, Laux G (2014) Grundlagen der Fahreignungsbeurteilung bei neurologischen und psychischen Erkrankungen. Nervenarzt 85: 805–810
2 Fries W, Netz J, Bötzel K et al (2005) Leitlinie zur Beurteilung der Fahreignung bei neurologischen Erkrankungen. Akt Neurol 32: 342–350
3 Fahrerlaubnisverordnung, http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/index.html
4 Wilkes F (2008) Juristische Grundlagen für die Fahreignung bei Krankheit oder Verletzung. In: Fries W, Wilkes F, Lössl H (Hrsg) Fahreignung bei Krankheit, Verletzung, Alter, Medikamenten, Alkohol und Drogen. Ein Leitfaden für die juristische und medizinische Praxis. Verlag C. H. Beck, München, pp 5–80
5 Paulus W, Reimers CD, Steinhoff BJ (2000) Fahrtüchtigkeit und neurologische Erkrankungen. In: Empfehlungen zur Patienteninformation. Steinkopf, Darmstadt, pp 241–245
6 Grächmann N, Albrecht M (2014) Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Carl Schünemann Verlag, Bremen, Heft M 115
7 Schubert W, Schneider W, Eisenmenger W et al (2005) Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung: Kommentar. Kirschbaum, Bonn
8 Brandt T, Dieterich M, Strupp M (2012) Vertigo: Leitsymptom Schwindel. Springer, Stuttgart
9 von Brevern M, von Stuckrad-Barre S, Fetter M (2014) Fahreignungsbeurteilung bei Schwindel aus neurologischer Sicht. Nervenarzt 85: 841–846
10 Wesemann W, Schiefer U, Bach M (2010) Neue DIN-Normen zur Sehschärfebestimmung. Ophthalmologe 107: 821–826
11 Schulte T, Strasburger H, Müller-Oehring EM et al (1999) Automobile driving performance of brain-injured patients with visual field defects. Am J Phys Med Rehabil 78: 136–142
12 Netz J, Wolbers T (2001) Hemianopsia and driving. Europa Medicophysica 37: 257–258
13 Lachenmayr B (1999) Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr. DOG, Heidelberg
14 Niemann H, Döhner A (1999) Fahreignung von Patienten mit Schädigung des ZNS. In: Schlag B (Hrsg) Empirische Verkehrspsychologie. Papst Science Publishers, Lengerich, pp 70–90
15 Brunnauer A, Buschert V, Laux G (2014) Demenz und Autofahren. Nervenarzt 85: 811–815
16 Karnath HO (2003) Neglect. In: Karnath HO, Thier P (Hrsg) Neuropsychologie. Springer, Heidelberg, pp 217–230
17 Sturm W, Zimmermann P (2000) Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Swets und Zeitlinger, Leiden, pp 345–365
18 Hartje W (2004) Aphasie und Fahreignung. In: Dettmers CH, Weiller C (Hrsg) Fahreignung bei neurologi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

schen Erkrankungen. Hippocampus, Bad Honnef, pp 42–48
19 Louis S (1999) Dürfen Aphasiker Auto fahren? Merkblatt des Bundesverbandes für die Rehabilitation der Aphasiker e. V., Würzburg
20 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 55: 475–482
21 Bauer J, Neumann M (2009) Fahreignung und Fahrsicherheit bei Epilepsie. Grundlagen, neue Leitlinien und Kommentar. Nervenarzt 80: 1480–1488
22 Bonnett LJ, Tudur-Smith C, Williamson PR et al (2010) Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the Multicentre study of early Epilepsy and Single Seizures. BMJ 341: c6477
23 Blum DE, Eskola J, Bortz JJ et al (1996) Patient awareness of seizures. Neurology 47: 260–264
24 Berghaus G, Käferstein H, Rothschild M (2006) Arzneimittel und Fahrsicherheit. Dtsch Ärztebl 103: 2104–2109
25 Laux G, Brunnauer A (2014) Fahrtauglichkeit bei affektiven Störungen und unter Psychopharmaka. Nervenarzt 85: 822–828
26 Alonso F, Esteban C, Montoro L et al (2014) Psychotropic drugs and driving: prevalence and types. Ann Gen Psychiatry 13: 14
27 Wolshrijn H, de Gier J, de Smet P (1991) Drugs and driving: a new categorization system for drugs affecting psychomotor performance. Maastricht: Institute for Drugs, Safety and Behavior, University of Limburg, Niederlande

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Gliome (WHO-Grad I und II)

J.-C. Tonn, F. W. Kreth, F. Ringel, C. Belka

Abstrakt

Gliome werden nach der in 2016 neu erscheinenden WHO-Einteilung vermehrt molekular klassifiziert. Insbesondere die Einteilung in Gliome mit und ohne IDH1-Mutation wird erheblich dazu beitragen, die Tumoren zukünftig besser nach ihrem klinischen Verlauf einordnen zu können. Für die Therapie ergibt sich nach wie vor die Problematik, dass es sich oft um klinisch und radiologisch äußerst heterogene Tumoren handelt. In der bildgebenden Diagnostik ist die ^{18}FET-PET Bildgebung zur Darstellung von intratumoralen anaplastischen Herden hilfreich.

Während radiologisch (und pathoanatomisch) zirkumskripte Läsionen primär einer lokalen Behandlung (mikrochirurgische Operation, in Einzelfällen stereotaktische Brachytherapie oder perkutane Bestrahlung) zugeführt werden, sind die massiv infiltrativ, diffus wachsenden Gliome oft nicht vollständig resezierbar. Je nach klinischer Symptomatik, begleitenden Risikofaktoren und Wachstumsverhalten müssen unter Umständen multiple Therapieverfahren kombiniert werden. Bei Patienten mit Anfallssymptomatik ist die Operation auch unter dem Gesichtspunkt der Anfallskontrolle/-reduktion zu diskutieren. Eine alleinige Radio- oder Chemotherapie wird derzeit in multizentrischen Studien evaluiert. Es ist zu erwarten, dass für die Auswahl derartiger Verfahren die molekulare Signatur der Tumoren zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Einleitung

Häufig werden Gliome, welche die WHO dem Grad I und II zuordnet, als „niedermaligne Gliome“ (im englischen Sprachgebrauch low-grade glioma) bezeichnet, um eine Abgrenzung zu den malignen Gliomen (anaplastische Gliome WHO-Grad III und das Glioblastom WHO-Grad IV) vorzunehmen. Dabei ist die Bezeichnung „niedermaligne“ nicht mit gutartig gleichzusetzen. Der klinische Verlauf von Patienten mit Gliomen WHO-Grad II kann recht unterschiedlich sein und durchaus in einen raschen Tumorprogress und gegebenenfalls auch in eine sekundäre Malignisierung münden.

Studien, in denen molekulargenetische Befunde mit klinischen Verläufen korreliert wurden, haben gezeigt, dass sich molekular distinkte Tumoren mit klinischer Relevanz unterscheiden lassen [2, 16, 26]:

- Das pilozytische Astrozytom als eigene Entität, die sich biologisch und klinisch deutlich von den Gliomen der WHO-Grade II unterscheidet. Es wurde in den letzten Jahren als Single Pathway Disease erkannt, da Tumoren dieses Typs durch eine Aktivierung eines einzigen Signalweges, der Mitogen-aktivierten-Proteinkinase(MAPK)-Signalkaskade, gekennzeichnet sind. Ursächlich dafür sind insbesondere aktivierende Veränderungen des BRAF-Proto-Onkogens.
- Mutationen in den Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-1- und -2-Genen bei Gliomen der WHO-Grade II und III sind sehr häufig – nicht jedoch bei Glioblastomen (WHO-Grad IV). Dies zeigt, dass die meisten Glioblastome nicht aus WHO-Grad-II- oder -III-Gliomen hervorgegangen sind. Es muss daher ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Gliomen mit oder ohne IDH-Mutation in der Hirntumorklassifikation gemacht werden.
- Neben dem IDH-Status ist der Verlust genetischen Materials auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q) im Tumorgewebe, kurz 1p/19q-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Kodeletion genannt, ein wichtiger molekularer Biomarker bei Gliomen und kennzeichnet Oligodendrogliome.
- Diese Veränderungen erlauben eine Einteilung dieser Tumoren in drei große molekulare Gruppen. Diese beruht im Wesentlichen auf dem IDH- und 1p/19q-Status:
  - Gliome mit IDH1/2-Mutation mit 1p/19q-Kodeletion
  - Gliome mit IDH1/2-Mutation ohne 1p/19q-Kodeletion
  - Gliome ohne IDH1/2-Mutation

Die Verwendung dieser molekularen Marker führt zudem dazu, dass die mit hoher diagnostischer Unsicherheit belastete Gruppe der Mischgliome (Oligoastrozytome) fortfällt, da diese Tumoren durch molekulare Testung entweder den oligodendroglialen Tumoren mit IDH-Mutation *und* 1p/19q-Kodeletion oder den astrozytären Gliomen mit oder ohne IDH-Mutation zugeordnet werden können.

Gliome WHO-Grad I treten im Erwachsenenalter sehr selten auf, am häufigsten ist noch das pilozytische Astrozytom. Alle anderen Formen (z. B. das Gangliogliom, der dysembryoplastische neuroepitheliale Tumor oder das subependymale Riesenzell-Astrozytom) sind rar und werden im Rahmen des Tumormanuals im Kapitel „ZNS-Tumoren im Kindesalter“ besprochen – hier wird zudem auf neuroonkologische Lehrbücher verwiesen [13, 17, 22]. Diese Tumoren sind durch chirurgische Verfahren heilbar.

Im Folgenden sollen in diesem Kapitel nur die Tumoren WHO-Grad II besprochen werden. Dabei werden in den einzelnen Gliederungspunkten Astrozytome/Oligodendrogliome und Ependymome insoweit unterschiedlich abgehandelt, als für den klinischen Gebrauch relevante Unterscheidungen vorzunehmen sind.

Essentials
- In Zukunft wird die Einteilung der Gliome nach WHO die molekulare Signatur stärker berücksichtigen: Insbesondere das Vorliegen einer IDH1/2-Mutation und die Kodeletion 1p/19q wird zu drei Gruppen führen, die klinisch unterschiedliche Verläufe aufweisen und differenzielle Therapien erfordern.

Epidemiologie

Astrozytome

Astrozytome WHO-Grad II sind Tumoren astrozytären Ursprungs mit einem hohen Grad an zellulärer Differenzierung im histologischen Bild. Es werden mehrere histopathologische Unterformen unterschieden – bedeutsam ist die Untergruppe des gemistozytischen Astrozytoms mit einer schlechteren Prognose.

Sechzig Prozent der Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad II werden zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr symptomatisch, nur ein kleiner Teil vor dem 20. Lebensjahr (10 %). Ein Drittel der Patienten ist älter als 45 Jahre. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 34 Jahren ist es also mehr das Gliom der ersten Lebenshälfte. Es besteht eine leichte Häufung bei Männern (Verhältnis 1,8 : 1) [17, 22].

Oligodendrogliome

Oligodendrogliome WHO-Grad II werden auch häufiger in der fünften und sechsten Dekade diagnostiziert. Das mittlere Alter liegt bei 43 Jahren. Auch hier besteht eine Häufung für das männliche Geschlecht (Verhältnis 2 : 1).

Ependymome

Ependymome WHO-Grad II sind, verglichen mit der spinalen Manifestation, intrakraniell sehr selten. Sie treten hauptsächlich in der hinteren Schädelgrube mit Beziehung zum Boden des vierten Ventrikels auf, seltener in den Seitenventrikeln. Es handelt sich hier eher um einen Tumor des Kindes- sowie des jungen Erwachsenenalters. Eine Ausnahme hiervon ist die Sonderform des Subependymoms, das sehr langsam wächst und oft jenseits des fünften Lebensjahrzehnts diagnostiziert wird.

Klinische Symptome

Die häufigste Erstmanifestation eines Glioms, welches histologisch später als WHO-Grad II eingestuft wird, sind epileptische Anfälle (40 % bis 80 % aller Fälle in verschiedenen Serien). Hierbei unterschei-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

den sich Astrozytome und Oligodendrogliome nicht. Sehr viel seltener sind neurologische Defizite oder Hirndruckzeichen die erste Manifestation. Daraus folgt, dass es sich bei diesen Patienten in der Regel eher um jüngere Menschen ohne oder mit allenfalls geringen neurologischen Defiziten handelt.

Intrakranielle Ependymome

Insbesondere in ihrer häufigsten Manifestation (in der hinteren Schädelgrube) führen Hirndrucksymptome, verbunden mit Hirnnervenstörungen, zur Diagnostik. Diese Tumoren können durch langsames Wachstum und Kompensationsmechanismen des zentralen Nervensystems ein sehr großes Volumen erreichen, bis sie klinisch manifest werden. Insbesondere bei Tumorausdehnungen bis in das Foramen magnum oder darüber hinaus bis in den Spinalkanal wird sehr eindrucksvoll über Zeichen der chronischen unteren Einklemmung (z. B. Singultus, Nackenschmerzen und Störungen der kaudalen Hirnnerven) berichtet.

Essentials

- Die klinischen Symptome bei Gliomen WHO-Grad I und II können sehr unspezifisch sein – insbesondere bei jungen Erwachsenen muss bei erstmaligem Auftreten von Anfällen immer ein Gliom ausgeschlossen werden!

Neuroradiologische Diagnostik

Pilozytisches Astrozytom

Meist im Kleinhirn und im Nervus und Traktus opticus lokalisiert, erscheint es in der T2-Gewichtung hyperintens und scharf begrenzt mit wenig umgebendem Ödem. In der T1-Gewichtung ist es hypointens, nimmt nach GD-Gabe Kontrastmittel auf und enthält oft Zysten, seltener Verkalkungen.

Pleomorphes Xanthoastrozytom

Der supratentorielle, eher temporal oberflächlich gelegene Tumor besteht meist aus einer Zyste und einem Tumorknoten, der unscharf abgrenzbar sein kann, jedoch kaum von Ödem umgeben ist. Im T2-gewichteten Bild erscheint er inhomogen hyperintens, im T1-gewichteten Bild inhomogen iso- bis hypointens. Er nimmt Kontrastmittel auf und zeigt bei dem häufig vorliegenden Bezug zu den Meningen ein „dural tail“.

Astrozytom

Das von Astrozyten ausgehende und das umgebende Hirngewebe infiltrierende Gliom kann in der T2-Gewichtung mehr oder weniger scharf demarkiert erscheinen, wirkt homogen hyperintens, in der T1-Gewichtung hypointens und nimmt in der Regel kein Kontrastmittel auf; die CT zeigt eine homogene hypodense Raumforderung. Fehlende KM-Aufnahme ist jedoch kein Beleg für ein Gliom Grad II! [18, 21]

Oligodendrogliom

Das von Oligodendrozyten ausgehende Gliom weist häufig in der CT erkennbare Verkalkungen auf. Der Signalgehalt in der MRT ist oft inhomogen, in etwa der Hälfte der Fälle besteht eine Kontrastmittelaufnahme.

Ependymom

Die langsam wachsenden, von den Ependymzellen ausgehenden Tumoren sind zu zwei Drittel infratentoriell im vierten Ventrikel und zu einem Drittel supratentoriell (hier überwiegend im periventrikulären Marklager) lokalisiert. Bei Lokalisation im vierten Ventrikel wächst der Tumor typischerweise ausgussartig durch die Foramina des Ventrikels in die Zisternen. In T1- und T2-Gewichtung zeigen Ependymome ein heterogenes, teils iso- teils hypo- (T1) bzw. hyperintenses (T2) Signal und nach Kontrastmittelgabe eine leichte bis mäßig starke Kontrastmittelanreicherung. In circa der Hälfte der Fälle sind sie verkalkt. Zysten und Einblutungen sind häufig. Die wichtigste Differenzialdiagnose bei infratentoriellem Wachstum ist das Medulloblastom (PNET-MB). Zum Ausschluss einer spinalen Metastasierung sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie

Astrozytome/Oligodendrogliome

Die Behandlungsentscheidung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapiemodalität und der Reihenfolge der einzelnen therapeutischen Schritte hängt bei Patienten mit dem klinischen und radiologischen Verdacht auf ein Gliom WHO-Grad II ganz entscheidend von mehreren individuellen Faktoren ab. Für den weiteren Krankheitsverlauf gibt es bestimmte Faktoren, die die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens mitbestimmen. Höheres Lebensalter (> 40 Jahre), großes Tumorvolumen (> 40 ml), schlechter neurologischer Score (Vorliegen von neurologischen Defiziten) sowie eine lokale Kontrastmittelaufnahme definieren ein erhöhtes Risiko. Patienten mit einem anaplastischen (WHO-Grad III) Fokus, mit einer TP53-Mutation und Patienten ohne IDH1/2-Mutation weisen ebenfalls eine deutlich schlechtere Prognose auf [1, 2, 16, 19, 20, 26].

Mikrochirurgische Resektion

Aus den voranstehenden Ausführungen geht hervor, dass für jeden Patienten ein individuelles Risikoprofil besteht, das eine ebenso auf den Einzelfall zugeschnittene Handlungsentscheidung verlangt. Grundsätzlich gilt, dass die in der MRT scharf umschriebenen Gliome in gut zugänglichen Regionen einer mikrochirurgischen Resektion zugeführt werden sollten. In funktionstragenden (eloquenten) Arealen sollte dies stets unter Zuhilfenahme von intraoperativen Monitoringverfahren und gegebenenfalls einer intraoperativen Bildgebung (z. B. intraoperativer Ultraschall) erfolgen (siehe Kapitel „Mikrochirurgische Operation“). Da sich auch in Tumoren ohne Kontrastmittelaufnahme in der MRT anaplastische Foci verbergen können, die Therapieentscheidung und Prognose beeinflussen, ist es sinnvoll, diese vor einer Resektion oder einer Biopsie durch ein ^{18}FET-PET zu identifizieren, um sie gezielt neuropathologisch zu untersuchen [21].

In eloquenten Arealen kann bei zirkumskripten Läsionen unter 3,5 cm Durchmesser die interstitielle Radiochirurgie durch stereotaktische Implantation von ^{125}Iod-Seeds erfolgen (s. u.). Hierbei wird eine sehr gute Tumorkontrolle erreicht durch eine hochdosierte, kontinuierliche Strahlenwirkung über einen Zeitraum von circa drei Wochen mit einem sehr steilen Dosisabfall zur Peripherie. Bei sehr komplex lokalisierten Tumoren mit einem größeren Volumen stellt auch die Kombination der mikrochirurgischen Resektion mit einer zusätzlichen interstitiellen Radiochirurgie von Tumorresten, die unter dem Aspekt des Funktionserhalts zurückgelassen werden müssen, ein effektives und sicheres Vorgehen dar [7, 14].

Bei diffusen Astrozytomen mit schlechter Abgrenzung zum umgebenden Gewebe ist eine chirurgische Intervention dann sinnvoll, wenn eine deutliche Raumforderung vorliegt, die (z. B. durch Mittellinienshift oder Kompression auf Hirnstammebene) eine Dekompression zur Druckentlastung notwendig macht. In Fällen, in denen ein schlecht abgegrenztes, diffuses Gliom zu keinerlei lokaler Raumforderung führt, ist der Wert einer resektiven Chirurgie nicht belegt. In jedem Fall gilt es jedoch, eine histologische Sicherung mit Bestimmung der molekulargenetischen Parameter herbeizuführen, da diese, wie eingangs erwähnt, eine genauere diagnostische und prognostische Einordnung erlauben.

Interstitielle Brachytherapie

Umschriebene Tumoren mit einem Durchmesser von 3 cm, in Ausnahmefällen bis 4 cm, eignen sich sehr gut für eine interstitielle Brachytherapie mit stereotaktischer Implantation eines oder mehrerer ^{125}Iod-Strahler. Der Eingriff wird in der Regel in Lokalanästhesie nach invasiver Fixierung eines stereotaktischen Grundringes über ein 2 mm großes Bohrloch durchgeführt. Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung erfolgt auf der Basis des im stereotaktischen Ring durchgeführten Computertomogramms und eines mit dem Computertomogramm fusionierten Kernspintomogramms. Die zusätzliche Fusion eines ^{18}FET-PET kann die Präzision der Bestrahlungsplanung in einigen Fällen weiter erhöhen. Charakteristisch für die interstitielle Brachytherapie ist die hohe intratumorale Dosisapplikation mit steilem Dosisabfall zur Peripherie. Die Tumorranddosis sollte bei 54 Gy liegen und die mittlere Energiedosisleistung im Bereich von 10 cGy pro Stunde. Die Bestrahlung erfolgt über einen Zeitraum von 20–35 Tagen. Temporäre Implantate sollten Permanentimplantaten vorgezogen werden, da hierdurch eine kontrolliertere

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bestrahlung erfolgen kann. Die Behandlungsergebnisse nach interstitieller Brachytherapie entsprechen denen nach mikrochirurgischer Tumorresektion oder primärer perkutaner Bestrahlung [9, 10].

Die perioperative Morbidität liegt unter 2 % und das Risiko einer radiogenen Komplikation für Tumoren mit einem Durchmesser von maximal 3,5 cm unter 3 % [8]. Das Verfahren kann in jeder Lokalisation des Gehirns durchgeführt werden. Durch die protrahierte Form der Bestrahlung mit niedriger Energiedosisleistung kann die Strahlenbelastung für das extraläsionale normale Gewebe minimiert werden, sodass eine perkutane Strahlentherapie nach bereits durchgeführter interstitieller Radiochirurgie ohne signifikante Erhöhung für eine radiogene Komplikation im Falle einer Tumorprogression durchgeführt werden kann. Insgesamt ist die interstitielle Brachytherapie der WHO-Grad-II-Astrozytome und -Oligoastrozytome eine hoch effektive, minimalinvasive Behandlungsoption für zirkumskripte Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von 3,5 cm. Sie stellt auch eine attraktive Behandlungsoption für zirkumskripte Resttumoren nach mikrochirurgischer Teilresektion dar (kombinierte mikrochirurgische/radiochirurgische Therapie) [14].

Die stereotaktische Brachytherapie ist nur an wenigen Zentren verfügbar.

Perkutane Radiotherapie

Bezüglich der Effektivität einer perkutanen Radiotherapie gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. In großen prospektiven Serien konnte sowohl in Europa als auch in den USA unabhängig voneinander gezeigt werden, dass eine zusätzliche perkutane Bestrahlung nach mikrochirurgischer Operation zwar die Zeit bis zur Progression signifikant verlängern konnte, ein Überlebensvorteil war für die Patienten damit aber nicht verbunden. Aus diesen Serien wurde daher die Schlussfolgerung gezogen, dass die adjuvante Bestrahlung nach Resektion ohne Nachteil für den Patienten zurückgestellt werden könne [4, 5, 6, 12, 25]. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die vorliegenden Studien mit ihren relativ weit gefassten Einschlusskriterien der Heterogenität dieser komplexen Tumorentität nicht gerecht geworden sind und möglicherweise selektive, günstige Effekte der Strahlentherapie, beispielsweise für ältere Patienten (> 40 Jahre) mit erhöhtem Progressions- und Malignisierungsrisiko, nicht erfasst haben. Zudem entsprechen die im Rahmen dieser Studien angewendeten Techniken sowohl der Bestrahlungsplanung als auch der eigentlichen Strahlentherapie nicht den heute allgemeingültigen Standards.

Die Domäne der primären perkutanen konformalen Bestrahlung sehen wir in der Behandlung der diffusen Astrozytome mit ausgeprägter infiltrativer Tendenz (Tumorausdehnung in der T2-gewichteten Kernspintomografie deutlich größer als in der T1-Gewichtung). Eine primäre Chemotherapie kann bei Patienten mit Oligoastrozytomen erwogen werden, insbesondere dann, wenn der Tumor in eloquenten Arealen lokalisiert oder schlecht abgegrenzt erscheint [23, 24].

Im Falle einer Tumorprogression bei nicht resektablem Rezidiv findet die perkutane Strahlentherapie ihren Einsatz. Dabei sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Tumorrezidivs (insbesondere bei Auftreten von kontrastmittelaufnehmenden Arealen in der MRT) die Indikation zur erneuten bioptischen Gewebesicherung großzügig gestellt werden, um Fälle einer sekundären Malignisierung zu WHO-Grad-III-Tumoren oder einem Glioblastom gegebenenfalls einer zusätzlichen Chemotherapie zuzuführen. (Dies gilt insbesondere für anaplastische Oligodendrogliome!)

Chemotherapie

Der Wert der Chemotherapie für Astrozytome und Oligodendrogliome mit WHO-Grad II ist derzeit noch nicht ausreichend validiert. Insbesondere bei Oligodendrogliomen mit LOH 1p/19q ist hier jedoch eine Effizienz nach der vorliegenden Datenlage wahrscheinlich. Die Langzeitergebnisse der RTOG 98-02 Studie legen nahe, dass die Kombination von Bestrahlung und PCV-Chemotherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z. B. große postoperative Tumorreste, Alter > 40 Jahre) das Überleben verlängert. Weitere Studien hierzu (u. a. der EORTC) befinden sich derzeit in der Auswertung. Es darf aber als sicher gelten, dass die molekulare Stratifizierung zukünftig in die Behandlungsentscheidung mit einfließen wird [3, 11, 15].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ependymome

Sie werden mikrochirurgisch soweit als möglich reseziert. Bei Ependymomen der hinteren Schädelgrube ist durch die enge Lagebeziehung zu den Hirnnerven und/oder zum Hirnstamm (hier häufig Boden des vierten Ventrikels) der Einsatz des multimodalen elektrophysiologischen Monitorings erforderlich. Im Einzelfall kann es notwendig sein, unter dem Gesichtspunkt der Funktionserhaltung, gerade im Bereich des Bodens des vierten Ventrikels, kleine Tumorreste zurückzulassen.

Die Empfehlungen hinsichtlich einer Nachbestrahlung nach Resektion von Ependymomen WHO-Grad II sind uneinheitlich. Im Falle des Vorliegens von Tumorresten wird in jedem Fall eine perkutane Nachbestrahlung mit einer Dosis von 50,4–54 Gy empfohlen. Aufgrund der Rezidivwahrscheinlichkeit wird jedoch auch ohne kernspintomografischen Nachweis von Tumorresten die Indikation für eine perkutane Nachbestrahlung großzügig gestellt [22].

Essentials

- Gliome WHO-Grad I und II erfordern eine differenzierte Therapie. Patientenspezifische Faktoren und radiologische Befunde sowie die histologische und molekulare Signatur des Tumors sind wichtige Determinanten für die Therapieentscheidung.

Nachsorge

In der Regel werden die Patienten mit Astrozytomen/Oligodendrogliomen WHO-Grad II sowohl nach mikrochirurgischer Resektion, interstitieller Radiochirurgie als auch nach konventioneller Strahlentherapie zunächst drei Monate nach abgeschlossener Behandlung ambulant sowohl klinisch-neurologischen als auch radiologischen Kontrollen unterzogen. Bei unauffälligem Verlauf erfolgen die weiteren Kontrollen halbjährlich. Kürzere Nachbeobachtungsintervalle sind bei fraglichem Tumorprogress oder neuen neurologischen Symptomen indiziert. Bei Ependymomen WHO-Grad II sind jährliche Kontrollen in der Regel ausreichend.

Zusammenfassung und Ausblick

Die derzeit schon vorhandene molekulare Subklassifizierung der Tumoren reflektiert das biologische und klinische Verhalten weit besser als die bisher gültige WHO-Einteilung. Diese molekularen Klassifizierungssysteme werden die neue WHO-Einteilung prägen und in Zukunft noch mehr, auch durch Validierung weiterer molekularer Marker, bereichern. Die konventionelle „anatomische" Kernspintomografie muss zukünftig erweitert werden um die sogenannte „physiologische" Bildgebung mit Darstellung von diffusions- und perfusionsgewichteten Sequenzen. Auch die jetzt schon bei diesen Tumoren hilfreiche ^{18}FET-PET-Bildgebung wird zunehmend verbreitet und validiert werden. Hinsichtlich der Behandlungsansätze müssen besondere systemische Therapien, wie die perkutane Strahlentherapie und die Chemotherapie, zunehmend unter dem Blickwinkel der molekularen und über Bildgebungsparameter definierten Subgruppen evaluiert werden.

Literatur

1 Bauman G, Lote K, Larson D et al (1999) Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 923–929

2 Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD et al (Cancer Genome Atlas Research Network) (2015) Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. N Engl J Med 372(26): 2481–2498

3 Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG et al (2014) Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. J Clin Oncol 32: 5 s abstract #2000

4 Henderson KH, Shaw EG (2001) Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. Semin Radiat Oncol 11(2): 145–151

5 Karim AB, Afra D, Cornu P et al (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 316–324

6 Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844. Int J Rad Oncol Biol Phys 36: 549–556

7 Kreth FW, Faist M, Grau S et al (2006) Interstitial 125I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. Cancer 106(6): 1372–1381

8 Kreth FW, Faist M, Rossner R et al (1997) The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol 43: 253–260

9 Kreth FW, Faist M, Rossner R et al (1997) Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. Cancer 79: 370–379

10 Kreth FW, Faist M, Warnke PC et al (1995) Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. J Neurosurg 82: 418–429

11 Laack NN, Sarkaria JN, Buckner JC (2015) Radiation Therapy Oncology Group 9802: Controversy or Consensus in the Treatment of Newly Diagnosed Low-Grade Glioma? Semin Radiat Oncol 25(3): 197–202

12 Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM (2000) Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology 54: 1442–1448

13 Paulino AC, Wen BC, Buatti JM et al (2002) Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. Am J Clin Oncol 25(2): 117–122

14 Peraud A, Goetz C, Siefert A et al (2007) Interstitial iodine-125 radiosurgery alone or in combination with microsurgery for pediatric patients with eloquently located low-grade glioma: a pilot study. Childs Nerv Syst 23(1): 39–46

15 Prabhu RS1, Won M, Shaw EG et al (2014) Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. J Clin Oncol 32(6): 535–541

16 Reuss DE, Kratz A, Sahm F et al (2005) Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol 130(3): 407–417

17 Schlegel U, Weller M, Westphal M (2003) Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart (ISBN 978-3-13109-062-1)

18 Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ et al (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology 24; 59(6): 947–949

19 Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol 17(9): 1124–1133

20 Staender M, Peraud A, Leroch B et al (2004) Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis. Cancer 101(5): 1028–1035

21 Thon N, Kunz M, Lemke L et al (2015) Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses. Int J Cancer 136(9): 2132–2145

22 Tonn JC, Westphal M, Rutka JT et al (2006) Neuro-Oncology of CNS Tumors. Springer, Berlin (ISBN-10-3-54025-833-7)

23 van den Bent M, Chinot OL, Cairncross JG (2003) Recent developments in the molecular characterization and treatment of oligodendroglial tumors. Neuro Oncol 5(2): 128–138

24 van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R (2006) Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. Eur J Cancer 42: 582–588

25 van den Bent MJ1, Afra D, de Witte O et al (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet 366(9490): 985–990

26 Weller M, Weber RG, Willscher E et al (2015) Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. Acta Neuropathol 129(5): 679–693

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Höhergradige Gliome (WHO-Grad III und IV)

Y. M. Ryang, O. Schnell, S. E. Combs

Abstrakt

Molekulare Biomarker haben mittlerweile in der Diagnosestellung, der prognostischen Einschätzung und Therapieplanung maligner Gliome große Bedeutung gewonnen. Dies wird zu grundlegenden Änderungen in der WHO-Klassifikation dieser Tumoren führen, welche voraussichtlich im Frühjahr 2016 veröffentlicht werden wird (siehe hierzu auch Kapitel „WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems"). Auf der Basis dieser Biomarker werden moderne Therapiestrategien im Rahmen interdisziplinärer Tumorboards zunehmend personalisiert festgelegt.

Der günstige prognostische Stellenwert der mikrochirurgischen Komplettresektion ist inzwischen durch zahlreiche Studien belegt worden und sollte angestrebt werden, wenn diese risikoarm durchgeführt werden kann (siehe Kapitel „Mikrochirurgische Operation"). Mithilfe der modernen, bildgeführten Neuronavigation sowie intraoperativer Funktionsdiagnostik (siehe Kapitel „Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring") sind Komplettresektionen auch in vermeintlich eloquenten Arealen gefahrarm durchführbar.

Die Indikation zur stereotaktischen Serienbiopsie (siehe Kapitel „Molekulare stereotaktische Serienbiopsie intrazerebraler Prozesse") muss immer dann geprüft werden, wenn eine Komplettresektion nicht möglich erscheint. In diesem Fall ist es zwingend erforderlich, die Biomarker über kleine Gewebsbiopsate zeitnah zu bestimmen.

Die chemotherapeutische Behandlung maligner Gliome hat im Falle eines methylierten MGMT-Promotors und/oder einer chromosomalen Kodeletion 1p/19q in den letzten Jahren eine sehr große Bedeutung gewonnen. Fraktionierte Bestrahlungsprotokolle konkomitant mit Temozolomid oder vor PC(V)-Chemotherapie (bei Oligotumoren) und in Kombination mit Bevacizumab in der Rezidivsituation (Re-Bestrahlung) haben das therapeutische Spektrum erweitert (siehe auch Kapitel „Strahlentherapie, Brachytherapie und Radiochirurgie").

Epidemiologie und klinische Symptomatik

WHO-Grad-III- und -IV-Gliome werden unter dem Oberbegriff der höhergradigen Gliome (HGG) oder malignen Gliome zusammengefasst. HGG machen ca. 80 % aller malignen ZNS-Tumoren aus. Das Glioblastom (WHO-Grad IV) ist davon der häufigste primäre ZNS-Tumor [44]. Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Hierbei wird sich, wie bereits erwähnt, nach der neuen WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren 2016 eine grundlegende Neuerung ergeben. Anstelle einer Einteilung nach rein histopathologischen und immunhistochemischen Kriterien (WHO-Klassifikation von 2007 [37]) wird die neue WHO-Klassifikation schwerpunktmäßig molekularpathologische Biomarker, die wesentlich das biologische und klinische Verhalten und somit die Prognose bestimmen, berücksichtigen. Aktuell wird dies bereits unter dem Oberbegriff der „integrierten Diagnose" nach den ISN-Haarlem Consensus Guidelines [38] mit einbezogen.

Die Symptome der HGG sind meist unspezifisch und bedingt durch Steigerung des intrakraniellen Drucks und/oder eine lokale Hirnfunktionsstörung. In absteigender Reihenfolge sind die häufigsten Symptome Kopfschmerzen (71 %), Epilepsie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung der HGG.

Tumor	Inzidenz[a]	M/W Ratio	Mittleres Alter (Jahre)
Glioblastom WHO° IV	2–5	1,3–1,5	53–62
Anaplastisches Astrozytom WHO° III	0,3–0,5	1,1–1,8	41–46
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO° III	0,2–0,7	1,5–3,3	49–50

[a] pro 100 000 Personen pro Jahr

Tabelle 2. Medianes Überleben bei HGG [63].

Tumor	Medianes Überleben (Monate)
Glioblastom WHO° IV − MGMT-Promotor methyliert − MGMT-Promotor nicht methyliert	15 23 13
Anaplastisches Astrozytom WHO° III (keine 1p/19q-Kodeletion)	42
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO° III (1p/19q-Kodeletion)	> 120

(54 %), mentale Veränderungen (52 %), Papillenödem (52 %), Hemiparese (43 %) und Erbrechen (32 %). Epileptische Anfälle sind häufiger bei langsam wachsenden Tumoren und stellen bei 70–80 % der oligodendroglialen Tumoren das Initialsymptom dar. Retrospektiv lässt sich anamnestisch häufig ein Psychosyndrom mit vermehrter Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen, Gereiztheit, Antriebs- und Leistungsminderung erheben.

Molekulare Biomarker und personalisierte Therapie

Die Primärtherapie maligner Gliome wird nach Vorliegen der histopathologischen und molekulargenetischen Diagnostik unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie dem Alter und klinischen Zustand (Karnofsky performance score, KPS) im Rahmen einer interdisziplinären, neuroonkologischen Tumorkonferenz festgelegt. Die Prognose und Therapie maligner Gliome wird maßgeblich durch molekulargenetische Biomarker wie die IDH1/2-Mutation, die MGMT-Promotormethylierung, 1p/19q-Kodeletion oder den ATRX-Verlust bestimmt. Die medianen Überlebenszeiten sind in Tabelle 2 zusammengefasst [63].

Man unterscheidet dabei zwischen prognostischen (therapieunabhängiges Überleben) und prädiktiven (günstiges Ansprechen auf bestimmte Chemotherapien) Biomarkern.

Das Vorliegen einer IDH1/2-Mutation ist ein prognostisch günstiger Biomarker für das Gesamtüberleben [16, 68, 75]. Anaplastische Gliome ohne IDH-Mutation sind in ihrem biologischen Verhalten mit Glioblastomen vergleichbar [12, 52]. Zudem hat die IDH-Mutation eine prädiktive Bedeutung in Bezug auf die Chemotherapie beim anaplastischen Astrozytom [42]. Während die IDH1-Mutation auf dem R132H-Codon in ca. 90 % aller anaplastischen WHO-Grad-III-Tumoren vorliegt, weisen Glioblastome nur in ca. 5 % eine IDH1/2-Mutation auf [16]. Ein ATRX(alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked)-Verlust geht mit einer signifikant verbesserten Prognose einher und ist meist assoziiert mit einer IDH-Mutation und quasi nie mit einer 1p/19q-Kodeletion [77], sodass nahezu alle Gliome mit ATRX-Verlust anaplastischen Astrozytomen entsprechen [51].

Eine 1p/19q-Kodeletion ist bei Gliomen beweisend für die Diagnose eines Oligodendroglioms und mit einem signifikant verlängerten medianen Gesamtüberleben (mOS) assoziiert [11, 70]. Langzeitergebnisse zweier randomisierten Phase-III-Studien (EORTC 26951 und RTOG 9402) weisen darauf hin, dass Gliome mit 1p/19q-Kodeletion auf eine Kombination aus Radiotherapie und nachfolgender Chemotherapie mit PCV (Procarbazin/CCNU (Lomustin)/Vincristin) signifikant besser gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie ansprechen (mOS 14,7 Jahre gegenüber 7,3 Jahre). Ob bei kodeletierten WHO-Grad-II-Tumoren eine primäre

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Chemotherapie ein erfolgversprechendes Therapiekonzept darstellt, ist derzeit Gegenstand klinischer Untersuchungen.

Bei Glioblastompatienten hat die kombinierte Strahlenchemotherapie mit Temozolomid nach dem EORTC/NCIC-Protokoll zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt. Der MGMT-Promotormethylierungsstatus war in dieser Studie neben der Therapievariablen der wichtigste prognostische/prädiktive Faktor [66]. Die Prognose der methylierten Glioblastome hat sich seit Einführung der Radiochemotherapie mit konkomitantem und adjuvantem Temozolomid signifikant verbessert (mOS = 23,4 vs. 15,3 Monate, [65]), während dies bei Patienten mit nichtmethyliertem MGMT-Promotor nicht der Fall war (mOS = 12,6 vs. 11,8 Monate, [65]). Da aber auch Patienten mit nichtmethyliertem MGMT-Promotor von einer Therapie mit Strahlenchemotherapie profitiert haben, wird dieses Therapiekonzept bei Patienten unter 65 Jahren und gutem klinischem Zustand auch im Fall einer fehlenden MGMT-Promotormethylierung empfohlen.

Bei älteren Patienten (> 65 bzw. 70 Jahre) mit Glioblastom muss das potenzielle Therapierisiko gegenüber dem zu erwartenden Nutzen sorgfältig abgewogen werden. Der Analyse der MGMT-Promotormethylierung kommt hier eine entscheidende Bedeutung zu. Prospektiv-randomisierte Studien konnten zeigen, dass im Falle einer Promotormethylierung eine alleinige Chemotherapie zu sehr guten Ergebnissen führt und diesen Patienten eine zusätzliche Belastung durch eine Strahlentherapie erspart werden kann. Diese Studien haben weiter gezeigt, dass bei unmethyliertem MGMT-Promotor auf eine Chemotherapie verzichtet werden sollte; für diese Patienten stellt die hypofraktionierte Bestrahlung eine wenig belastende und erfolgversprechende Therapieoption dar [41, 76].

Große Bedeutung hat die Bestimmung der IDH-Mutation bei anaplastischen Gliomen. Neue Studien haben darauf hingewiesen, dass IDH-Wildtyp-Patienten eine vergleichbar schlechte Prognose aufweisen wie Patienten mit Glioblastomen. Entsprechend sollten diese Tumoren auch analog zu den Glioblastomen mittels Radiochemotherapie behandelt werden, insbesondere dann, wenn eine MGMT-Promotormethylierung vorliegt. Bei Vorliegen eines IDH-mutierten anaplastischen Glioms mit MGMT-Promotormethylierung und ohne 1p/19q-Kodeletion stellt die Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen eine sinnvolle Therapiealternative dar. Für nichtmethylierte und IDH-mutierte anaplastische Astrozytome wird eine primäre Strahlentherapie empfohlen.

Die wichtigsten Biomarker und ihre prognostische und prädiktive Bedeutung sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Essentials

- Molekulare Biomarker haben große Bedeutung für die Diagnose, die prognostische Einschätzung und die Erstellung personalisierter Therapiekonzepte gewonnen.
- Der Biomarkerstatus maligner Gliome sollte daher immer bestimmt werden. Als günstige Biomarker bei den HGG gelten ein ATRX-Verlust, eine 1p/19q-Kodeletion, eine IDH1/2-Mutation und eine MGMT-Promotormethylierung.

Tumorresektion und Biopsie bei malignen Gliomen

Es besteht heute Konsens, dass eine Komplettresektion der kontrastmittelaufnehmenden Anteile eines Glioblastoms die Prognose von Patienten signifikant verbessert [61, 62]. Mittels fluoreszenzgestützter Resektion konnte die Häufigkeit kompletter Resektionen deutlich gesteigert werden, was zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls geführt hat. Die routinemäßige Applikation von 5-ALA wird daher zur Verbesserung des Resektionsausmaßes empfohlen. Inwieweit teurere bildgebende Verfahren (z. B. intraoperatives MRT) diesem Verfahren ebenbürtig/überlegen sind, muss in weiteren Untersuchungen gezeigt werden.

Die Option einer inkompletten Resektion (sog. tumor debulking) ist immer dann indiziert, wenn ausgeprägte raumfordernde Effekte (z. B. Mittellinienverlagerung) bestehen. Die Bedeutung einer inkompletten Resektion auf die Gesamtprognose bleibt jedoch fraglich.

Insgesamt gilt, dass eine Tumorresektion bei malignen Gliomen nur durchgeführt werden sollte, wenn

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Prognostischer und prädiktiver Wert der Biomarker [64].

Biomarker	Prognostisch für	Prädiktiv für/bei
ATRX-Verlust (WHO° III)	– verbesserte Prognose – meist assoziiert mit IDH-Mutation – quasi nie mit 1p/19q-Kodeletion assoziiert	-
IDH1/2-Mutation (WHO° III und IV)	verlängertes Gesamtüberleben bei anaplastischen Gliomen [75] und GBM [28, 72]	IDH-Wildtyp suggeriert prädiktive Rolle einer MGMT-Promotormethylierung
1p/19q-Kodeletion (WHO° III)	verlängertes Gesamtüberleben [11, 69]	verlängertes Gesamtüberleben bei 1p/19q-kodeletierten anaplastischen Oligodendrogliomen WHO° III bei Kombinationstherapie (RT + PCV) [11, 70]
MGMT-Promotormethylierung (WHO° III und IV)	– anaplastische Gliome, die Radiotherapie oder alkylierende Substanzen erhalten (möglicherweise mit IDH1-Mutation) – verlängertes Gesamtüberleben bei neu diagnostiziertem GBM [24]	Ansprechen auf alkylierende Substanzen beim GBM, auch bei älteren Patienten mit GBM oder anaplast. Astrozytom und beim Rezidivglioblastom

diese risikoarm möglich ist (best safe resection). Bei nicht komplett resezierbaren Tumoren ohne raumfordernde Wirkung muss die stereotaktische Probeentnahme als Alternative erwogen werden. Falls eine Biopsie durchgeführt wird, muss sichergestellt werden, dass der Biomarkerstatus zeitnah bestimmt werden kann, damit eine personalisierte Therapie für den Patienten realisiert werden kann (molekulare stereotaktische Biopsie).

Die aktuell empfohlenen Behandlungspfade sind in Abbildung 1 aufgezeigt.

Essentials

- Komplettresektion ebenso wie junges Alter, IDH1-Mutation und MGMT-Promotormethylierung haben beim anaplastischen Gliom einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben.
- Die Kombinationstherapie aus Bestrahlung und PCV führt bei 1p/19q-Kodeletion zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben.
- Beim Glioblastom sollten das Alter, der klinische Zustand und die MGMT-Promotormethylierung bei der Entscheidung zur Operation sowie der nachfolgenden Strahlen- und/oder Chemotherapie berücksichtigt werden.

Beurteilung des Therapieansprechens

Bei malignen Gliomen und insbesondere im Rezidivfall bzw. mit zunehmender Anzahl durchgeführter Therapien kann es mitunter schwierig sein, sicher zwischen einem neu aufgetretenen Rezidiv bzw. einem erneuten Tumorprogress oder posttherapeutischen Veränderungen, d. h. einer sog. Pseudoprogression bzw. -regression, zu unterscheiden [9].

Interessanterweise konnte in den vergangenen Jahren nachgewiesen werden, dass insbesondere Patienten mit Glioblastomen und methyliertem MGMT-Promotor in der frühen Phase nach Abschluss der Standardradiochemotherapie nach dem EORTC/NCIC-Protokoll [66] eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme zeigen. Diese ist jedoch in der Regel als therapieinduzierte Schrankenstörung zu werten und darf nicht mit einem Tumorprogress verwechselt werden (Pseudoprogression) [8].

Andererseits zeigte sich aber auch, dass es unter antiangiogener Therapie, z. B. mit Bevacizumab, zu einer Reduktion der Blut-Hirn-Schrankenstörung und somit zu verminderter Kontrastmittelanreicherung und Reduktion des perifokalen Ödems kommt. Dies darf jedoch nicht ohne Weiteres als sicheres Kriterium für ein Therapieansprechen oder fehlenden Tumornachweis gewertet werden (Pseudoregression) [74].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

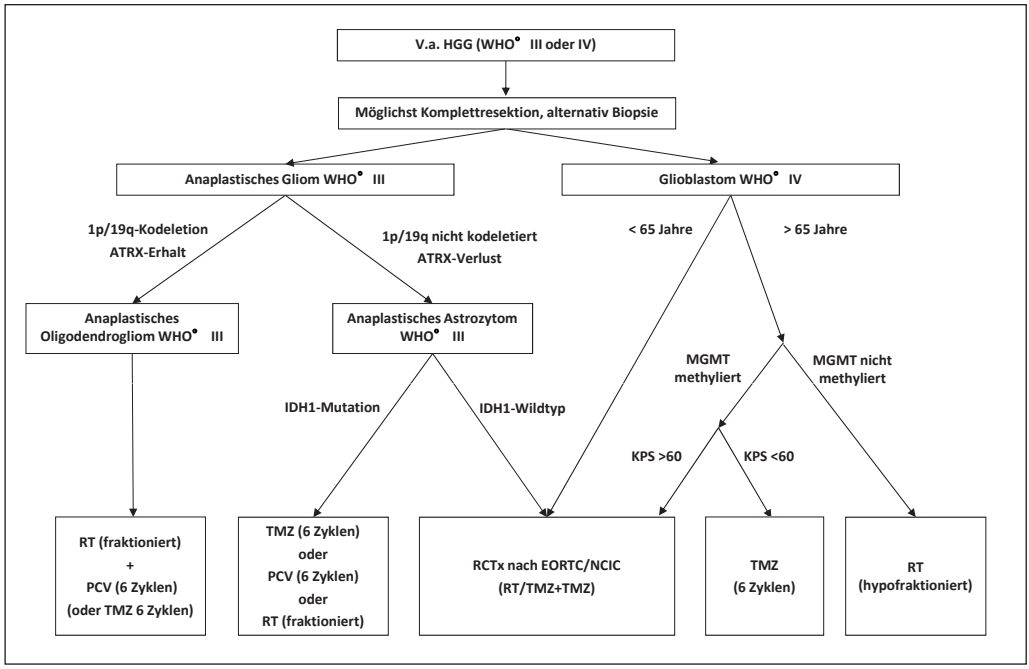


Abbildung 1. Therapiealgorithmus bei Gliomen WHO-Grad III und IV.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden vor einigen Jahren von der Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) Beurteilungskriterien erarbeitet (siehe Tabelle 4), die seither sowohl innerhalb klinischer Studien, aber auch zunehmend im Rahmen der klinischen Routine breite Anwendung in der Neuroonkologie finden [39, 74]. Bestehen auf der Basis dieser Kriterien weitere diagnostische Unsicherheiten, können zusätzliche metabolische, molekulare bildgebende Verfahren (z. B. FET-PET, siehe Kapitel „Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren“) nützlich sein und daher empfohlen werden. Alternativ kommen frühe Verlaufskontrollen (ca. 8 Wochen) in Betracht. Die Indikation zur Biopsie sollte im Zweifelsfall erwogen werden, da sie risikoarm und zuverlässig einen vermeintlichen Tumorprogress bestätigen oder ausschließen kann. Anhand der aktuellen histologischen und molekulargenetischen Befunde können dann personalisierte Therapiekonzepte erstellt werden.

Essentials

- Bei der Beurteilung des Tumorstatus nach multimodaler Therapie müssen Phänomene wie Pseudoprogress/Pseudoregress differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden, um eine Über-/Unterbehandlung des Patienten zu vermeiden.

Rezidivtherapie maligner Gliome

Prinzipiell kommen alle Therapieformen, welche in der Primärtherapie eingesetzt wurden, auch in der Rezidivsituation in Betracht. Diese Salvagetherapien sind allerdings in der Regel risikoreicher und invasiver und stellen meist eine höhere Belastung für die Patienten dar. Daher müssen die Therapiekonzepte in der Rezidivsituation personalisiert und risikoadjustiert erfolgen. Das Alter des Patienten, der klinische Zustand (KPS), Lokalisation und Größe des Tumorrezidivs sowie die molekulargenetische Signatur des Tumors haben großen Einfluss auf die Einschätzung von Risiko und Effektivität der zu wählenden Salvagetherapie.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. RANO-Kriterien nach *Bendszus* und *Platten* [6].

Kriterien	CR	PR	SD	PD
T1 KM-aufnehmende Läsion	keine	≥ 50 % ↓	< 50 % ↓ aber < 25 % ↑	≥ 25 % ↑[a]
T2/FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑[a]
Neue Läsion	keine	keine	keine	vorhanden[a]
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	NA[b]
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓[a]
Erforderliche Kriterien	alle	alle	alle	mind. 1 Kriterium

RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology): KM = Kontrastmittel, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, SD = stabiler Befund, PD = progressiver Befund, FLAIR = „fluid-attenuated inversion recovery", NA = nicht zutreffend

[a] Ein progressiver Befund liegt vor, wenn dieses Kriterium erfüllt ist.

[b] Eine alleinige Zunahme der Kortikosteroide wird bei der Klassifizierung „PD" nicht berücksichtigt, falls der klinische Befund sich nicht verschlechtert.

Handelt es sich beispielsweise um ein umschriebenes Tumorrezidiv, können möglicherweise lokale Therapieverfahren wie eine erneute Tumorresektion (ggf. mit Einbringen lokaler Chemotherapeutika), aber auch umschriebene Bestrahlungsformen (z. B. stereotaktische Brachytherapie, hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung) indiziert sein. Hinsichtlich des Zeitpunktes stellt sich die Frage, ob es sich um ein Rezidiv unter laufender Therapie oder ein Wiederauftreten in der Therapiepause handelt. Insbesondere beim Erstrezidiv ist auch der zeitliche Abstand zur stattgehabten perkutanen Radiatio von Bedeutung, da ggf. eine Re-Bestrahlung eine Therapieoption darstellt.

Dabei ist mit zunehmendem Tumorprogress und bei klinischer Verschlechterung des Patienten aber immer auch abzuwägen, ob von einer weiteren Therapie ein Zurückdrängen oder zumindest Aufhalten des Tumorwachstums unter Erhalt einer für den Patienten akzeptablen Lebensqualität zu erwarten/erhoffen ist.

Essentials

- Bei fehlendem Therapiestandard in der Rezidivsituation sollten Salvagetherapien bei malignen Gliomen unter Berücksichtigung der klinischen und molekulargenetischen Befunde immer risikoadjustiert und personalisiert durchgeführt werden.

Tumorresektion und andere lokale Therapiekonzepte im Rezidiv

Die Indikation zur Resektion eines Rezidivs eines malignen Glioms ist gegeben, wenn prognostisch günstige Faktoren wie ein jüngeres Alter sowie ein guter klinischer Zustand (KPS > 80) vorliegen und der Tumor ohne erhöhtes Risiko vollständig entfernt werden kann [2, 3, 4, 7, 27, 60]. Risikofaktoren für eine Rezidivoperation sind eloquente Lokalisation, eingeschränkter klinischer Score (KPS < 80) und Tumorvolumen > 50 cm^3 [45].

Rezidivresektionen können mit lokalen chemotherapeutischen oder immunologischen Verfahren kombiniert werden; Beispiele sind die Implantation von Polymeren zur intracavitären Chemotherapie mit Carmustin (BCNU, [10]) sowie die postoperative Injektion von radioaktiv markierten Antikörpern gegen extrazelluläre Matrixproteine wie Tenascin (Radioimmuntherapie, [48]).

Trotz vielversprechender Ergebnisse bei ausgewählten Patienten ist die Wirksamkeit dieser Verfahren nicht prospektiv nachgewiesen worden. Dies gilt auch für konvektionsgestützte Verfahren (convection-enhanced delivery, CED) eines zytotoxischen Agens (IL13-PE38QQR) über einen intraoperativ in die Tumorresektionshöhle implantierten Katheter [35]. Die interstitielle photodynamische Therapie (iPDT) stellt einen neuen Therapieansatz dar, welcher auf die Inaktivierung des Tumors durch Lichtbestrahlung nach vorausgegangener Sensibilisierung der Tumorzellen abzielt. Dieses

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Verfahren wird derzeit prospektiv untersucht [57] (siehe Kapitel „Innovative Behandlungskonzepte“).

Re-Bestrahlung im Rezidiv

In der Rezidivsituation sollte die Möglichkeit einer erneuten Strahlentherapie geprüft werden. Mit modernen Techniken der Hochpräzisionsstrahlentherapie ist es heute sehr häufig möglich, eine zweite Bestrahlung sicher durchzuführen. Je nach Größe und Lage der Läsion kann eine Radiochirurgie oder eine fraktionierte Strahlentherapie angeboten werden. In der Regel wird der kontrastmittelaufnehmende Tumor, entweder bei Inoperabilität oder nach einer inkompletten Resektion, einschließlich eines Sicherheitssaumes von ca. 5 mm behandelt. Die Bestrahlungsdosis richtet sich nach der Lage sowie nach der Vorbelastung und der Größe des Volumens und liegt zwischen 36 Gy und 45 Gy in Fraktionsdosen von 2–3 Gy.

Durch eine Re-Bestrahlung kann eine lokale Kontrolle von 3–6 Monaten bei Patienten mit Glioblastom erzielt werden; im Fall eines WHO-Grad-III-Rezidivs ist dieser Zeitraum deutlich länger [17]. Entscheidend für das Therapieoutcome sind der Allgemeinzustand des Patienten, der zeitliche Abstand zur vorangegangenen Strahlentherapie sowie die zugrunde liegende Histologie [15]. Je nach Vortherapie kann die Re-Bestrahlung auch in Kombination mit einer systemischen Therapie, z. B. Temozolomid oder Bevacizumab, durchgeführt werden [14, 19].

Systemische (Chemo-)Therapie

In den meisten Fällen ist bei Vorliegen eines Tumorrezidivs, unabhängig von einem lokalen Verfahren, eine adjuvante systemische Therapie notwendig. Der Einsatz von Temozolomid in der Rezidivsituation wurde in unterschiedlichen Protokollen in einer Vielzahl von klinischen Studien untersucht. Fasst man die Ergebnisse der aktuellen Studien zusammen, so stellt die erneute Temozolomid-Chemotherapie gerade bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor eine effektive Therapieoption dar [46, 73, 78].

Bei Bevacizumab (BEV) handelt es sich nicht um ein Zytostatikum, sondern um einen Antikörper gegen den *vascular endothelial growth factor* (VEGF), der jedoch im Gegensatz zu den USA in der Europäischen Union bislang nicht für die Rezidivtherapie zugelassen wurde. In den vergangenen Jahren sind daher zahlreiche Therapieprotokolle mit BEV in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika untersucht worden [20, 26, 29, 49, 50, 54]. Die Ergebnisse waren jedoch durchgehend enttäuschend und zeigten keine signifikante Verbesserung gegenüber einer BEV-Monotherapie [21].

Essentials

- Bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor stellt die erneute Temozolomidgabe (TMZ-Rechallenge) eine effektive Therapieoption dar. Der Stellenwert von Bevacizumab in der Rezidivsituation bleibt umstritten.

Zusammenfassung und Ausblick

Molekulare Biomarker werden in Zukunft wesentlich die WHO-Klassifikation sowie auch Prognose und Therapie bei den malignen Gliomen bestimmen. So konnte gezeigt werden, dass Biomarker wie ATRX-Verlust, IDH1/2-Mutation, 1p/19q-Kodeletion und MGMT-Promotormethylierung prognostisch günstig sind im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Einige dieser Biomarker sind zudem prädiktiv und erreichen ebenfalls in Verbindung mit bestimmten adjuvanten Therapien ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben.

Dementsprechend hat sich in den vergangenen Jahren die Primärtherapie maligner Gliome für verschiedene Patientengruppen spezifiziert. Insbesondere bei älteren Patienten mit Glioblastomen oder bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen hat die molekulargenetische Subspezifizierung zu neuen Therapiestandards geführt. So haben unabhängige Studien gezeigt, dass bei älteren Patienten mit Glioblastom die Therapie anhand des Methylierungsstatus des MGMT-Promotors ausgerichtet werden sollte, während Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen und 1p/19q-Kodeletion von einer konsekutiven Strahlen-/Chemotherapie mit PCV profitieren und eine signifikant bessere Prognose aufweisen. Für die Mehrzahl der neu diagnostizierten Glioblastome bleibt die Strahlenchemotherapie (RT + TMZ/TMZ) nach dem sog.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Stupp-Protokoll weiterhin der Goldstandard der Behandlung.

Die Behandlung maligner Gliomrezidive ist nach wie vor uneinheitlich. Verschiedene Therapiestudien zu Chemotherapiekombinationen oder auch die Verbindung von klassischer Chemotherapie mit zielgerichteten Therapieansätzen, wie antiangiogener Therapie oder spezifischer Rezeptorblockade, haben bislang keinen Durchbruch erzielen können. Dennoch hat sich gezeigt, dass auch in der Rezidivsituation keinerlei Grund für einen therapeutischen Nihilismus besteht, sondern alle Therapieverfahren, wie Re-Operation, Re-Bestrahlung und Second-Line-Chemotherapeutika, mit teilweise beachtlichem Erfolg eingesetzt werden können.

Die Therapie maligner Gliome war in den vergangenen Jahren geprägt von klassischen Therapieansätzen wie Tumorresektion, konformaler fraktionierter Bestrahlung und systemischen Chemotherapien. Zunehmend wurden jedoch auch antikörperbasierte, zielgerichtete Therapiestrategien in klinischen Studien getestet. Erste Impfstudien konnten bei ausgewählten Patienten bereits vielversprechende Ergebnisse erzielen. In Zusammenschau mit den aktuellen Erkenntnissen molekularbiologischer Subspezifizierungen und der immer breiteren Verfügbarkeit molekularbiologischer Diagnostik werden sich in den kommenden Jahren sicherlich eine Vielzahl neuer und innovativer Therapieansätze entwickeln (siehe auch Kapitel „Innovative Behandlungskonzepte“). Die weitere Entwicklung personalisierter onkologischer Therapiekonzepte wird auch in Zukunft im Mittelpunkt der klinischen und translationalen Forschung stehen.

Literatur

1 Ahluwalia MS (2011) 2010 Society for Neuro-Oncology Annual Meeting: a report of selected studies. Expert Rev Anticancer Ther 11: 161–163
2 Ammirati M, Galicich JH, Arbit E et al (1987) Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. Neurosurgery 21: 607–614
3 Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR (2008) ‘Recurrent’ glioblastoma multiforme, when should we reoperate? Br J Neurosurg 22: 452–455
4 Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH et al (1998) Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery 42: 709–720
5 Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B et al (2013) Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 31: 3212–3218
6 Bendszus M, Platten M (2010) Neuroradiological response criteria for malignant gliomas. Nervenarzt 81(8): 950–955
7 Bloch O, Han SJ, Cha S et al (2012) Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. J Neurosurg 117: 1032–1038
8 Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al (2008) MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. J Clin Oncol 26: 2192–2197
9 Brandsma D, Stalpers L, Taal W et al (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 9: 453–461
10 Brem H, Ewend MG, Piantadosi S et al (1995) The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. J Neurooncol 26: 111–123
11 Cairncross G, Wang M, Shaw E et al (2013) Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 31(3): 337–343
12 Capper D, Reifenberger G (2015) Klassifikation von Gliomen. Nervenarzt 86: 672–683
13 Chinot OL, Wick W, Mason W et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370: 709–722
14 Combs SE, Bischof M, Welzel T et al (2008) Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas. J Neurooncol 89(2): 205–210
15 Combs SE, Edler L, Rausch R et al (2013) Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. Acta Oncol 52(1): 147–152
16 Combs SE, Rieken S, Wick W et al (2011) Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: One step forward, one step back? Rad Oncol 6: 115
17 Combs SE, Thilmann C, Edler L et al (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. J Clin Oncol 23(34): 8863–8869
18 Duffau H, Capelle L, Denvil D et al (2003) Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. J Neurosurg 98(4): 764–778
19 Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2014) Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. J Neurooncol 117(2): 337–345

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

20 Francesconi AB, Dupre S, Matos M et al (2010) Carboplatin and etoposide combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Neurosci 17: 970–974

21 Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 27: 4733–4740

22 Gabayan AJ, Green SB, Sanan A et al (2006) GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional analysis. Neurosurgery 58: 701–709

23 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370: 699–708

24 Gilbert MR, Wang M, Aldape KD et al (2013) Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 31: 4085–4091

25 Gilbert MR, Wang M, Aldape KD et al (2009) RTOG 0625: A phase II study of bevacizumab with irinotecan in recurrent glioblastoma (GBM). J Clin Oncol 27(15S): 2011

26 Gilbert MR, Wang M, Aldape KD et al (2009) RTOG 0625: A phase II study of bevacizumab with irinotecan in recurrent glioblastoma (GBM) [abstract]. J Clin Oncol 27(Suppl 15): 89 s. Abstract 2011

27 Harsh GRt, Levin VA, Gutin PH et al (1987) Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery 21: 615–621

28 Hartmann C, Hentschel B, Wick W et al (2010) Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. Acta Neuropathol 120(6): 707–718

29 Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S et al (2010) Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. Neuro Oncol 12: 508–516

30 Hervey-Jumper SL, Berger MS (2014) Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. Neurosurgery 75: 491–499

31 Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB (1979) Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period. J Neurosurg 50: 624–628

32 Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ et al (2001) PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Neurology 56: 118–120

33 Keime-Guibert F, Chinot E, Taillandier L et al (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 356: 1527–1535

34 Kral T, Kurthen M, Schramm J et al (2006) Stimulation mapping via implanted grid electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. Neurosurgery 58: 36–43

35 Kunwar S, Chang S, Westphal M et al (2010) Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. Neuro Oncol 12: 871–881

36 Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S et al (1998) Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 1005–1111

37 Louis D, Ohgaki H, Wiestler O et al (2007) World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. In: Bosman F, Jaffe E, Lakhani S, Ohgaki (eds) World Health Organization Classification of Tumours, 4th edn. IARC, Lyon

38 Louis D, Perry A, Burger P et al (2014) International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol 24(5): 429–435

39 Lutz K, Radbruch A, Wiestler B et al (2011) Neuroradiological response criteria for high-grade gliomas. Clin Neuroradiol 21: 199–205

40 Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr et al (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8: 1277–1280

41 Malmstrom A, Grønberg BH, Marosi C et al (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 916–926

42 Minitti G, Scaringi C, Arcella A et al (2014) IDH mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. J Neurooncol 11: 377–383

43 Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C et al (2004) Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. Neurosurgery 54(5): 1061–1070

44 Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al (2015) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 17 Suppl 4: iv1–iv62

45 Park JS, Kim HK, Choi YS et al (2010) Outcomes after repeated resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal cancer. Ann Oncol 21: 1285–1289

46 Perry JR, Belanger K, Mason WP et al (2010) Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol 28: 2051–2057

47 Raabe A, Beck J, Schucht P et al (2014) Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method. J Neurosurg 120(5): 1015–1024

48 Reardon DA, Akabani G, Coleman RE et al (2006) Salvage radioimmunotherapy with murine iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 for patients with recurrent primary and metastatic malignant brain tumors: phase II study results. J Clin Oncol 24: 115–122

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

49 Reardon DA, Desjardins A, Peters KB et al (2012) Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naive, recurrent glioblastoma. J Neurooncol 107: 155–164

50 Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ et al (2010) Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. J Neurooncol 96: 219–230

51 Reuss DE, Kratz A, Sahm F et al (2015) Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol 130(3): 407–417

52 Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D et al (2015) ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an 'integrated' diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. Acta Neuropathol 129(1): 133–146

53 Roa W, Brasher PM, Bauman G et al (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 22: 1583–1588

54 Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ et al (2010) Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. Neuro Oncol 12: 1300–1310

55 Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U et al (2006) PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neurology 66: 587–589

56 Schucht P, Seidel K, Beck J et al (2014) Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome. Neurosurg Focus 37(6): E16

57 Schwartz C, Rühm A, Tonn JC et al (2015) Interstitial photodynamic therapy of de-novo glioblastoma multiforme WHO° IV. Neuro Oncol 17: v214–v220

58 Selker RG, Shapiro WR, Burger P et al (2002) The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery 51: 343–355

59 Senft C, Bink A, Franz K et al (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomized, controlled trial. Lancet Oncol 12(11): 997–1003

60 Stromblad LG, Anderson H, Malmstrom P et al (1993) Reoperation for malignant astrocytomas: personal experience and a review of the literature. Br J Neurosurg 7: 623–633

61 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al (2006) ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 7: 392–401

62 Stummer W, Reulen HJ, Meinel T et al and ALA-Glioma Study Group (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. Neurosurgery 62(3): 564–576

63 Stupp R, Brada M, van den Bent MJ et al (2014) High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25(Suppl 3): iii93–iii101

64 Stupp R, Hegi ME, Gorlia T et al and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Candadian Brain Tumor Consortium, CENTRIC study team (2014) Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT-promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15(10): 1100–1108

65 Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10(5): 459–466

66 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352: 987–996

67 Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM et al (2014) Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 15(9): 943–953

68 Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y et al (2010) IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Clin Cancer Res 16: 1597–1604

69 Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB et al (2013) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. J Clin Oncol 31(3): 344–350

70 Van den Bent MJ, Erdem-Eraslan L, Idbaih A et al (2013) MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC Study 26951. Clin Cancer Res 19: 5513–5522

71 Weller M, Cloughesy T, Perry JR (2013) Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet? Neuro Oncol 15: 4–27

72 Weller M, Felsberg J, Hartmann C et al (2009) Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. J Clin Oncol 27(34): 5743–5750

73 Weller M, Tabatabai G, Kästner B et al (2015) MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. Clin Cancer Res 21(9): 2057–2064

74 Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 28: 1963–1972

75 Wick W, Hartmann C, Engel C et al (2009) NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 27: 5847–5880

76 Wick W, Platten M, Meisner C et al (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 13(7): 707–715

77 Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T et al (2013) ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. Acta Neuropathol 126: 443–451

78 Yung WK (2000) Temozolomide in malignant gliomas. Semin Oncol 27: 27–34

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

ZNS-Tumoren im Kindesalter

A. Peraud, T. Reithmeier, U. Schüller, S. E. Combs, J. Saier, H. Scheithauer, I. Teichert von Lüttichau, I. Schmid, M. Baethmann, C. Belka, F. W. Kreth

Abstrakt

Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks sind die häufigsten soliden Neoplasien im Kindesalter. Fortschritte in der molekularen Klassifikation der Tumoren mit Etablierung von Biomarkern und zunehmend darauf angepasster Therapiestrategien unterstreichen auch in der pädiatrischen Neuroonkologie den Trend hin zur personalisierten Medizin. Eine histologische und molekulare Charakterisierung der Tumoren ist daher heute unabdingbar für eine optimale Therapieplanung. Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens hat der Erhalt von Funktion und Lebensqualität heute oberste Priorität.

Die mikrochirurgische Tumorentfernung hat wichtige diagnostische und prognostische Bedeutung. Eine Komplettresektion sollte immer angestrebt werden, wenn diese risikoarm durchführbar ist. Im Fall einer komplexen Tumorlokalisation oder bei Verdacht auf ein Germinom muss immer die Indikation zur stereotaktischen Biopsie erwogen werden.

Der Einsatz von chemo- und strahlentherapeutischen Behandlungskonzepten ist in aktuellen Studienprotokollen insbesondere für niedriggradige Gliome, Ependymome, Medulloblastome und Keimzelltumoren ausführlich beschrieben. Es sollte versucht werden, pädiatrische Patienten im Rahmen laufender klinischer Studien zu behandeln.

Epidemiologie

Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks sind die häufigsten soliden Neoplasien im Kindesalter und rangieren auf dem zweiten Platz aller kindlichen Krebserkrankungen hinter den Leukämien. In Deutschland erkranken jährlich 1800 Kinder bis zu einem Alter von 15 Jahren neu an Krebs. 24 % aller Krebsdiagnosen im Kindesalter entfallen auf Tumoren des ZNS. In der Häufigkeit rangieren astrozytische Tumoren (vor allem pilozytische Astrozytome WHO-Grad I, seltener anaplastische Astrozytome WHO-Grad III und Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV) (30–35 %) vor den embryonalen Tumoren (15–20 %) sowie ependymalen Tumoren (10–15 %). Seltener finden sich Tumoren der Sellaregion (Hypophysenadenom, Hypophysenkarzinom, Kraniopharyngeom) (8–10 %) und Keimzelltumoren (3–5 %) [11, 19, 22].

Hinsichtlich des Auftretens bestimmter Tumorformen zeigt sich eine Altersabhängigkeit. So sind es im ersten Lebensjahr vor allem Tumoren des Plexus choroideus und Teratome, während im Klein- und Schulkindesalter Gliome und embryonale Tumoren typisch sind. Das mittlere Erkrankungsalter für Kinder mit zerebellären Astrozytomen liegt bei 6,8 Jahren. Kinder mit Medulloblastomen sind im Durchschnitt jünger, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 4 Jahren. In bis zu 20 % der Fälle treten Medulloblastome allerdings erst nach dem 15. Lebensjahr auf. Ependymome werden am häufigsten innerhalb der ersten 4 Lebensjahre beobachtet.

Bekannte prädisponierende Faktoren in der Entstehung von kindlichen Hirntumoren sind familiäre Syndrome, wie beispielsweise Neurofibromatose Typ 1 und 2 (Optikusgliome/niedergradige Astrozytome, Akustikusneurinome), die tuberöse Sklerose (subependymale Riesenzell-Astrozytome), das von-Hippel-Lindau-, Li-Fraumeni-, Gorlin-, Turcot-, Rubinstein-Taybi-, Bloom-Syndrom und die Exposition mit ionisierenden Strahlen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials
- Tumoren des ZNS sind die zweithäufigste Neoplasie im Kindesalter.
- Es besteht eine Altersabhängigkeit hinsichtlich des Auftretens bestimmter Tumorformen.

Klinische Symptome

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation kann die zur Diagnose führende klinische Symptomatik ganz erheblich variieren und unterscheidet sich deshalb häufig von der Symptomatik im Erwachsenenalter [16]. Auch hier zeigt sich eine gewisse Altersabhängigkeit. So kann sich bei den Kindern bis zum zweiten Lebensjahr eine zunehmende intrakranielle Drucksteigerung (ICP) zunächst vorrangig durch eine Zunahme des Kopfumfanges bemerkbar machen, da die noch offenen Schädelnähte eine Expansion des Schädels erlauben. Auch die funktionelle Plastizität des Gehirns ermöglicht bis ins Kleinkindesalter eine relative Kompensation fokaler Ausfallserscheinungen, wie Paresen oder höherer kognitiver Leistungen (Sprechen, Verstehen), bei langsam wachsenden Tumoren. Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks machen sich neben dem progredienten Kopfumfang im Säuglings- und Kleinkindalter daher häufig durch eine gespannte Fontanelle und Stauungspapillen bemerkbar [14].

Ältere Kinder berichten dagegen über Kopfschmerzen, sind vermehrt müde und erbrechen vor allem morgens nüchtern. Ursache für den erhöhten ICP kann zum einen das lokale Tumorwachstum sein. Jedoch kann auch die Verlegung der ableitenden Liquorwege zu einem Aufstau mit konsekutivem Hydrozephalus führen und Hirndruck verursachen. Fokale neurologische Ausfallserscheinungen durch direkte Kompression funktioneller Gehirnareale schließen Lähmungen, Gefühlsstörungen, Sprach- und Sehstörungen sowie epileptische Anfälle und eine hypophysäre bzw. hypothalamische Störung, Hirnnervendefizite und bei Raumforderung in der hinteren Schädelgrube einen Torticollis und eine Nackensteifigkeit ein. Auch scheinbar unspezifische Symptome wie erhöhte Irritabilität, psychische Veränderungen mit psychomotorischer Unruhe, Reizbarkeit und Aggressivität sowie kognitive Defizite sind zu erwähnen.

Die Tumorlokalisation ist entscheidend für die fokale Symptomatik. 60 bis 70 % der ZNS-Tumoren im Kindesalter sind in der hinteren Schädelgrube lokalisiert. Tumoren des Kleinhirns verursachen daher Schwindel, Ataxie, Dysmetrie und bei deutlich raumfordernder Wirkung einen Torticollis durch Einengung des Foramen magnum oder hydrozephale Symptome durch die Verlegung des Liquorabflusses im Bereich des vierten Ventrikels. Je nach Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors können die Symptome über Wochen bis Monate bereits bestehen und werden nicht selten mit Magen-Darm-Infekten oder Nahrungsmittelunverträglichkeit erklärt.

Tumoren, die zu einer Infiltration des Hirnstamms führen, machen sich klinisch oft viel dramatischer bemerkbar [21]. So sind hier Hirnnervenausfälle wie Doppelbilder, Fazialisparese, massive Gangstörung, Schluck- und Gleichgewichtsstörung und, bei Infiltration der Area postrema, wiederholtes Nüchternerbrechen oder Singultus zu erwarten. Bei liquorigener Aussaat von Tumorzellen kann es zu einem spinalen Befall mit Querschnittssymptomatik, Blasen- und Mastdarmstörungen kommen. Supratentorielle Tumoren sind dagegen eher durch lokale Ausfallserscheinungen wie epileptische Anfälle, Lähmungen, Gefühlsstörungen oder durch einen Hydrozephalus klinisch auffällig.

Bei spinalen Tumoren sind die klinischen Symptome von der Läsionshöhe abhängig. Sofern der Tumor intramedullär wächst, zeigen sich bedingt durch die Irritation der Bahnsysteme eine sensible und motorische Querschnittssymptomatik wie auch Störungen der Blasen- und Mastdarmkontrolle, welche durch eine begleitende Syrinxbildung noch verstärkt werden können. Sofern die Kompression von außen auf das Rückenmark einwirkt, kann diese seitenbetont in Erscheinung treten und mit Schmerzen lokal am Rücken verbunden sein. Spinale Tumoren, welche von den Nervenwurzeln ausgehen, rufen spezifische radikuläre Defizite (auf die Nervenwurzel beschränkte Lähmung oder Hypästhesie im zugehörigen Dermatom) hervor.

Essentials
- Die klinische Symptomatik ist nicht nur lokalisations-, sondern auch altersabhängig.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Neuroradiologische Diagnostik

Goldstandard in der neuroradiologischen Diagnostik bei Tumoren des ZNS im Kindesalter ist die MR-Untersuchung des Kopfes und/oder der Wirbelsäule [20]. Aufgrund der relativ langen Untersuchungsdauer und der Anfälligkeit für Bewegungsartefakte ist diese bei Kindern im Alter unter 5 Jahren häufig nur in Narkose oder Sedierung möglich. Je nach Zugänglichkeit des jeweiligen Kindes und mit einem erfahrenen und geduldigen Team kann es im Einzelfall auch möglich sein, jüngere Kinder bei Anwesenheit eines Elternteils ohne Narkose im MR-Scanner zu untersuchen. Dies wird umso mehr dadurch erleichtert, wenn gezielt für bestimmte Fragestellungen nur wenige und kurze Sequenzen zur Anwendung kommen. In der Regel ist aber für die Erstdiagnostik und auch zur postoperativen MR-Verlaufskontrolle eine Untersuchung ohne und mit Kontrastmittel unerlässlich. Die CT-Untersuchung ist in der Diagnostik bei kindlichen Tumoren nachrangig in ihrer diagnostischen Wertigkeit und birgt zudem den Nachteil einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung.

Zu den Standardsequenzen im Rahmen einer Tumordiagnostik gehören neben T1-Sequenzen ohne und mit Kontrastmittel die T2-gewichtete MR und auch die FLAIR-Sequenz. Gelegentlich können diffusionsgewichtete Sequenzen und CISS-3-D-Untersuchungen für bestimmte Fragestellungen, gerade in der Operationsplanung, wichtig werden.

Essentials

- Goldstandard in der Diagnostik von kindlichen ZNS-Tumoren ist die MR-Untersuchung.

Therapie

Mit den fortschreitenden Erkenntnissen von biologischen und molekularen Ursachen vieler kindlicher ZNS-Tumoren wird die intensive Zusammenarbeit von Neurochirurgen, Neuropathologen, Pädiatern, Neuroonkologen und Strahlentherapeuten immer bedeutender, um für das jeweilige Kind ein individuelles Behandlungskonzept zu erstellen. So existieren für Medulloblastome, Ependymome und Gliome klare molekulare prognostische Profile. Eine histopathologische und molekulare Charakterisierung des Tumors ist daher heute unabdingbar. Dies wurde in der Vergangenheit an vielen Institutionen bei diffusen intrinsischen Ponsgliomen nicht einheitlich gehandhabt, und viele Kinder wurden ohne histologische Diagnosesicherung einer Strahlen- und ggf. Chemotherapie zugeführt.

Außerdem sollten alle Patienten mit kindlichen ZNS-Tumoren in Studien eingeschlossen werden, um nicht nur eine standardisierte Therapie und Nachbeobachtung zu garantieren, sondern auch dem stetig wachsenden Kenntnisstand zu den unterschiedlichen Tumoren Rechnung zu tragen und damit Therapiestandards zu optimieren. In Deutschland ist es gängiger Standard, dass Tumorproben kindlicher Studienpatienten nicht nur von den lokalen neuropathologischen Instituten analysiert werden, sondern zusätzlich an das jeweilige Referenzzentrum (Hirntumorreferenzzentrum in Bonn) versandt werden.

Regelhaft sollte innerhalb von 48 bis max. 72 Stunden nach operativer Tumorentfernung eine MR-Diagnostik (ohne und mit Kontrastmittel) zur Einschätzung des Resektionsausmaßes erfolgen. Gerade bei Tumoren, die zur spinalen Aussaat neigen, wie Medulloblastome, Ependymome und Plexuskarzinome, empfiehlt es sich, zusätzlich eine MRT der gesamten spinalen Achse idealerweise bereits vor der Operation anzufertigen, da dies erhebliche prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen hat. Häufig wird zusätzlich im Abstand von ca. 2 Wochen zur Operation eine Lumbalpunktion vorgenommen, um auch mikroskopisch mit dem Liquor verschleppte Tumorzellen auszuschließen.

Essentials

- Eine histopathologische und molekulare Diagnostik ist heute für alle kindlichen ZNS-Tumoren zu fordern.
- Der Einschluss in klinische Studien gewährleistet eine standardisierte Therapie und Nachbeobachtung der Patienten.

Mikrochirurgische Resektion und stereotaktische Biopsie

Der mikrochirurgischen Tumorentfernung kommt bei allen gut zugänglichen Tumoren nicht nur zur histologischen Diagnosesicherung, sondern auch

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zur Entfernung der Raumforderung mit dem Ziel der Symptomkontrolle bzw. -verbesserung eine zentrale Rolle zu [1, 5, 8, 16, 19]. In der Regel wird, sofern dies ohne allzu großes Risiko für zusätzliche neurologische Ausfallserscheinungen möglich ist, eine weitgehend komplette Entfernung des Tumors angestrebt. Die Radikalität der Tumorentfernung hat für die meisten Tumoren eine wichtige prognostische Bedeutung und korreliert signifikant mit der rezidivfreien Zeit und ggf. dem Gesamtüberleben.

Um dieses Ziel auch in kritischen Regionen des Gehirns oder des Rückenmarks zu realisieren, sollte ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring zur Überwachung von motorischen und sensiblen Bahnsystemen sowie Hirnstamm- bzw. Hirnnervenfunktionen routinemäßig zum Einsatz kommen. Der Erhalt der Lebensqualität und damit die Integrität der neurologischen Funktionen des Kindes stehen auch bei der chirurgischen Therapie im Vordergrund. So kann in Einzelfällen nur eine Teilentfernung des Tumors erreicht werden. Zusätzlich erleichtert die Anwendung der Neuronavigation basierend auf einem 3-D-MR-Datensatz die gezielte Planung und sorgfältige Resektion gerade bei supratentorieller Tumorlokalisation.

Sofern der Tumor in hocheloquenten oder tiefsitzenden Arealen wie den Stammganglien, der Pinealisregion (vor allem wenn der Verdacht auf einen Keimzelltumor besteht) oder im Hirnstamm lokalisiert ist, sollte eine stereotaktische Probeentnahme durchgeführt werden. Die diagnostischen und therapeutischen Strategien bei Tumoren der Pinealisregion sind im Einzelnen im Kapitel „Tumoren der Pinealisregion“ dargestellt.

Mehr noch als bei erwachsenen Patienten ist für die Planung und Durchführung der Operation auf Besonderheiten des kindlichen Organismus zu achten. Säuglinge und Kleinkinder kühlen nicht nur relativ rasch aus, was sich auf die Homöostase bei OP auswirken kann, sondern sie tolerieren in Abhängigkeit vom vorhandenen Blutvolumen oft nur relativ begrenzte Blutverluste, bevor es zu signifikanten Kreislaufstörungen kommt. Ein erfahrenes anästhesiologisches Team ist für die Operation bei Kindern unter 5 Jahren deshalb besonders wichtig. Auch die Lagerung und Fixierung des Kopfes für die Operation kann bei den kleinen Patienten sehr aufwendig sein. Nicht zuletzt erfordern der Umgang mit kindlichem Gewebe und der Einsatz der idealen Operationstechnik bei Kindern entsprechende Erfahrung.

Essentials

- Die mikrochirurgische Tumorentfernung kommt bei allen gut zugänglichen Tumoren zur Diagnosesicherung und Symptomkontrolle unter Zuhilfenahme intraoperativer Elektrophysiologie und Neuronavigation zum Einsatz
- Der Funktionserhalt sollte dabei vorrangiges Ziel sein.
- Ein erfahrenes Team ist hierfür notwendig, um den Besonderheiten des kindlichen Organismus, gerade bei Kindern unter 5 Jahren, gerecht zu werden.

Molekulare Veränderungen, deren prognostische Bedeutung und mögliche Implikationen für individualisierte Therapieansätze

Der Zugewinn an molekularen Erkenntnissen bei einer Vielzahl kindlicher Tumoren war in den vergangenen Jahren enorm und hat bereits bei einigen Tumoren zu prognostischen Graduierungen und letztendlich Therapieentscheidungen geführt.

So kann für Kinder und Erwachsene mit einem malignen Gliom, welches eine DNA-Hypermethylierung im Bereich des MGMT(O6-Methylguanin-DNA Methyltransferase)-Promotors aufweist und damit zu einer Repression des MGMT-Gens führt, ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Temozolomid erhofft werden. Auch eine Kodeletion auf den Chromosomen 1p und 19q in IDH-mutierten Gliomen hat eine positive prognostische Wertigkeit.

Die genetische Charakterisierung von Hirntumoren hat auch zu einem neuen Verständnis über die klinische Diversität von scheinbar gleichen Tumoren nach WHO-Standard geführt.

Medulloblastom

Gegenwärtig werden Medulloblastome WHO-Grad IV nach histologischen Kriterien in vier Typen unterteilt: klassisch, desmoplastisch/nodulär, mit extensiver Nodularität und großzellig/anaplastisch. Demgegenüber steht eine molekularbiologische

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Klassifikation, die ebenfalls vier Subtypen unterscheidet: WNT Medulloblastom, TP53 WT SHH Medulloblastom, TP53 Mut SHH Medulloblastom und das Medulloblastom non WNT, non SHH.

Das WNT Medulloblastom umfasst mit ca. 15 % die kleinste Gruppe (inklusive der Medulloblastome, die im Rahmen eines Turcot-Syndroms auftreten). Die Tumoren tragen Mutationen, die zu einer Aktivierung des WNT-Signalweges führen. Prognostisch ist dies die günstigste molekulargenetische Medulloblastomvariante mit einem 5-Jahres-Überleben von > 90 %.

Das TP53 WT SHH Medulloblastom kommt vorwiegend in den Altersgruppen unter 3 und über 15 Jahren vor und macht ca. 20 % aller Medulloblastome aus (inklusive der Medulloblastome, die im Rahmen eines Gorlin-Syndroms auftreten). Zugrunde liegt eine konstitutive Aktivierung des SHH(sonic hedgehog)-Signalweges, z. B. aufgrund von Mutationen bei *PTCH1*, *SMO* oder *SUFU*. Mutationen im *TP53*-Gen liegen definitionsgemäß nicht vor. Die Art der Mutation innerhalb des SHH-Signalwegs ist dabei prädiktiv für das Ansprechen auf die Behandlung mit SMO-Inhibitoren.

TP53 Mut SHH Medulloblastome treten zumeist im Alter zwischen 5 und 15 Jahren auf und tragen ein hohes Risiko für das Vorliegen eines Li-Fraumeni-Syndroms, d. h. einer TP53-Keimbahnmutation. Die Hinzuziehung eines Humangenetikers ist bei Vorliegen eines solchen Tumors deshalb indiziert.

Medulloblastome non WNT, non SHH stellen die größte Gruppe dar und gehören weder zur WNT- noch zur SHH-Gruppe. Die zugrunde liegende Molekularbiologie ist im Wesentlichen noch unverstanden. Anhand von epigenetischen Veränderungen und ihrer Genexpression unterscheidet man aber Gruppe-3- und -4-Tumoren, wobei die Prognose der Gruppe-3-Tumoren besonders schlecht ist.

Eine klare Korrelation zwischen den traditionellen histologischen und den molekularen Medulloblastomvarianten gibt es zwar nicht, jedoch lassen sich die desmoplastischen und die mit extensiver Nodularität fast ausschließlich den SHH Medulloblastomen zuordnen, wohingegen großzellig/anaplastische Tumoren den non WNT/non SHH Medulloblastomen entsprechen.

Ependymome

Kindliche Ependymome kommen vor allem in der hinteren Schädelgrube vor, wohingegen Ependymome im Jugend- und Erwachsenenalter vorwiegend spinal auftreten. Neuronale Marker finden sich in supratentoriellen, nicht dagegen in infratentoriellen Ependymomen und sind signifikant mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben verbunden. Trotz der histologischen Ähnlichkeit zwischen Ependymomen in den verschiedenen Lokalisationen unterscheiden sich diese durch distinkte genetische und epigenetische Veränderungen und unterschiedliche Genexpressionssignaturen.

Es lassen sich 9 molekulare Subgruppen (jeweils drei für spinale, infratentorielle und supratentorielle Ependymome) differenzieren, die mit spezifischen Altersgruppen korreliert sind. Subependymale Tumoren in allen Lokalisationen (spinal, infra- und supratentoriell) kommen fast ausschließlich bei Erwachsenen vor und sind mit einer exzellenten Prognose verbunden. Die spinal gelegenen myxopapillären und anaplastischen Ependymome finden sich zwar meist bei Erwachsenen, können aber auch bei Kindern auftreten. Im Gegensatz dazu kommen die anaplastischen Varianten der hinteren Schädelgrube (Gruppe-A-Ependymome) fast ausschließlich bei Kindern unter 5 Jahren vor. Auch die supratentoriellen Subgruppen „YAP1“ und „RELA“ treten vorwiegend bei Kindern auf, wobei die RELA-Variante sich auch bei Erwachsenen findet.

Prognostisch besonders schlecht ist der Verlauf bei Gruppe-A-Ependymomen der hinteren Schädelgrube und bei RELA-Ependymomen des Großhirns mit 10-Jahres-Gesamtüberleben von 50 % und progressionsfreiem Überleben von ca. 20 %. Alle anderen Subgruppen weisen dagegen eine deutlich bessere Prognose auf, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben von 100 % und 10-Jahres-Gesamtüberleben von 88–100 % [17]. Die molekulare Klassifikation der Ependymome lässt nicht nur eine differenziertere Diagnostik und damit auch Prognoseeinschätzung zu, sondern bildet auch eine neue Plattform für zukünftige klinische Studien zur Therapieoptimierung.

Gliale Tumoren

Ähnlich wie im Erwachsenenalter stellen die kindlichen Gliome eine sehr heterogene Tumorgruppe dar

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

und sind von diesen distinkt. Während der Verlust von genetischem Material auf Chromosom 10 und der Zugewinn auf Chromosom 7 im Gegensatz zu den Tumoren im Erwachsenenalter selten sind, haben kindliche Gliome häufiger einen chromosomalen Zugewinn auf 1q. Auch treten EGFR-Amplifikationen selten auf, dagegen finden sich PDGFRA-Amplifikationen häufig. BRAF-Mutation und -Fusion scheinen nicht nur diagnostisch und prognostisch wertvoll, sondern stellen mögliche therapeutische Ansätze dar.

Neue molekulare Ansätze zeichnen sich bei den diffus intrinsischen Ponsgliomen ab, einer Tumorentität mit bislang durchweg schlechter Prognose (mittleres Überleben 11 Monate). Mögliche molekulare Targets stellen PDGFR-α und K27M-Mutationen im Histon H3.3 und Mutationen des ACVR1-Gens dar [3]. Expression von PDGFR-α und Aktivierung des downstream Signaltransduktionsweges könnten die Anwendung von Inhibitoren der Rezeptortyrosinkinase therapeutisch sinnvoll machen. Die Entdeckung von Histon-K27M-Mutationen in Hirnstammgliomen hat die Erforschung von Small-Molecule-Inhibitoren, die gegen H3-Demethylasen gerichtet sind, als neue Therapieoption vorangetrieben. Die Prognose von Kindern mit diffus intrinsischen Hirnstammgliomen hatte sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht wesentlich verändert, was nicht zuletzt daran lag, dass keine konsequente histologische Analyse durchgeführt wurde, um Prognosefaktoren und therapeutisches Ansprechen systematisch zu evaluieren. Vor dem Hintergrund möglicher molekularer Alterationen in definierten Genen sollte in Zukunft für alle Hirnstammgliome eine diagnostische Sicherung mittels Biopsie gefordert werden.

Essentials

- Die molekulare Diagnostik hat heute schon bei einigen Tumoren entscheidende prognostische Bedeutung und wird in Zukunft die traditionelle histologische Klassifikation maßgeblich beeinflussen.

Stereotaktische Brachytherapie

Für kleine (< 4 cm) und gut umschriebene (T2-Signal) Tumoren in ungünstiger Lokalisation oder nach geplanter inkompletter mikrochirurgischer Resektion hat sich die interstitielle Brachytherapie auch im pädiatrischen Patientengut als risikoarme Therapieoption etabliert. Nach dreidimensionaler, MR-basierter Bestrahlungsplanung und nach histologischer Diagnosesicherung wird stereotaktisch ein niedrigenergetisches ^{125}Iod-Seed hochpräzise in das Zentrum des Tumors implantiert, verbleibt für 14–21 Tage und führt dort zu einer umschriebenen Radionekrose. Aufgrund des steilen Dosisabfalls zur Peripherie hin wird das umgebende gesunde Gewebe hinreichend geschont [18]. Für dieses Verfahren haben sich vor allem niedermaligne Gliome WHO-Grad I und II als besonders geeignet erwiesen.

Essentials

- Stereotaktische Verfahren kommen bei eloquent oder tief gelegenen Tumoren nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch zum Einsatz.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von ZNS-Tumoren im Kindesalter ist eine hocheffektive Therapie und verbessert in vielen Fällen nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das Gesamtüberleben, v. a. nach inkompletter Resektion. Aufgrund der Vulnerabilität des kindlichen Gewebes ist vor dem Einsatz der Strahlentherapie aber immer eine Abschätzung des Nutzen-Risiko-Profils durchzuführen und wenn möglich die Rücksprache mit den Studienzentralen zu halten. In der Regel erfolgt die Behandlung in Studienprotokollen, um bei diesen seltenen Erkrankungen eine Bündelung von Erfahrung zu erreichen. Neben der Tumorkontrolle haben die Minimierung von Nebenwirkungen und den damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität und die Begrenzung der bestrahlten Volumina zur Reduktion von Zweitmalignomraten höchste Priorität [6, 7].

Auch bei der Strahlentherapie von ZNS-Tumoren ist auf möglichst weitgehende Immobilisation der Patienten während der Bestrahlung zu achten (Maskensysteme, individuelle Lagerungsschalen, wenn nötig Narkose). Eine dreidimensionale computergestützte Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung der präoperativen Bildgebung und des OP-Berichtes zur zuverlässigen Erfassung der Tumor-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

region (bzw. ehemaligen Tumorregion) mit Sicherheitssaum und adäquater Schonung von Normalgewebe ist obligat. Zusätzlich wird versucht, eine möglichst symmetrische Bestrahlung von Knochenstrukturen zur Vermeidung von Wachstumsdeformitäten v. a. im Bereich der Wirbelsäule zu erreichen [12].

Es kommen verschiedene Techniken (z. B. 3-D-Plan, Stereotaxie, intensitätsmodulierte Strahlentherapie, Protonentherapie) zum Einsatz, immer mit dem Ziel, das bestrahlte Volumen so klein wie möglich zu halten und die Dosis im Tumor so homogen wie möglich zu verteilen.

Das Gehirn entwickelt sich sehr stark innerhalb der ersten drei Lebensjahre, nach dem sechsten Lebensjahr ist die Hirnreifung weitgehend abgeschlossen. Die Myelinisierung ist in der Pubertät vollständig. Dementsprechend sind radiogen bedingte zerebrale Beeinträchtigungen vor allem bei jungen Patienten zu erwarten. Bei Säuglingen und Kleinkindern unter drei Jahren wird die Bestrahlung des Kraniums aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos wenn möglich zurückgestellt bzw. die Zeit bis zur nötigen Strahlentherapie durch eine Chemotherapie verlängert.

Wenn zeitnah verfügbar, sollte bei Kindern und Jugendlichen eine Protonentherapie evaluiert werden. Protonen zeichnen sich gegenüber Photonen durch spezielle physikalische Charakteristika aus, die zu einer Reduktion von Mitte- und Niedrigdosisbereichen am gesunden Gewebe führen. Die Wirksamkeit auf den Tumor ist der Photonentherapie vergleichbar. Insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen verspricht die Protonentherapie eine Reduktion von mittel- und langfristigen Nebenwirkungen. Die Protonentherapie ist eine hochkomplexe strahlentherapeutische Behandlungsform, die nur in spezialisierten Zentren durch erfahrene Radioonkologen durchgeführt werden sollte.

In der Regel wird die Strahlentherapie durch die Anwendung von modernen Techniken sehr gut toleriert. Insbesondere die Rate von schwerwiegenden Nebenwirkungen ist gering, wird aber oft durch gleichzeitige Applikationen weiterer Tumortherapien gesteigert. Die Inzidenz strahleninduzierter Nekrosen im Bereich des ZNS wird nach 50–60 Gy mit 0,1–5 % angegeben und ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Zielvolumens, der Fraktionierung und dem Alter des Patienten. Leukenzephalopathien treten vor allem in Assoziation mit intravenöser und intrathekaler Gabe von Methotrexat auf. Histologisch imponiert eine multifokale Nekrose der weißen Substanz. Klinisch können Lethargie, epileptische Anfälle, Spastik, Paresen, Ataxie, Abfall der neurokognitiven Leistungen bis hin zur Demenz auftreten.

Die Quantifizierung dieser Nebenwirkungen ist schwierig, sowohl die Erkrankung selbst als auch die operative und zytostatische Therapie tragen neben der Bestrahlung zu diesem Defizit bei.

Vier bis acht Wochen nach Abschluss der ZNS-Bestrahlung kann es zu einem Somnolenz-Syndrom kommen. Es äußert sich in Benommenheit, Apathie, Übelkeit, Anorexie und/oder Irritabilität. Das Somnolenz-Syndrom ist passager, die Gabe von Kortikosteroiden kann die Erholung beschleunigen.

Daten zu Zweittumoren nach Behandlung von Tumoren des Zentralnervensystems sind aufgrund fehlender systematischer Erfassungen und unterschiedlicher Therapiekonzepte (Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie) schwierig zu interpretieren. Langzeitüberlebende scheinen ein bis zu zehnfach höheres Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung aufzuweisen. Die kumulative Inzidenz beträgt nach 20 Jahren circa 2 %. Das Alter scheint einen zusätzlichen prognostischen Faktor zu bilden. Durch den Einsatz der Protonentherapie kann das Risiko vermindert werden. Zu den strahlentherapieinduzierten Tumoren gehören Meningeome, maligne Astrozytome oder intrakranielle Fibrosarkome [7].

Im Bereich der Wirbelsäule ist besondere Vorsicht geboten, da das Rückenmark strahlenempfindlicher ist als das Gehirn. Während intrakranielle Dosissteigerungen von über 60 Gy sicher möglich sind, sollte die Dosis am Rückenmark 50 Gy nicht übersteigen, um das Risiko einer Myelopathie, das dosisabhängig ist, so gering wie möglich zu halten. Die Inzidenz steigt allerdings nicht nur mit erhöhten Einzel- und Gesamtdosen, sondern kann auch vom Volumen des bestrahlten Segments abhängig sein [12].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Moderne strahlentherapeutische Verfahren kommen auch bei Kindern ab 3 Jahren zur Anwendung, meist in Kombination mit Operation und Chemotherapie.
- Das Nebenwirkungsprofil ist abhängig von der Strahlendosis, der Größe des bestrahlten Tumorvolumens und dem Alter des Patienten.

Chemotherapie

Chemotherapie wird nicht nur zur Verbesserung der Überlebensdauer eingesetzt, sondern auch zur Verminderung der Morbidität, vor allem zur Reduktion der Bestrahlungsdosis. Gerade bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Chemotherapie die erste Wahl, da eine Bestrahlung des sich noch entwickelnden Gehirns negative kognitive sowie endokrinologische Langzeitfolgen hat.

Die medikamentöse Therapie besteht sowohl aus systemischer als auch intrathekaler bzw. intraventrikulärer (Ommaya-Reservoir) applizierter Chemotherapie. Jede der oben beschriebenen Tumorentitäten zeigt ein unterschiedliches Ansprechen auf die verschiedenen Chemotherapieschemata. Die Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke spielt dabei ebenfalls eine große Rolle. Viele Hirntumoren haben außerdem eine geringe mitotische Aktivität, sodass nur ein kleiner Anteil der Tumorzellen auf Chemotherapie empfindlich ist. Um ausreichende Konzentrationen im Gehirn und Liquor zu erreichen, besteht bei manchen Tumoren die Möglichkeit einer Dosiseskalation durch hochdosierte Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport.

Für fast alle kindlichen Hirntumoren existieren spezifische Studienprotokolle der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, www.kinderkrebsinfo.de/e2260/index_ger.html). Die Patienten sollten immer in Zentren gemäß den aktuellen Studienprotokollen behandelt werden.

Aktuell befinden wir uns in einer Umbruchphase, da einige Studien vor kurzem geendet haben und nun die Folgestudien aufgrund der in den Vorgängerstudien gewonnen Erkenntnisse entweder gerade initiiert worden sind oder sich in Entwicklung befinden. In den Fällen, in denen aktuell keine Studie mit Therapieoptimierungsprotokoll existiert, tritt an diese Stelle ein Register, in welchem in der Interimszeit epidemiologische Daten, aber auch Gewebematerial befundet und gesammelt werden. Den Registern hängen in der Regel die aktuellen Therapieempfehlungen an, die jedoch nicht bindend sind; die Studienzentralen stehen für Rückfragen bei Diagnostik und Therapieentscheidungen weiterhin zur Verfügung.

Im Folgenden sollen kurz die aktuellen Studienprotokolle beschrieben bzw. ein Ausblick auf die sich in Entwicklung befindlichen Protokolle gegeben werden. Für genaue und aktuelle Therapieempfehlungen verweisen wir ausdrücklich auf die jeweils aktuellen Studienprotokolle der GPOH.

SIOP-LGG 2004 Register: multizentrisches Register für Kinder und Jugendliche mit niedriggradigem Gliom

Mit 30–40 % aller Hirntumoren des Kindesalters stellen niedermaligne Gliome – „low-grade glioma“ (LGG) – die größte histologische Gruppe dar. In der SIOP-LGG-Studie bzw. aktuell im SIOP-LGG 2004 Register wird der Terminus „Gliome von niedrigem Malignitätsgrad“ benutzt, um alle histopathologisch benignen oder semibenignen glialen und glio-neuronalen Tumoren, mit Ausnahme diffus intrinsischer Ponsgliome, maligner (anaplastischer) Gliome (WHO-Grad III) und des Glioblastoma multiforme, zu bezeichnen. Einschlusskriterien und Tumortypen, die nach diesem Register aktuell behandelt werden, sind:

- Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr
- Histologische Diagnose: pilozytische Astrozytome WHO-Grad I, Astrozytome WHO-Grad II, pleomorphe Xanthoastrozytome WHO-Grad II, Oligodendrogliome WHO-Grad II, Oligoastrozytome WHO-Grad II, subependymales Riesenzell-Astrozytom WHO-Grad I, dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor WHO-Grad I, desmoplastisches infantiles Gangliogliom WHO-Grad I, rosettenbildender glio-neuronaler Tumor des IV. Ventrikels WHO-Grad I, angiozentrisches Gliom WHO-Grad I, pilomyxoides Astrozytom WHO-Grad II
- Radiologische Diagnose bei chiasmatisch-hypothalamischen Gliomen mit extensiver Einbeziehung der Sehbahn

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bis zum 31.03.2012 wurden die Patienten innerhalb der Therapieoptimierungsstudie SIOP-LGG 2004 (SIOP Low-Grade Glioma Study 2004) behandelt (Studienleitung: Dr. Astrid Gnekow, 1. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, Steglinstr. 4, 86156 Augsburg, Tel.: 0821 4003615, Gnekow.hit-lgg@klinikum-augsburg.de). Diese Studie wurde im März 2012 geschlossen und vorläufig durch das Register SIOP-LGG 2004 Interim ersetzt. An dieses Register können Patienten, welche die Einschlusskriterien für die SIOP-LGG 2004 Studie erfüllen, gemeldet werden, um bis zur Eröffnung der Folgestudien die Qualitätssicherung durch die Referenzbefundung zu erhalten, epidemiologische Daten zu gewinnen und die Sammlung von biologischem Material zu ermöglichen.

Die Laufzeit des Registers wurde auf zunächst 2 Jahre festgelegt, also bis zum 31.04.2014. Aktuell liegt jedoch noch keine Folgestudie vor.

Im Allgemeinen haben niedermaligne Gliome ein langsames Wachstum mit Phasen von Wachstumsstillstand, aber gelegentlich zweifelhafter biologischer Dignität. Spontane Regressionen sind nur für Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 bekannt, bei denen in bis zu 20 % der Fälle ein LGG im Verlauf der Sehbahn, im Dienzephalon oder anderen Hirnregionen auftreten kann. Primäre Therapie der Wahl bei einem LGG ist die chirurgische Resektion. Obwohl die Strahlentherapie lange als Standardtherapie angesehen wurde, gibt es keinen eindeutigen Vorteil für eine routinemäßige postoperative Bestrahlung und sie sollte deshalb aufgrund der neurokognitiven und endokrinen Langzeitnebenwirkungen erst bei Progression eines Resttumors oder unvollständiger Operation eines Rezidivtumors erfolgen. In den vergangenen Jahren ist der Einsatz von Chemotherapie gerade bei Kindern unter acht Jahren geprüft worden. Das primäre Ziel ist dabei die Verschiebung der Strahlentherapie.

In der aktuellen Therapieempfehlung wird eine Chemotherapie bei unvollständiger Resektion mit schwerer Symptomatik/Progression für alle Altersgruppen, die NF-1-positiv sind, sowie auch für NF-1-negative Kinder < 8 Jahren empfohlen. Lediglich Kinder > 8 Jahre in dieser Konstellation sollten primär radiotherapeutisch behandelt werden. Kinder mit vollständiger Resektion oder ohne schwere Symptomatik/ohne Progression werden aktuell primär beobachtet.

Behandlung der Medulloblastome, primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) und Ependymome

Primitive neuroektodermale Tumoren gehören zu den embryonalen Tumoren und sind mit 25 % die zweithäufigste Entität von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Zu etwa 75 % gehen sie vom Kleinhirn aus und werden dann als Medulloblastom bezeichnet. Supratentorielle PNET entstehen überwiegend in den Großhirnhemisphären oder in der Pinealisregion (entsprechende Bezeichnung: Pineoblastom). Bei Verdacht auf ein Medulloblastom/PNET sind neben dem Schädel-NMR immer ein spinales NMR und eine Liquordiagnostik notwendig, da bei primärer Metastasierung eine präoperative systemische Chemotherapie erwogen werden kann. Eine okkulte Metastasierung durch Dissemination von Tumorzellen über den Liquorweg kann initial bei 25 % der Kinder im Liquor nachgewiesen werden.

Die Behandlung für diese Tumorentitäten erfolgte ursprünglich nach dem HIT 2000 Therapieoptimierungsprotokoll (Studienleitung: Prof. Dr. Stefan Rutkowski, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Haus 21, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, s.rutkowski@uke.de). Aktuell werden die Patienten je nach Tumorentität dem I-HIT-MED Register oder der SIOP PNET 5 MB Therapieoptimierungsstudie zugeordnet. Zudem besteht das HIT Rezidiv Register, an welches Patienten mit Rezidiv gemeldet werden können.

I-HIT-MED Register

Für die Behandlung der Medulloblastome, der Ependymome und der primitiven neuroektodermalen Tumoren des ZNS sowie der Pineoblastome und anderer Tumoren der Pinealisregion schloss sich an die HIT 2000 Studie zunächst das HIT 2000 Interim Register an, welches im Januar 2015 geschlossen und durch das I-HIT-MED Register (Studienleitung: Prof. Dr. Stefan Rutkowski, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Haus 21, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, s.rutkowski@uke.de) ersetzt wurde.

Hier werden weiterhin die Patienten mit den oben genannten Tumoren, bis auf die Medulloblastome mit Standardrisikoprofil (s. u.), eingeschlossen, um

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

klinische Daten zu erheben und die diagnostischen und therapeutischen Richtlinien weiterzuentwickeln. Die aktuellen Therapieempfehlungen sind dem Register angehängt, jedoch nicht bindend.

Aktuell geplant ist eine Nachfolge-Therapieoptimierungsstudie für Ependymome mit dem Titel „SIOP Ependymoma II“. Diese Patienten werden demnach künftig nicht mehr in das Register eingeschlossen.

Für Medulloblastome ist die primäre Operation von größter Bedeutung, vor allem weil die Patienten durch die lokale Infiltration bedroht sind und Material für Histologie und molekulargenetische Untersuchungen notwendig ist. Da Medulloblastome lokal infiltrierend sind und schnell zur Metastasierung neigen, führt eine alleinige Operation nicht zu einer Heilung. Nach Operation erfolgt bei Kindern über vier Jahren eine Bestrahlung des gesamten Liquorraumes mit Gehirn und Rückenmark und Aufsättigung des Tumorbereichs. In multizentrischen Therapieoptimierungsstudien wurde durch postoperative Bestrahlung und adjuvante Erhaltungschemotherapie für Patienten über drei Jahre ohne sichtbare Metastasen ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 70 % erreicht. Daher wurde die adjuvante Chemotherapie nach postoperativer Bestrahlung in der aktuellen Therapieempfehlung beibehalten. Bei Kindern unter vier Jahren verhält sich das Medulloblastom aggressiver. Eine Bestrahlung soll in diesem Alter aufgrund der Nebenwirkungen auf die kognitive Entwicklung vermieden werden. Daher erfolgt bei diesen Kindern primär eine postoperative Chemotherapie; sollte hier keine Komplettremission erzielt werden, schließt sich eventuell eine Bestrahlung an. Die aktuellen Empfehlungen für eine Chemotherapie entnehmen Sie bitte den derzeitigen Studienempfehlungen der GPOH.

Supratentorielle PNET reagieren auf eine Chemotherapie ebenfalls gut. Die Prognose ist aber aufgrund eines aggressiveren Verhaltens und eines niedrigen Erkrankungsalters der Kinder ungünstig. Seit 2005 erfolgt deshalb die Behandlung für Kinder über vier Jahre nach dem Therapieschema MET-HIT 2000-AB4 bzw. P-HIT-AB4. Kinder unter vier Jahren werden nach dem Therapieschema MET-HIT 2000-BIS4 behandelt, welches primär nur eine postoperative Chemotherapie enthält. Falls damit keine komplette Remission erreicht wird, erfolgt anschließend eine Strahlentherapie. Bei metastatischer Erkrankung erfolgt zusätzlich zu den oben beschriebenen Tumoren eine Tandem-Hochdosischemotherapie. Die genauen Therapieprotokolle sollten den aktuellen Studienempfehlungen der GPOH entnommen werden.

Ependymome machen 8–12 % aller ZNS-Tumoren im Kindesalter aus, bei Kindern unter fünf Jahren sind es etwa 50 %. Eine Metastasierung entlang des Spinalkanals besteht bei 3–17 % der Patienten bei Diagnosestellung. Bei einer kompletten neurochirurgischen Resektion liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 %, während bei inkompletter Resektion die Rate bei 32 % liegt. Somit ist die Bedeutung der Operation klar belegt. Alle Patienten mit Resttumor erhalten eine adjuvante Chemotherapie mit anschließender Bestrahlung. Patienten ohne Resttumor erhalten ab 4 Jahren eine postoperative Bestrahlung, unter 4 Jahren wird zunächst eine postoperative Chemotherapie durchgeführt und nur bei Progression zusätzliche eine Bestrahlung angewendet.

SIOP PNET 5 MB

Für die Medulloblastome mit Standardrisikoprofil wurde bereits eine neue Therapieoptimierungsstudie geöffnet: die PNET 5 MB Studie (Studienleitung: Prof. Dr. Stefan Rutkowski, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Haus 21, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, s.rutkowski@uke.de).

In dieser Studie erfolgt eine Randomisierung der Patienten der Standardrisikogruppe (definiert als: komplette oder subtotale Resektion mit $\leq 1{,}5\ cm^2$ Resttumor, keine ZNS-Metastasierung, keine Tumorzellen im Zytospin von lumbal gewonnenem Liquor) gemäß ihres biologischen Risikoprofils. Dieses „low-risk biological profile“ wird durch WNT-Positivität, also durch eine Aktivierung des WNT-Signalwegs definiert, die WNT-Subgruppe ist wiederum durch den Nachweis einer β-Catenin-Mutation (Signalmolekül im WNT-Signalweg) im Tumor festgelegt. β-Catenin-positive Patienten werden mit 23,4 Gy neuroaxialer Bestrahlung plus Boost auf den Primärtumor und mit einer reduzierten Chemotherapiedosis behandelt.

Ziel der Studie ist zu zeigen, dass das ereignisfreie 3-Jahres-Überleben bei Kindern und Jugendlichen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mit Standardrisiko-Medulloblastomen und einem niedrigen biologischen Risikoprofil auch bei reduzierter Chemotherapie bei 80 % gehalten werden kann.

HIT-Rez-Register

In dieses multizentrische Register (Leitung: Prof. Dr. Gudrun Fleischhack, Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Hämatologie/Onkologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, gudrun.fleischhack@uk-essen.de) können Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit therapierefraktären oder rezidivierten Medulloblastomen, Pineoblastomen, primitiven neuroektodermalen Tumoren des ZNS und Ependymomen aufgenommen werden.

Parallel zu der Registerstudie können in der HIT-REZ-Studienzentrale Therapieempfehlungen eingeholt werden, die auf den aktuellen Ergebnissen nationaler (HIT-REZ 97 und HIT-REZ 2005) und internationaler Rezidivstudien basieren.

SIOP CNS GCT II: Therapieoptimierungsprotokoll zur Behandlung intrazerebraler Keimzelltumoren

Intrazerebrale Keimzelltumoren treten meist mittelliniennah auf, d. h. im Bereich der Pinealis oder in der suprasellären Region. Manchmal werden auch bifokale Tumoren im Bereich der Pinealis und der Hypophyse gefunden. Es handelt sich um die Tumorentitäten der Germinome, der malignen Non-Germinome und der Teratome. Zur initialen Diagnostik gehört neben einer MRT-Untersuchung des gesamten zentralen Nervensystems auch eine Liquoruntersuchung hinsichtlich Zytologie und Tumormarker AFP und β-HCG. Zeitgleich müssen die Tumormarker auch im Serum untersucht werden. Bei AFP > 25 µg/dl und β-HCG > 50 IU/l kann bei Ausschluss anderer Ursachen und charakteristischer Tumorlokalisation ein sezernierender Keimzelltumor diagnostiziert werden, ohne eine primäre Biopsie durchzuführen.

Die Behandlung erfolgt aktuell nach dem SIOP CNS GCT II Therapieoptimierungsprotokoll, welches aus der SIOP CNS GCT 96 Studie entwickelt wurde. (Studienleitung: Dr. Gabriele Calaminus, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 24, 48149 Münster, gabriele.calaminus@ukmuenster.de).

Ziele der Therapieoptimierungsstudie:

- Germinome: Kombination der ventrikulären Bestrahlung mit Chemotherapie bei lokalisierten und bifokalen Tumoren mit dem Ziel, die Gesamtgehirn- und spinale Bestrahlung weglassen zu können, ohne die aktuell hohen Raten des ereignisfreien Überlebens zu reduzieren.
- Maligne Non-Germinome: Verbesserung der ereignisfreien Überlebensrate bei Hochrisikopatienten durch Dosiseskalation der Chemotherapie sowie durch die Verbesserung der Operationsmöglichkeiten bei Resttumor nach Behandlung.
- Teratome: Registrierung der Patienten und Datensammlung für die Entwicklung zukünftiger Therapiestrategien.

Die aktuelle Therapieempfehlung besteht für lokalisierte und bifokale Germinome wie oben beschrieben aus einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie (ventrikulär) bzw. bei metastasierten Germinomen aus einer alleinigen Bestrahlung (Gesamtgehirn und spinal). Non-Germinome und Teratome erhalten eine primäre Chemotherapie und anschließende Bestrahlung. Die Resektion des Tumors erfolgt hier nach 3 Zyklen Chemotherapie. Aktuell verwendete Chemotherapeutika in dieser Studie sind Carboplatin, Cisplatin, Ifosfamid und Etoposid.

Kraniopharyngeom 2007: prospektive, multizentrische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom

Bei Kraniopharyngeomen handelt es sich um dysontogenetische Mittellinientumoren. Im Rahmen der retrospektiven Querschnittsstudie HIT-Endo zeigte sich eine hohe Gesamtüberlebensrate von 92 %, bei jedoch eingeschränkter Lebensqualität und funktioneller Kapazität bei Vorliegen einer hypothalamischen Beteiligung des Kraniopharyngeoms. Eine Hypothalamusbeteiligung war mit Essstörungen, einer ausgeprägten Adipositas, einer hohen Rate an neurochirurgischen Eingriffen und Spätmorbiditäten assoziiert.

Die multizentrische Beobachtungsstudie Kraniopharyngeom 2000 ergab neben den oben beschriebenen Folgen einer Hypothalamusbeteiligung unter anderem folgende Ergebnisse:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Ein radikales operatives Vorgehen wird bei Hypothalamusbeteiligung in Anbetracht der daraus resultierenden Spätfolgen nicht empfohlen.
- Eine komplette Resektion gelingt in ca. 50 % der Fälle.
- Prospektive Untersuchungen zum Zeitpunkt der Strahlentherapie nach inkompletter Resektion eines Kraniopharyngeoms existieren nicht.

Die aktuelle Studie Kraniopharyngeom 2007 (Studienleitung: Prof. Dr. Hermann Müller, Klinikum Oldenburg gGmbH, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, mueller.hermann@klinikum-oldenburg.de) beschäftigt sich nun mit der Frage des Zeitpunktes der postoperativen Strahlentherapie für Patienten mit einem Alter ≥ 5 Jahre nach inkompletter Resektion des Kraniopharyngeoms. Endpunkt der Untersuchung ist die Lebensqualität (PEDQOL).

HIT-HGG-2007

Die hochmalignen Gliome (HGG), die diffusen intrinsischen Ponsgliome und die Gliomatosis cerebri, die neu diagnostiziert wurden und bisher unbehandelt sind, werden aktuell in die internationale klinische Phase-II-Studie der HIT-HGG-Studiengruppe (Studienleitung: Prof. Dr. Christof Kramm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leiter Abteilung Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, christof.kramm@med.uni-goettingen.de) eingeschlossen.

Da sich in der EORTC-Studie bei erwachsenen Glioblastompatienten mit oraler Temozolomid-Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie (*Stupp* et al. 2005) gute Ergebnisse gezeigt hatten, wird aktuell eine klinische Phase-II-Studie mit oralem Temozolomid als Induktionschemotherapie parallel zur Radiotherapie sowie anschließend als Konsolidierungschemotherapie durchgeführt.

Ziel der Studie ist die Evaluierung der Therapieeffizienz, um gegebenenfalls eine randomisierte klinische Phase-III-Studie im gleichen Patientenkollektiv anzuschließen. In der klinischen Phase-III-Studie soll der aktuelle Behandlungsansatz mit Temozolomid und Radiotherapie weitergeführt und evaluiert werden sowie die Effizienz eines zusätzlichen Immuntherapieelementes randomisiert überprüft werden [6].

Das Therapieprotokoll sieht für alle Studienteilnehmer zu Beginn die OP vor, die mit der größtmöglichen Radikalität erfolgen sollte. Auf Grundlage der im Anschluss an die OP durchgeführten MRT wird die 6-wöchige Radiotherapie geplant. Parallel zur Radiotherapie wird eine 5- bis 6-wöchige Behandlung mit oralem Temozolomid durchgeführt. Die Konsolidierungstherapie mit Temozolomid beginnt 4 Wochen nach Ende der Radiotherapie.

INFORM Register (INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood)

In dieses Register (Studienleitung: Ruth Witt, M. Sc. MA/Cornelis van Tilburg, M. D., Ph. D, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg, INFORM_info@dkfz.de) können Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene von 1–40 Jahren mit einer refraktären, rezidivierten oder progressiven onkologischen Erkrankung, für die keine etablierten kurativen Therapieoptionen bestehen, eingeschlossen werden. Das Register wird an der Universität Heidelberg durchgeführt und soll der Etablierung der Logistik und eines individuell auf den Patienten zielenden Risikomanagements sowie der Etablierung von Zugangswegen zu möglichen zielgerichteten Therapien mittels klinisch relevanter Targets inklusive Einzelheilversuchen dienen.

Essentials

- Für nahezu alle kindlichen ZNS-Tumoren existieren spezifische Studienprotokolle der GPOH.
- Die Patienten sollten immer in pädiatrisch-onkologischen Zentren gemäß den aktuellen Studienprotokollen behandelt werden.

Spinale Tumoren

Epidemiologie

Intramedulläre Tumoren im Kindesalter sind eine Seltenheit. In den Vereinigten Staaten werden jährlich ca. 100–150 neue Fälle diagnostiziert [15]. Im Gegensatz zu Erwachsenen treten pädiatrische intramedulläre Tumoren überwiegend im zervikalen und zervikothorakalen Rückenmark auf. Die häufigsten histologischen Diagnosen sind Astrozy-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. MR-tomografische Unterschiede zwischen intramedullären Astrozytomen und Ependymomen.

MR-Befund	Astrozytom	Ependymom
T1 nach Gd-Gabe	heterogene Gd-Aufnahme unscharfe Tumorgrenzen	homogene Gd-Aufnahme scharfe Tumorgrenzen
Lokalisation	exzentrisch	zentral
Besonderheiten	peritumorales Ödem Syrinx	„Cap"-Zeichen: Hämosiderin-Ablagerungen als Zeichen sekundärer Hämorrhagien

tome, Ependymome oder Gangliogliome und machen zusammen ca. 80 % der intramedullären Tumoren aus. Deutlich seltener kommen Hämangioblastome oder Lipome vor.

Patienten mit Neurofibromatose (NF) Typ 1 oder 2 zeigen eine erhöhte Inzidenz von intramedullären Tumoren (ca. 19 %), wobei Kinder mit NF-1 überwiegend Astrozytome und Kinder mit NF-2 meist Ependymome entwickeln.

Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation des Tumors ab. Die Kinder beklagen zunächst Schmerzen, wobei im weiteren Verlauf Gangstörungen, motorische Defizite, Blasen- und Mastdarminkontinenz sowie Gefühlsstörungen hinzukommen können. Insbesondere bei kleinen Kindern sind subtile neurologische Ausfallserscheinungen klinisch schwer zu erfassen, sodass hier unspezifische Symptome wie die Vermeidung bestimmter Körperpositionen führend sind. Ältere Kinder beschreiben häufig unspezifische, hauptsächlich nachts auftretende Rückenschmerzen.

Ependymome entwickeln sich aus dem Zentralkanal des Rückenmarkes, deshalb treten primär beidseitige Dysästhesien, Parästhesien sowie radikuläre Schmerzen auf, im weiteren Verlauf können auch Dysfunktionen der Blasen-/Mastdarmfunktion, Gangstörungen sowie motorische Ausfälle hinzukommen. Außerdem kann sich eine neurogene Kyphoskoliose entwickeln. In ca. 10 % der Fälle tritt zusätzlich ein Hydrozephalus auf [9].

Bei intramedullären Astrozytomen zeigen sich motorische Auffälligkeiten früher als bei Ependymomen und spinale Deformitäten treten in bis zu 30 % der Fälle auf. Bei hoch zervikal lokalisierten Läsionen mit Beteiligung der Medulla oblongata können auch bulbäre Symptome wie Dysarthrie und Schluckstörungen mit gehäuften pulmonalen Infekten aufgrund von Aspiration hinzukommen.

Neuroradiologische Diagnostik

Die neuroradiologische Diagnostik der Wahl ist die Kernspintomografie, welche eine T1-gewichtete Sequenz mit und ohne Kontrastmittel (Gadolinium, Gd) sowie eine T2-gewichtete Sequenz in axialer und sagittaler Ebene umfassen sollte. Zusätzlich können Gradienten-Echo-Sequenzen zum Nachweis von Hämosiderin-Ablagerungen am kranialen oder kaudalen Tumorende (Cap-Zeichen bei Ependymomen) und FLAIR-Sequenzen zum Nachweis diskreter intramedullärer Läsionen ergänzt werden. Besteht differenzialdiagnostisch der Verdacht auf einen medullären Infarkt, empfiehlt sich eine diffusionsgestützte Sequenz.

Intramedulläre Tumoren imponieren bildgebend als eine Auftreibung des Rückenmarks und sind häufig von einer Syringomyelie oder Zysten begleitet. Der Tumor selbst erscheint in der T1-gewichteten MR-Bildgebung häufig iso- bis hypointens mit variabler Kontrastmittelaufnahme. Wegen ihres hohen Proteingehaltes weisen assoziierte Zysten ein hyperintenses Signal im T2-MR-Bild auf. Die kernspintomografischen Unterschiede zwischen intramedullären Astrozytomen und Ependymomen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Gangliogliome zeigen eine heterogene Kontrastmittelaufnahme, eine exzentrische Lokalisation, sodass sie häufig die Oberfläche des Rückenmarkes erreichen, und sind mit prominenten Tumorzysten assoziiert. Aufgrund ihres langsamen Wachstums können knöcherne Arrosionen der angrenzenden Knochenstrukturen auftreten.

Die seltenen intramedullären Lipome sind meist im thorakalen Myelon lokalisiert und stellen sich typischerweise als hyperintense Läsionen in der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

T1-gewichteten Sequenz dar. Sie sind meistens stark adhärent am umgebenden Myelon, sodass eine Resektion ohne neurologische Defizite häufig schwierig ist.

Ebenfalls sehr selten treten intramedulläre Hämangioblastome auf, welche häufig mit einer Von-Hippel-Lindau-Erkrankung vergesellschaftet sind. Typischerweise sind sie an der dorsalen Oberfläche des Rückenmarkes lokalisiert und besitzen große Tumorgefäße.

Essentials
- Intramedulläre Tumoren im Kindesalter sind selten.
- Meist sind sie zervikal und zervikothorakal lokalisiert.
- Niedriggradige Astrozytome und Ependymome stellen die häufigsten Entitäten dar.

Therapie

Der entscheidende Faktor in der Therapie der niedriggradigen intramedullären Tumoren des Kindesalters ist die möglichst weitgehende Resektion (gross total resection) des Tumors, da dies zu einem verlängerten Gesamtüberleben sowie progressionsfreien Überleben führt [4, 9]. Dies trifft insbesondere für Ependymome zu. Die Strahlentherapie spielt vor allem bei malignen Tumoren oder inkompletten Resektionen eine Rolle, der Stellenwert der Chemotherapie ist aufgrund geringer Fallzahlen in der Literatur bislang nicht eindeutig definiert.

Operative Resektion

Ziel der operativen Therapie ist eine möglichst weitgehende Tumorresektion (gross total resection) unter Erhalt der neurologischen Funktion; dies stellt insbesondere bei den infiltrativ wachsenden Astrozytomen eine besondere Herausforderung dar.

Daher sollte bei der Operation intramedullärer Tumoren regelhaft ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring zur Überwachung der sensiblen und motorischen Bahnen mithilfe somatosensorisch evozierter Potenziale (SSEP), motorisch evozierter Potenziale (MEP) und der D-Wellen-Ableitung durchgeführt werden [9, 13]. Während MEPs eine periphere Antwort auf einen elektrisch oder magnetisch ausgelösten Reiz des Motorkortex aufzeichnen, wird bei der D-Wellen-Ableitung durch eine direkte epidurale Stimulation die Aktivierung der kortikospinalen Axone registriert. Die Amplitude dieses Signals korreliert mit der Anzahl intakter absteigender Motoraxone. Das intraoperative MEP- und D-Wellen-Monitoring kann ein postoperatives Defizit prognostizieren. Ein Amplitudenverlust über 50 % der D-Welle sowie ein kompletter MEP-Amplitudenverlust sind mit prolongierten bzw. bleibenden motorischen Ausfällen verbunden.

Eine weitere Besonderheit bei kindlichen intramedullären Tumoren ist das begleitende Auftreten von Wirbelsäulendeformitäten. Aufgrund der geringen Rate an Instabilität wird eine prophylaktische operative Stabilisierung nicht empfohlen. Risikofaktoren für eine voranschreitende spinale Deformität mit der Notwendigkeit einer Stabilisierungsoperation sind Patientenalter unter 13 Jahren, Einbeziehung des thorakolumbalen Übergangs, eine tumorassoziierte Syrinx und eine präoperativ bestehende Skoliose.

Strahlentherapie

Strahlentherapeutische Maßnahmen sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen bei Kindern so lange wie möglich hinausgezögert werden und kommen vor allem bei malignen Tumoren oder inkompletten Resektionen zum Einsatz [10].

Die Anwendung der Strahlentherapie bei inkomplett resezierten oder rezidivierenden niedriggradigen Ependymomen ist umstritten und viele Zentren empfehlen eine erneute operative Resektion vor Einsatz der Strahlentherapie. Dementgegen ist die Strahlentherapie bei Astrozytomen weniger umstritten, da hier aufgrund des infiltrativen Wachstums dieser Tumoren häufig keine Komplettresektion erzielt werden kann. Bei malignen Astrozytomen werden die Bestrahlung der gesamten Neuroaxis sowie eine Chemotherapie empfohlen.

Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie bei der Behandlung pädiatrischer intramedullärer Tumoren ist nicht klar definiert. Chemotherapeutische Maßnahmen werden bei malignen Tumoren eingesetzt (8-in-1-Chemotherapie), oder um bei kleinen Kindern den Beginn der Strahlentherapie zu verzögern [2].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Vorrangig in der Therapie von spinalen Tumoren im Kindesalter ist die möglichst weitgehende Tumorresektion unter Zuhilfenahme des intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings.
- Entscheidend für die Prognose ist zudem die Tumorhistologie.

Outcome

Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben hängen hauptsächlich vom histologischen Grad des Tumors und dem Ausmaß der Resektion ab. Eine Komplettresektion führt bei niedriggradigen Tumoren zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens, während das Ausmaß der operativen Resektion bei malignen Tumoren hierauf keinen Einfluss zu haben scheint. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Kindern mit niedriggradigen Astrozytomen beträgt 60–80 %, während die Prognose maligner Astrozytome trotz maximaler Resektion weiterhin schlecht ist. Patienten mit Ependymomen erreichen ein medianes progressionsfreies Überleben von 82 Monaten und ein Gesamtüberleben von 180 Monaten.

Zusammenfassung und Ausblick

Fortschritte in der Bilddiagnostik, der mikrochirurgischen Technik inklusive Neuronavigation und intraoperativer Elektrophysiologie, der fokussierten Bestrahlungsplanung und chemotherapeutischer Regime konnten die Prognose von Kindern mit unterschiedlichen Gehirn- und Rückenmarkstumoren deutlich verbessern. Zusätzliche Verbesserungen durch eine risikoadaptierte Behandlungsplanung könnten möglicherweise therapieassoziierte Morbiditäten reduzieren und gleichzeitig eine hohe Tumorkontrollrate gewährleisten. Molekulare Marker werden für die Prognoseeinschätzung immer wichtiger, erlauben zunehmend Einblicke in das unterschiedliche biologische Verhalten von kindlichen Hirntumoren und haben teilweise zu einem fundamentalen Paradigmenwechsel geführt. Die nächste WHO-Klassifikation wird neben den klassischen histologischen Kriterien mehr und mehr molekulare Signaturen in die Diagnostik von Hirntumoren mit aufnehmen und die herkömmliche Klassifikation teilweise neu strukturieren. Auch werden sich Behandlungsstrategien von Hirntumorsubtypen künftig nach molekularen und histologischen Kriterien richten und diese werden Eingang in Studienprotokolle finden.

Literatur

1 Ailon T, Dunham C, Carret AS et al (2015) The role of resection alone in select children with intracranial ependymoma: the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium experience. Childs Nerv Syst 31: 57–65
2 Allen JC, Aviner S, Yates AJ et al (1998) Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with '8-in-1' chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CCG-945. Children's Cancer Group. J Neurosurg 88: 215–220
3 Buczkowicz P, Hawkins C (2015) Pathology, Molecular Genetics, and Epigenetics of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. Front Oncol 5: 147
4 Constantini S, Miller DC, Allen JC et al (2000) Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. J Neurosurg 93: 183–193
5 De Oliveira RS, Deriggi DJ, Furlanetti LL et al (2015) The impact of surgical resection of giant supratentorial brain tumor in pediatric patients: safety and neurological outcome evaluated in 23 consecutive cases. Childs Nerv Syst 31: 67–75
6 Duffner PK (2010) Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. Eur J Paediatr Neurol 14: 106–115
7 Duffner PK, Krischer JP, Horowitz ME et al (1998) Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group study. Ann Neurol 44: 313–316
8 Gerber NU, Mynarek M, von Hoff K et al (2014) Recent developments and current concepts in medulloblastoma. Cancer Treat Rev 40: 356–365
9 Houten JK, Weiner HL (2000) Pediatric intramedullary spinal cord tumors: special considerations. J Neurooncol 47: 225–230
10 Isaacson SR (2000) Radiation therapy and the management of intramedullary spinal cord tumors. J Neurooncol 47: 231–238
11 Karajannis M, Allen JC, Newcomb EW (2008) Treatment of pediatric brain tumors. J Cell Physiol 217: 584–589
12 Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE (2010) Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: S42–49

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

13 Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ (1998) Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. Neurosurg Focus 4: e1
14 Mohanty CB, Shukla DP, Devi BI (2013) Brain tumors of infancy – an institutional experience and review of the literature. Pediatr Neurosurg 49: 145–154
15 Nadkarni TD, Rekate HL (1999) Pediatric intramedullary spinal cord tumors. Critical review of the literature. Childs Nerv Syst 15: 17–28
16 Nejat F, El Khashab M, Rutka JT (2008) Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations. J Child Neurol 23: 1136–1148
17 Pajtler KW, Witt H, Sill M et al (2015) Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. Cancer Cell 27: 728–743
18 Peraud A, Goetz C, Siefert A et al (2007) Interstitial iodine-125 radiosurgery alone or in combination with microsurgery for pediatric patients with eloquently located low-grade glioma: a pilot study. Childs Nerv Syst 23: 39–46
19 Pollack IF (2011) Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges. J Neurosurg Pediatr 8: 135–148
20 Poussaint TY, Phillips PC, Vajapeyam S et al (2007) The Neuroimaging Center of the Pediatric Brain Tumor Consortium-collaborative neuroimaging in pediatric brain tumor research: a work in progress. AJNR Am J Neuroradiol 28: 603–607
21 Wang ZJ, Rao L, Bhambhani K et al (2015) Diffuse intrinsic pontine glioma biopsy: a single institution experience. Pediatr Blood Cancer 62: 163–165
22 Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ (2012) Pediatric brain tumors and epilepsy. Semin Pediatr Neurol 19: 3–8

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome

J. Lehmberg, L. Schaaf, C. Auerhammer, J. Schopohl, S. Bette, S. E. Combs, W. Rachinger, G. K. Stalla

Abstrakt

Hypophysenadenome sind benigne Tumoren, die häufig hormoninaktiv sind, aber auch als hormonaktive Prolaktinome, Wachstumshormon- und ACTH-produzierende Hypophysenadenome auftreten. Die hormoninaktiven Tumoren fallen in Abhängigkeit der Größe durch eine Hypophyseninsuffizienz oder einen Gesichtsfelddefekt auf. Das Prolaktinom verursacht eine Galaktorrhö, Zyklusstörungen oder einen Potenzverlust, das Wachstumshormon-produzierende Adenom führt zu Akromegalie und das ACTH-produzierende Adenom ist die Ursache für ein zentrales Cushing-Syndrom. Die Basisdiagnostik beinhaltet die Analyse der basalen Hormonspiegel, die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Untersuchung von Visus und Gesichtsfeld. Die Therapie der Wahl ist beim Prolaktinom die Gabe von Dopaminagonisten. Bei den hormoninaktiven und den Wachstumshormon- sowie ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen ist die Therapie in der Regel die transsphenoidale Operation. Während der Nachsorge der Patienten ist die adäquate Hormonsubstitution bei Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz wichtig, bei Cortisolmangel muss der Patient in der Notwendigkeit der Stressdosisanpassung geschult werden.

Kraniopharyngeome sind sehr seltene benigne Tumoren, die mit zwei Gipfeln im Kindes- und späten Erwachsenenalter auftreten. Je nach Größe und Lage des Tumors treten Defizite der Hypophyse, des Sehnerven oder des Hypothalamus auf. Die Therapie der Wahl ist die Operation. Da die funktionellen Schäden des Hypothalamus und angrenzender Hirnstrukturen kaum behandelbar sind, steht bei der Therapie dieser Tumoren der Erhalt dieser Funktionen im Vordergrund, auch wenn dafür Tumorgewebe belassen werden muss. Eine Hormonersatztherapie ist bei fast allen Patienten notwendig.

Hypophysenadenome

Hypophysenadenome stellen etwa 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren dar und sind nach den Meningeomen die zweithäufigsten intrakraniellen Neoplasien. Sie sind in der Regel benigne Tumoren, die sich vom Hypophysenvorderlappen ableiten und nicht selten infiltrativ in die Umgebung einwachsen [22]. Die Inzidenz liegt bei 30/1 000 000 Einwohner/Jahr, die Prävalenz bei 300/1 000 000 Einwohner [4]. Hypophysenkarzinome sind sehr selten. Neben hormoninaktiven Hypophysenadenomen finden sich Hormon-produzierende Adenome wie Prolaktinome, Wachstumshormon-produzierende und ACTH-produzierende Adenome. Die übrigen, seltenen sellären Raumforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Hereditäre Hypophysenadenome können im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) auftreten [5]. Je nach Größe und Hormonaktivität des Hypophysentumors differenziert man zwischen Mikro- (< 10 mm) und Makroadenomen (≥ 10 mm).

Diagnostik

Hormonanalyse

Bei Nachweis einer sellären Raumforderung sollte immer eine endokrinologische Diagnostik erfolgen, um hormonaktive und hormoninaktive Hypophy-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Tumoren im Sellabereich.

Klassifikation	Entität
Hypophysenadenome	hormoninaktive oder hormonaktive Hypophysenadenome oder extrem selten Hypophysenkarzinome
Ontogenetische Zellresttumoren	Kraniopharyngeome, Epidermoide, Chordome, Lipome
Zysten und Fehlbildungen	Zysten der Rathke'schen Tasche, Kolloidzysten, sphenoidale Mukozelen, Arachnoidzysten, Pseudotumor cerebri, Empty-Sella-Syndrom
Primitive Keimzelltumoren	Dysgerminome, Teratome, ektope Pinealome, Dermoide
Vaskuläre Veränderungen	Aneurysmen, Blutungen, Hämangiome
Entzündungen und Granulome	Hypophysenabszesse, Sarkoidose, Tuberkulome, Histiozytosis X, Echinokokkuszysten, Autoimmunhypophysitis
Sonstige Tumoren	Gliome (Astrozytome, Mikrogliome, Oligodendrogliome, Ependymome, Infundibulome, Chiasma-Opticum-Gliom), Meningeome, Enchondrome, Metastasen, primäre Lymphome

senadenome zu differenzieren [9]. Insbesondere muss ein Prolaktinom ausgeschlossen werden, da auch bei Makroprolaktinomen in der Regel eine medikamentöse Primärtherapie und keine Operation erfolgt. Bei der hormonanalytischen Diagnostik sind basale Hormonspiegel per se nicht immer aussagekräftig, weshalb bei einer Hormonmehrsekretion zusätzlich Suppressionstests und bei einer vermuteten Hormondefizienz Stimulationstests durchgeführt werden [26]. Ein endokrinologisches Basisprogramm enthält die Bestimmung von TSH, fT3, fT4, Cortisol, LH, FSH, Testosteron und IGF-1. Das gleichzeitige Vorhandensein von Symptomen eines Diabetes insipidus, d. h. einer Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens, ist dabei immer ein möglicher Hinweis auf eine primär hypothalamische Erkrankung, z. B. ein Kraniopharyngeom, und kommt bei Hypophysentumoren praktisch nie vor. Die Überprüfung der Hypophysenhinterlappenfunktion zum Nachweis eines Diabetes insipidus mit dem klassischen Durstversuch ist daher nur selten erforderlich.

Neuroradiologische Diagnostik

Als bildgebende Verfahren kommen die Magnetresonanztomografie (MRT), die Computertomografie (CT) und die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) zur Anwendung. Die MRT ist in der Diagnostik der Sellaregion das bildgebende Verfahren der Wahl. Folgende Sequenzen werden empfohlen: eine sagittale T2-Sequenz, eine koronare und sagittale T1-Sequenz vor und nach Kontrastmittel mit einer Schichtdicke von 2 mm sowie eine axiale FLAIR-Sequenz. Zur Erstdiagnostik wird ergänzend eine dynamische Kontrastmitteluntersuchung empfohlen, ggf. auch eine ergänzende 3-D-Sequenz nach Kontrastmittel zur Operationsplanung. Zur Darstellung der knöchernen Strukturen der Schädelbasis, Nachweis von Knochendestruktionen, Verkalkungen oder Einblutungen wird in der Diagnostik der Sellaregion eine dünnschichtige CT-Bildgebung empfohlen; zur Operationsplanung sollte ggf. eine ergänzende CT-Angiografie zur Bestimmung der Lagebeziehung zur A. carotis interna durchgeführt werden. Ggf. ist zum Ausschluss eines Riesenaneurysmas eine digitale Subtraktionsangiografie erforderlich [8]. Cushing-Adenome können auch mittels Blutabnahme aus dem Sinus petrosus inferior vor und nach CRH-Stimulation gesucht werden [1].

Die Größe und Ausdehnung der Hypophyse variiert abhängig von Alter und Geschlecht, aber auch anderen Faktoren wie Zyklusphase oder Einnahme von Kontrazeptiva bei der Frau. Insbesondere in der Schwangerschaft kann die Hypophyse einen Durchmesser von bis zu 15 mm aufweisen. Auch das Signalverhalten der Hypophyse zeigt eine große Variabilität. Die Adenohypophyse stellt sich in der T1/T2-Sequenz meist kortexisointens dar, die Neurohypophyse stellt sich in der T1-Sequenz kräftig hyperintens dar.

Mikroadenome (< 10 mm) der Hypophyse stellen sich in der MRT in der nativen T1/T2-Sequenz meist isointens zum normalen Hypophysengewebe dar und sind somit schwer zu detektieren; nach

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

KM-Gabe stellt sich der Tumor gegenüber dem anreichernden Hypophysengewebe als hypointens dar. In den dynamischen Kontrastmittelsequenzen zeigen Mikroadenome eine im Vergleich zur Hypophyse verzögerte Kontrastmittelaufnahme und können somit noch besser von normalem Hypophysengewebe differenziert werden. Differenzialdiagnostisch sind vorwiegend Zysten (z. B. Rathke-Taschenzysten, eingeblutete Zysten) sowie eine Hypophysenhyperplasie zu erwähnen.

Bei Makroadenomen (≥ 10 mm) ist in der MRT die Hypophyse oft nicht mehr abgrenzbar. Häufig zeigen sich Zysten und Einblutungen, Verkalkungen sind eher selten. In der nativen T1/T2-Sequenz stellen sich diese meist kortexisointens dar, nach Kontrastmittelgabe zeigen sie meist eine kräftige heterogene Anreicherung. Makroadenome müssen auf ihre Lage zum Sinus cavernosus, zur A. carotis interna sowie zum Chiasma opticum bzw. N. opticus überprüft werden. Differenzialdiagnostisch ist auch hier eine Hypophysenhyperplasie zu erwähnen. Zudem müssen auch bösartige Tumoren der Sellaregion wie Metastasen oder Hypophysenkarzinome (sehr selten!) sowie entzündliche Prozesse (Hypophysitis), ein Aneurysma oder ein Kraniopharyngeom in Betracht gezogen werden.

Bei den Kraniopharyngeomen unterscheidet man einen adamantinösen Typ (ca. 90 %) und einen papillären Typ (ca. 10 %). Vorwiegend der adamantinöse Typ zeigt ein Mischbild aus Zysten, Verkalkungen und soliden Anteilen, der papilläre Typ zeigt häufig ein homogeneres Bild. In der MRT zeigen Kraniopharyngeome typischerweise ein Mischbild aus soliden und zystischen Anteilen. Sowohl der solide Anteil als auch die Wandanteile der Zysten zeigen eine kräftige Kontrastmittelanreicherung. Der zystische Anteil stellt sich in der T2-Sequenz meist kräftig hyperintens dar. Ergänzend ist hier zum Nachweis von Verkalkungen ggf. noch eine T2*-Sequenz zu empfehlen. Differenzialdiagnostisch ist hier insbesondere die Rathke-Taschenzyste zu erwähnen, diese zeigt im Vergleich zum Kraniopharyngeom seltener Verkalkungen.

Ophthalmologische Diagnostik

Das typische ophthalmologische Defizit supraselläre Hypophysenadenome ist die bitemporale Hemianopsie. Allerdings sind auch mono- und bilaterale Visuseinschränkungen und unspezifische Gesichtsfeldausfälle mögliche Symptome. Eine paraselläre Ausdehnung des Tumors in den Sinus cavernosus kann in seltenen Fällen die Hirnnerven III, IV und VI komprimieren, was zu Doppelbildern und Ptosis führen kann.

Essentials

- Die Basisdiagnostik umfasst den Hormonbasalstatus, die MRT und die Untersuchung von Visus- und Gesichtsfeld.

Hormoninaktive Adenome

Klinische Symptomatik

Hormoninaktive Hypophysenadenome stellen mit 22–25 % die zweithäufigste Gruppe der Adenome dar. Abhängig von der Größe äußern sie sich am häufigsten durch Sehstörungen und/oder durch den Ausfall einer oder mehrerer Hormonachsen (Tabelle 2).

Essentials

- Hormoninaktive Hypophysenadenome verursachen eine Hypophyseninsuffizienz und Sehstörungen.

Diagnostik

Beim Verdacht auf ein hormoninaktives Hypophysenadenom sollte, vor allem bei gering ausgeprägter klinischer Symptomatik, ein endokrinologisches Basisprogramm mit Bestimmung von TSH, fT3, fT4, Cortisol, LH, FSH, Testosteron und IGF-1 durchgeführt werden, das eventuell durch Stimulationstests ergänzt werden muss [24].

Therapie

Grundsätzlich werden hormoninaktive Adenome der operativen Therapie zugeführt, insbesondere wenn sie durch ein Chiasmasyndrom oder durch eine Hypophyseninsuffizienz in Erscheinung treten. Sofern weder das eine noch das andere vorliegt, kann nicht nur bei kleinen, zufällig entdeckten Adenomen, sogenannten Inzidentalomen, sondern in Einzelfällen auch bei Makroadenomen mit Bezug

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Lokalisation	Symptome
Ausfall der somatotropen Funktion	Minderwuchs im Kindes- und Jugendalter, veränderte Körperzusammensetzung mit reduzierter Muskelmasse und vermehrter abdomineller Fetteinlagerung, Fettstoffwechselstörung: erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL, erhöhtes Arterioskleroserisiko, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit
Ausfall der gonadotropen Funktion	verminderte oder fehlende Achsel- und Schambehaarung, vermehrte periokuläre und periorale Fältelung der Haut; bei der Frau: Oligo-Amenorrhö, Mammaatrophie, Infertilität; beim Mann: Infertilität, Libido- und Potenzminderung, kleine, weiche Testes
Ausfall der thyreotropen Funktion	Kälteintoleranz, Neigung zur Gewichtszunahme, Müdigkeit, Lethargie, Wesensveränderung, Bradykardie
Ausfall der kortikotropen Funktion	blasses Hautkolorit, Schwäche, Müdigkeit, Apathie, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen in Stresssituationen, Hypoglykämien

zum Chiasma zugewartet werden. Bei Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko kann ausnahmsweise ein medikamentöser Heilversuch mit einem Dopaminagonisten oder Somatostatin-Analoga unternommen werden [11].

Prognose

Bei Patienten mit präoperativer Sehstörung kann eine Verbesserung der Symptomatik in 80–90 % der Fälle erreicht werden. Zu einer Normalisierung der Hypophyseninsuffizienz kommt es in 30 % der Fälle. Die 10-Jahres-Rezidivrate liegt bei 15 %.

Prolaktinome

Klinische Symptomatik

30 bis 40 % aller Hypophysenadenome sind Prolaktinome. Das klinische Bild bei einem Prolaktinom hängt vom Geschlecht, Alter und der Dauer der Hyperprolaktinämie ab. Frauen im gebärfähigen Alter stellen sich häufig wegen Zyklusstörungen und unerfülltem Kinderwunsch beim Arzt vor. Ein weiteres Leitsymptom ist die Galaktorrhö, die bei etwa 50 % der Frauen auftritt. Beim Mann kommt es zur Minderung oder zum Verlust der Libido und Potenz. Da Prolaktin als einziges Hypophysenhormon vom Hypothalamus inhibitorisch durch Dopamin kontrolliert wird, kann auch jedes Medikament, das dopaminantagonistisch wirkt, zu einer Hyperprolaktinämie führen. Dies sind die Dopaminrezeptor-Antagonisten, wie Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid und Sulpirid, die Dopamin depletierenden Medikamente Methyldopa und Reserpin, sowie Östrogene und Opiate.

Diagnostik

Ein einmalig im Normbereich gemessener Prolaktinwert schließt ein Prolaktinom weitgehend aus. Mehrmalige Messungen dienen lediglich dazu, stressbedingte leichte Hyperprolaktinämien nicht falsch zu bewerten. Differenzialdiagnostisch ist eine Entzüglungshyperprolaktinämie bei suprasellären Raumforderungen, z. B. bei hormoninaktiven Makroadenomen, zu berücksichtigen, die durch die tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels entsteht (Beeinträchtigung des prolaktininhibierenden Dopamintransportes zum Hypophysenvorderlappen). Zur Analyse des Prolaktins müssen geeignete laborchemische Methoden angewendet werden, um die Makroprolaktinämie von der Hyperprolaktinämie zu unterscheiden [29].

Therapie

Der Einsatz von Dopaminagonisten der zweiten Generation ist die Therapie der ersten Wahl (Tabelle 3). Diese hemmen nicht nur die Prolaktinsekretion, sondern führen meist auch zur Schrumpfung des Hypophysentumors [10]. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte wegen der langjährigen Erfahrung nach wie vor Bromocriptin eingesetzt werden.

In Einzelfällen kann eine Indikation zum operativen Vorgehen bestehen. Diese sollte geprüft werden bei Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Therapie der Prolaktinome mit Dopaminagonisten.

Präparat	Dosierung	Orale Applikation
Bromocriptin	2,5–30 mg 2,5–30 mg	täglich täglich
Cabergolin (2. Generation)	0,25–3,5 mg	2–4 × pro Woche
Lisurid	0,2–2,6 mg	täglich
Metergolin	4–16 mg	täglich
Quinagolid (2. Generation)	0,025–0,30 mg	täglich

nicht ausreichender Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, rasch progredientem Visusverlust, Kinderwunsch bei Makroprolaktinomen und großem zystischen Tumoranteil.

Essentials

- Die Therapie des endokrinologisch gesicherten Prolaktinoms erfolgt präferenziell mit den Dopaminagonisten der 2. Generation Cabergolin oder Quinagolid.

Ist das Vorliegen eines Prolaktinoms ausgeschlossen, richtet sich die Therapie der Hyperprolaktinämie nach der behandelbaren Grunderkrankung. Häufig muss eine leichte Hyperprolaktinämie nicht zwingend beseitigt werden, es kann im Einzelfall ausreichen, einen ggf. vorhandenen Hypogonadismus zu substituieren.

Prognose

Die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation führt bei 80–90 % der Patienten zur Normalisierung des Prolaktinspiegels. Eine persistierende Normalisierung des Prolaktins nach Absetzen der Dopaminagonisten wird nur bei 20 bis 25 % der Patienten erreicht. Nach der Operation kommt es bei 60–80 % der Patienten mit einem Mikroadenom und bei 25–35 % der Patienten mit einem Makroadenom zur dauerhaften Remission.

Wachstumshormon-produzierende Adenome

Klinische Symptomatik

Etwa 22 % der Hypophysenadenome sind Wachstumshormon-produzierende Adenome. Die pathologisch vermehrte Wachstumshormon(GH)-Sekretion führt präpubertär zum Gigantismus und im Erwachsenenalter zur Akromegalie, welche durch typische knöcherne und metabolische Veränderungen sowie eine ausgeprägte Viszeromegalie gekennzeichnet ist. Die typischen klinischen Symptome der Akromegalie sind Vergrößerung der Akren (100 % der Fälle), Kopfschmerzen (60–85 % d. F.), Zyklusstörungen bei Frauen (45–85 % d. F.), Sehstörungen (25–60 % d. F.), Hyperhidrosis (50–90 % d. F.), Hypertrichosis (25–55 % d. F.), Libidoverlust (40–60 % d. F.), Karpaltunnelsyndrom (30–45 % d. F.), Gelenkbeschwerden (20–70 % d. F.), arterielle Hypertonie (35–50 % d. F.) und Schlaf-Apnoe-Syndrom (30–50 % d. F.). Die klinische Symptomatik ist schleichend, daher wird die Erkrankung häufig erst mit einer Latenz von 5 bis 10 Jahren nach Beginn der ersten Symptome diagnostiziert.

Diagnostik

Bei einem Wachstumshormonwert unterhalb 0,1 µg/l [4], und insbesondere wenn der IGF-1-Wert im alters- und geschlechtsentsprechenden Normbereich liegt, ist die Diagnose einer Akromegalie ausgeschlossen. Die sicherste Ausschlussdiagnostik ist der orale Glukosetoleranztest (Tabelle 4).

Therapie

Die Methode der Wahl ist die transsphenoidale Hypophysenoperation durch einen erfahrenen Hypophysen-Neurochirurgen. Bei nichtoperablen oder nicht durch eine Operation geheilten Patienten ist die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten und lang wirkenden Somatostatin-Analoga (z. B. Octreotid, Lanreotid) als „Second-Line-The-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Diagnostik der Akromegalie.

Methode	Untersuchung
Hormonanalytik	− basale IGF-1-, GH- und Prl-Bestimmung (geleg. Kosekretion) − Suppressionstest: OGTT mit 75 g Glukose (bei Normalpersonen Suppression des GH auf unter 0,4 bzw. 0,1 µg/l) − Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgröße > 1 cm − bei fehlendem Nachweis eines Adenoms in der MRT einmalige Bestimmung von GHRH (zum Ausschluss einer ektopen Produktion)
Bildgebende Untersuchung	− Magnetresonanztomografie (MRT)
Ergänzende technische Untersuchungen	− zum Nachweis einer eventuell vorhandenen Organomegalie: Echokardiografie, Abdomen- und Schilddrüsensonografie − im Falle einer Kardiomyopathie: Ergometrie, Langzeit-EKG, gegebenenfalls elektrophysiologische Untersuchung − zum Nachweis von Kolonpolypen: Koloskopie, gegebenenfalls mit Biopsie bzw. Polypektomie − Mammadiagnostik

rapie“ etabliert [17], die gelegentlich auch präoperativ eingesetzt werden, da sie die klinische Symptomatik rasch bessern. Ob eine präoperative Behandlung auch die Operationsergebnisse verbessert, ist weiterhin umstritten. Alternativ steht der Wachstumshormon-Rezeptorantagonist Pegvisomant oder das neue Multiliganden-Somatostatin-Analogon Pasireotid zur Verfügung [4, 7, 31]. Patienten, die operativ nicht komplett geheilt wurden und auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen, können fraktioniert stereotaktisch oder radiochirurgisch bestrahlt werden (CyberKnife, Gamma-Knife, Linac) [3].

Prognose

Die Erfolgsrate der Operation bei Mikroadenomen liegt bei 80 bis 90 %, bei Makroadenomen mit häufiger auftretendem infiltrativen Wachstum bei 25 bis 50 %. Die Rezidivrate beträgt bis zu 10 %. Auf die medikamentösen Therapieformen sprechen kumulativ circa 80 bis 90 % der Patienten an. Durch die Radiochirurgie kommt es zu einer kompletten Remission in 50–60 % der Fälle. Für die Langzeitprognose mitentscheidend ist neben der Entwicklung eines Diabetes mellitus und eines arteriellen Hypertonus die Ausprägung der im Rahmen der Akromegalie typischen Viszeromegalie, die zu einer dilatativen Kardiomyopathie mit einhergehender Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen führen kann. Aufgrund dieser Systemmanifestationen ist die Lebenserwartung von unzureichend behandelten Patienten mit Akromegalie im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich vermindert.

Essentials

- Bei Wachstumshormon-produzierenden Hypophysenadenomen steht die Normalisierung der Hormonsekretion im Mittelpunkt der Therapie, da die Lebenserwartung aufgrund der Systemmanifestationen der Akromegalie deutlich vermindert ist.

ACTH-produzierende Adenome

Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Cushing-Syndroms sollten zuerst Screening- und Bestätigungstests für ein endogenes Cushing-Syndrom (= endogener Cortisolexzess jedweder Genese) durchgeführt werden [9, 19, 27]. Bei Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose sollte nachfolgend die Differenzialdiagnostik ACTH-abhängige vs. ACTH-unabhängige Formen des Cushing-Syndroms erfolgen, sowie bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom nachfolgend die Differenzialdiagnostik Morbus Cushing vs. ektopes ACTH-Syndrom (siehe Tabelle 5).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 5. Stufendiagnostik des Morbus Cushing.

Stufe	Untersuchung
Screening- und Bestätigungstests des Cushing-Syndroms	− 23 Uhr Speichel-Cortisolmessung − 1 mg low-dose Dexamethasonhemmtest − freies Cortisol im 24-Stunden-Urin
Differenzialdiagnostik ACTH-abhängige vs. ACTH-unabhängige Formen des Cushing-Syndroms	− ACTH im Plasma
Differenzialdiagnostik Morbus Cushing vs. ektopes ACTH-Syndrom	− MRT der Sella − high-dose Dexamethasonhemmtest − CRH-Stimulationstest − bilateraler Sinus petrosus inferior-Katheter [24]

Essentials

- Beim klinischen Verdacht auf ein Cushing-Syndrom muss zunächst der Cortisolexzess bestätigt werden, um darauf folgend die Ursache (ACTH-Abhängigkeit, ektopes ACTH) zu diagnostizieren.

Therapie

Ist die Diagnose eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms zweifelsfrei gesichert, sollte primär die Indikation zur Hypophysenoperation im Sinne einer transsphenoidalen selektiven Adenomektomie gestellt werden [20]. Als Second-Line-Therapie wird dann – ggfs. auch erst nach nochmaliger Reoperation der Hypophyse – die externe Radiatio/Radiochirurgie angestrebt. Als medikamentöse Therapieoption steht nach erfolgloser Operation oder bei Patienten, die nicht für eine Operation infrage kommen, Pasireotid zur Verfügung. Als Einzelfallentscheidung in speziellen Situationen können auch Ketoconazol und Metyrapone, Mitotane, Etomidate oder Mifepriston eingesetzt werden [12]. Die medikamentösen Therapieansätze finden auch zur Überbrückung einer erst protrahiert zu erwartenden biochemischen Kontrolle nach Radiatio Anwendung. Vor diesem Hintergrund sollte im Vorfeld einer geplanten Radiatio immer erst das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie getestet werden. Bei therapierefraktären und klinisch komplexen oder akut lebensbedrohlichen Fällen sollte neben einer Therapie mit verschiedenen Steroidsynthesehemmern auch die beidseitige Adrenalektomie rechtzeitig in Erwägung gezogen werden; die mögliche Komplikation der Entwicklung eines Nelson-Tumors in etwa 20 % bei Z. n. bilateraler Adrenalektomie muss in die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hier mit eingehen [21].

Prognose

Die Erfolgsrate bei der Erstoperation betrug – bei variabler Definition der biochemischen Remission – in einer Metaanalyse an 6400 Patienten zwischen 42 % und 97 % (median 78 %). Die Rezidivrate in dieser Metaanalyse betrug 0–47 % (median 12 %). Die mittlere Remissionsrate nach Hypophysenoperation ist besser bei Mikroadenomen mit ca. 75 % versus Makroadenomen mit ca. 40–45 %. Die Remissionsrate bei Radiatio beträgt 50–80 %, jedoch mit einer mittleren Latenzzeit bis zum Eintritt der biochemischen Remission von 2 Jahren. Unter Pasireotid erreichen etwa 20 % der Patienten eine komplette Normalisierung des freien Cortisols im Urin. Die kortikotrope Achse muss postoperativ regelmäßig bzgl. Rezidiv des Morbus Cushing bzw. Restitutio ad integrum der Funktion reevaluiert werden.

Operation der Hypophysenadenome

Ziele der Operation sind:

- die Entlastung des Chiasma opticum, der Sehnerven und der Nerven der Okulomotorik,
- die Entlastung der Hypophyse, um gegebenenfalls eine Hypophyseninsuffizienz zu beheben, und
- gegebenenfalls, bei hormonaktivem Geschehen, eine Hormonüberproduktion zu beseitigen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Art der Operation hängt von der Größe, der Lokalisation und Ausdehnung ab. Mehr als 90 % aller Hypophysenadenome können über einen transnasalen, transsphenoidalen Zugang in mikrochirurgischer bzw. endoskopischer Technik entfernt werden. Welches Verfahren verwendet wird, hängt von der Erfahrung des Operateurs in der jeweiligen Technik ab. Trotz zahlreicher Veröffentlichungen in den letzten Jahren gibt es aufgrund von fehlenden randomisierten Studien keine gesicherten Daten, die einen Vorteil der endoskopischen Technik gegenüber der mikrochirurgischen Technik zeigen [2]. Schwere Komplikationen treten in 1–2 % der Fälle auf. Die Mortalität ist mit 0,5 % niedrig. In seltenen Fällen ergibt sich bei Hypophysenadenomen, die in ihrer Hauptmasse supra- oder parasellär lokalisiert sind oder suprasellär eine asymmetrische Ausdehnung haben, die Indikation zur transkraniellen Operation. Diese erfolgt dann in der Regel über einen subfrontalen oder pterionalen Zugang.

In der Mehrzahl der Fälle ist eine Komplettresektion des Hypophysenadenoms möglich. Das Ausmaß der Resektion wird dabei durch infiltratives Wachstum in den Knochen oder Invasion in den Sinus cavernosus bestimmt. Die 10-Jahres-Rezidivrate nach Komplettresektion liegt bei etwa 10–15 %.

Perioperative Substitution und Nachsorge

Die Hypophysenfunktion muss bereits präoperativ evaluiert werden und ggfs. auch bereits präoperativ eine adäquate Substitutionstherapie mit den notwendigen Hormonen Cortisol, L-Thyroxin und Desmopressin erfolgen. Insbesondere muss die lebensnotwendige Hormonsubstitution mit Cortisol perioperativ in jedem Fall adäquat mit entsprechender Stressdosisanpassung durchgeführt werden, aber auch L-Thyroxin und Desmopressin müssen unbedingt weiter adäquat fortgeführt werden.
Die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz stellt dabei die wesentlichste Bedrohung des Patienten dar. Perioperativ muss deshalb eine adäquate Stressdosisanpassung von Hydrocortison erfolgen (http://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php). Bei komplikationslosem postoperativen Verlauf erfolgt dann eine langsame Dosisreduzierung auf eine dauerhafte Erhaltungstherapie mit Hydrocortison 10–12 mg/m^2/Tag, entsprechend einer Dosierung von meist 20–25 mg/Tag verteilt auf drei Einzeldosen. Vor Entlassung muss der Patient eine Unterweisung bzgl. der Stressdosisanpassung von Hydrocortison und einen Notfallausweis erhalten (http://www.endokrinologie.net/krankheiten-glukokortikoide.php). Bei Patienten mit präoperativer Nebennierenrindeninsuffizienz und bei Patienten mit Morbus Cushing und deshalb regelhaft zu erwartender postoperativer Nebennierenrindeninsuffizienz muss in jedem Fall auch postoperativ zunächst dauerhaft Hydrocortison substituiert werden. Bei Patienten mit präoperativ intakter kortikotroper Achse empfehlen wir ebenfalls eine postoperative Hydrocortisonsubstitution bis zur ersten elektiven endokrinologischen Evaluation 6 Wochen postoperativ, wenngleich diese Strategie teilweise zentrumsspezifisch unterschiedlich gehandhabt wird.

Perioperativ auftretende Bilanzierungsstörungen und Hyponatriämien/Hypernatriämien müssen durch perioperativ engmaschige Bilanzierung und tägliche Kontrollen des Serumnatriums frühzeitig detektiert werden. Hyponatriämien müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden – DD unzureichende Substitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz, DD sekundäre Hypothyreose, DD SIADH, DD CSWS, DD Überdosierung von Desmopressin – und entsprechend therapiert werden [14]. Die Entwicklung eines transienten oder permanenten Diabetes insipdus centralis erfordert dagegen die Bilanzierung inkl. ggfs. Volumensubstitution und die Gabe von Desmopressin. Diese meist noch während des postoperativen stationären Aufenthalts des Patienten auftretenden Probleme erfordern die enge interdisziplinäre Kooperation von Neurochirurgie und Endokrinologie.

Für funktionell aktive Adenome kann postoperativ noch während des stationären Aufenthalts eine erste orientierende endokrinologische Evaluation bzgl. der möglichen biochemischen Remission erfolgen [27].

Zur Evaluation einer möglicherweise postoperativ erstmalig auftretenden sekundären Hypothyreose sollte das fT4 erstmalig bereits 1 bis 2 Wochen nach der Operation bestimmt werden [32].

Etwa sechs Wochen nach der Operation sollte in jedem Fall eine elektive endokrinologische Reevaluation aller Hypophysenachsen und bzgl. der möglichen biochemischen Remission erfolgen. Eine postoperative MRT sollte innerhalb von 1 bis 3 Monaten nach der Hypophysenoperation erfolgen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Regelmäßiges endokrinologisches Screening zur Erfassung von Rezidiven wird empfohlen.

Essentials

- Nach der Therapie eines Hypophysenadenoms muss die erneute Diagnostik der Hormonsekretion und entsprechend die adäquate Substitutionstherapie erfolgen.

Strahlentherapie der Hypophysenadenome

Die moderne Hochpräzisionsstrahlentherapie bietet eine effektive Therapiemöglichkeit sowohl für hormoninaktive als auch für hormonaktive Hypophysenadenome. Generell wird die Indikation für eine Strahlentherapie bei Rezidivwachstum nach Resektion, bei Inoperabilität sowie bei persistierender und medikamentös nicht beherrschbarer Hormonproduktion gesehen. Eine relative Behandlungsindikation besteht nach einer Teilresektion, insbesondere wenn es sich dabei bereits um eine Rezidivresektion handelt. Eine Indikation für eine Strahlentherapie, auch direkt postoperativ, gilt bei atypischen Hypophysenadenomen immer.

Für die Planung der Strahlentherapie sollte in jedem Fall eine aktuelle Bildgebung, vorzugsweise eine MRT, herangezogen werden. Darüber hinaus sollten aktuelle Informationen zum Status der Hormonachsen sowie zum Visus vorliegen. Die Strahlentherapie sollte in jedem Fall als Hochpräzisionsstrahlentherapie, beispielsweise als stereotaktische Strahlentherapie, durchgeführt werden.

Behandelt wird bei inaktiven Hypophysenadenomen der makroskopische Tumor einschließlich eines Sicherheitssaumes von 1–2 mm. Die Bestrahlungsdosis liegt je nach Volumen, Lage des Tumors sowie ggf. Vorschädigung am optischen System zwischen 50,4 Gy und 54 Gy, in der Regel in 1,8 Gy Einzeldosis [23]. Bei sehr kleinem Behandlungsvolumen kann die Strahlentherapie auch als Radiochirurgie durchgeführt werden, wobei hier besonders auf die Höhe der Gesamtdosis, das Therapievolumen sowie die Nachbarschaft zum optischen System Rücksicht genommen werden muss. Bei hormonaktiven Hypophysenadenomen wird der makroskopische Tumor(rest) sowie die gesamte Hypophysenloge behandelt. Eine Gesamtdosis von 54 Gy sollte angestrebt werden.

Die lokale Kontrolle nach Strahlentherapie liegt bei weit über 90 % auch nach 10 Jahren und länger [13, 18, 23]. Die Nebenwirkungsraten sind sehr gering und schließen vor allem Veränderungen der Hypophysenfunktion ein, wobei dies bei hormonaktiven Hypophysenadenomen der gewünschte Therapieeffekt ist. Neurokognitive Defizite werden bei Anwendung von Techniken der Hochpräzisionsstrahlentherapie in der Regel nicht beobachtet [30]. Wichtig ist hervorzuheben, dass Zweitmalignome durch die Strahlentherapie bei Patienten mit Hypophysenadenomen bisher nicht berichtet worden sind.

Zur regelmäßigen Nachsorge nach einer Strahlentherapie gehören neben der kontrastmittelverstärkten Bildgebung die Evaluation der Hormonachsen sowie eine umfassende klinische Untersuchung, ggf. mit Visusevaluation.

Kraniopharyngeome

Obwohl sie die häufigsten nicht neuroendothelialen Tumoren sind, kommen Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter selten vor. Die jährliche Inzidenz bis zum 14. Lebensjahr beträgt 1,2/1 000 000. Die Inzidenz zeigt altersbezogen eine zweigipfelige Verteilung mit Peaks im 5. bis 10. Lebensjahr und im Erwachsenenalter (50. bis 75. Lebensjahr). Histologisch wird zwischen adamantinösen und papillären Kraniopharyngeomen unterschieden, wobei die adamantinösen Formen (etwa 90 % aller Tumoren) als ontogenetische Reste pharyngealen Epitheliums angesehen werden.

Kraniopharyngeome variieren in Lage, Größe und histologischem Befund, wodurch sie sich klinisch unterschiedlich präsentieren können. Hormonelle Ausfälle (Minderwuchs, Diabetes insipidus, Pubertätsverzögerung, Pubertas praecox, Adipositas), Sehstörungen oder zerebrale Symptome (Hirndruckzeichen, Krämpfe, psychologische Probleme) führen zur primären Konsultation unterschiedlicher Fachärzte, wobei die behandelnden Kinderärzte für die Früherkennung von besonderer Bedeutung sind. Außerdem finden sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bisweilen eine Reihe weiterer neurologischer Symptome.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik

Die Diagnostik entspricht dem Vorgehen bei Hypophysenadenomen.

Operative Therapie der Kraniopharyngeome

Die Operation bietet durch die histologische Sicherung der sellären Raumforderung die Chance zur gezielten weiteren Therapie. Wird ein Kraniopharyngeom im Kindesalter entdeckt, so ist ein sofortiges operatives Vorgehen, sofern keine Sehstörung vorliegt, nicht dringend notwendig. Wie bei den Hypophysenadenomen ergibt sich der operative Zugang (transkraniell, transsphenoidal) aus der Lage, Konfiguration und Größe des Tumors. Aufgrund von teilweise invasivem Wachstum, z. B. in den Hypothalamus, ist es nicht immer sinnvoll, eine vollständige Entfernung des Tumors anzustreben, da bei sehr radikal ausgeführten Operationen die Komplikationsrate steigt. Bei zystischen Kraniopharyngeomen ist sowohl die stereotaktische Zystenpunktion als auch die stereotaktische Anlage eines inneren Shunts möglich.

Essentials

- Da es sich bei den Kraniopharyngeomen um oftmals sehr langsam progrediente Tumoren handelt, steht der Funktionserhalt des Hypothalamus und des umgebenden Hirngewebes und nicht die radikale Tumorexstirpation bei der Operation im Vordergrund.

Strahlentherapie

Die moderne Strahlentherapie ist ebenfalls bei Kraniopharyngeomen eine effektive Behandlungsmodalität, sie sollte in jedem Fall als Hochpräzisionsstrahlentherapie durchgeführt werden. Bei Kindern sollte die Möglichkeit einer Protonentherapie evaluiert werden. Indikation für eine Strahlentherapie besteht insbesondere bei Rezidivwachstum nach Operation, bei Inoperabilität oder bei inkompletter Resektion, insbesondere wenn es sich bereits um ein Rezidiv handelt.

Behandelt werden der makroskopische Tumor, die Tumorzyste sowie ein Sicherheitssaum von 1–2 mm. Wichtig ist es, unter der Strahlentherapie regelmäßig eine Schnittbildgebung anzufertigen, da sich der Füllungszustand unter der Behandlung ändern kann und damit das Behandlungsvolumen an die neue anatomische Situation angepasst werden kann.

Die lokale Kontrolle nach Strahlentherapie liegt bei 95–100 % [6, 15]. Zur regelmäßigen Nachsorge nach einer Strahlentherapie gehören eine klinische Untersuchung, eine kontrastmittelverstärkte Schnittbildgebung, i. d. R. eine MRT, sowie eine Kontrolle der Hormonachsen. Diese können sich nach einer Strahlentherapie verändern, sodass ggf. eine Hormonsubstitution notwendig werden kann. Wichtig ist hier ebenfalls zu erwähnen, dass Zweitmalignome nach einer Hochpräzisionsstrahlentherapie von Kraniopharyngeomen bisher noch nicht beobachtet worden sind.

Nachsorge

Im Gegensatz zu Hypophysenadenomen resultieren bei der überwiegenden Mehrheit von Kindern und Jugendlichen nach primärer Kraniopharyngeomtherapie (Operation, Radiatio) hypothalamo-hypophysäre Defizite. Ein GH-Mangel ist bei fast 100 % der Patienten mit Kraniopharyngeomen zu beobachten, während in etwa 80 % der Fälle mit dem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und kortikotropen Achsen sowie der HHL-Insuffizienz zu rechnen ist.

Die Therapie hypophysärer Defizite ist bei guter Compliance problemlos. Dies ist nicht der Fall bei hypothalamischen Defiziten. Diese bestimmen die massiv und dauerhaft eingeschränkte Lebensqualität bei etwa 20 % der Patienten. Als Ausdruck hypothalamischer Läsionen werden Störungen der Merkfähigkeit, des Antriebs und der Persönlichkeit beobachtet, welche therapeutisch kaum zugänglich sind und die Lebensperspektive nicht minder beeinträchtigen als ein kompletter Visusverlust. Ein Diabetes insipidus ist nur schwer zu kontrollieren, wenn Patienten das Durstgefühl verloren haben. Des Weiteren stehen zu behandelnde Entgleisungen im Bereich der Nahrungszufuhr und des Energieumsatzes im Vordergrund und sind – wie im Falle der hypothalamisch bedingten Adipositas – wenig bis gar nicht therapierbar. Es erscheint notwendig, dass Patienten mit komplexen permanenten Defizi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ten (und gegebenenfalls ihre Familien) im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen gefördert werden, damit sie ihre Funktionalität wiedererlangen und eine weitgehende soziale Reintegration erreichen. Vor dem Hintergrund der begrenzten therapeutischen Optionen in diesem Bereich muss jede therapeutische Intervention vermieden werden, die zusätzliche hypothalamische Läsionen (z. B. Versuch der radikalen Tumorentfernung) verursacht.

Zusammenfassung und Ausblick

Die klinische Symptomatik einer Hypophyseninsuffizienz, Sehstörung, Galaktorrhö, Zyklus- oder Potenzstörung, Akromegalie oder Cushing-Syndrom, legt den Verdacht auf einen Tumor in der Sellaregion nahe. Zur Erhärtung dieses Verdachts ist die Durchführung einer MRT des Schädels sinnvoll. Zeigt sich hier ein Hypophysenadenom, dann sollte die weiterführende Diagnostik mit Hormonanalyse und ophthalmologischer Untersuchung folgen. Bei dem Verdacht auf Hormonexzess, auch ohne neuroradiologischen Nachweis eines Hypophysentumors, können endokrinologische Hemmtests und weiterführende Hormonanalysen notwendig werden. Die Therapie der Wahl ist nur beim Prolaktinom medikamentös mit Dopaminagonisten, die übrigen Hypophysenadenome werden operativ, hier in der Regel transsphenoidal, behandelt. Die Langzeitremission liegt bei über 80 %. Beim invasiven Wachstum mit inkompletter Resektion oder einem Rezidiv kann die Strahlentherapie angewendet werden. Auch die medikamentöse Therapie kann hier in Einzelfällen indiziert sein. Bei den Hypophysenadenomen ist insbesondere auf mögliche Komorbiditäten zu achten. Werden diese entsprechend adäquat behandelt, kann trotz Auftreten von Hypophysentumoren von einer nicht erhöhten Mortalitätsrate ausgegangen werden. Entscheidend bei den Hypophysentumoren sind daher regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen, vorzugsweise in einem hierfür spezialisierten Zentrum, dazu gehört auch immer die Versorgung mit einem Notfallausweis, den der Patient ständig bei sich tragen sollte.

Bei der operativen Therapie des Kraniopharyngeoms steht der Funktionserhalt des Hypothalamus und der umliegenden Hirnstrukturen im Vordergrund. Eine Hormonsubstitution ist in beinahe jedem Falle nötig. Aufgrund der häufigen Hypophyseninsuffizienz sind auch bei dieser Erkrankung die regelmäßige Nachsorge und das ständige Mitführen eines Notfallausweises entscheidend.

Für die medikamentöse Therapie gab es in den letzten Jahren einige Neuerungen, für die Akromegalie steht mittlerweile ein neues Somatostatin-Analogon (Pasireotid, Signifor®) zur Verfügung. Die Cushing-Adenome können relativ spezifisch mit demselben Medikament behandelt werden. Außerdem stehen mittlerweile wieder Ketoconazol und Metopiron als Cortisol-Syntheseblocker zur Verfügung.

Auch bei der operativen Therapie gibt es Neuerungen zu berichten. In den letzten Jahren nimmt die Erfahrung mit der rein endoskopischen transnasalen Technik stetig zu. Bei der Anwendung des Endoskops besteht die Aussicht, dass durch die bessere Visualisierung des Tumors und der umgebenden Strukturen eine radikalere Resektion auch bei invasivem Wachstum um die funktionell wichtigen Strukturen, wie der Arteria carotis, des Nervus opticus oder der Hirnnerven III, IV und VI, gelingt. Bis dato wird in den Veröffentlichungen die Praktikabilität dieser Technik beschrieben, einen direkten Vergleich mit dem Goldstandard, der mikroskopischen Technik, gibt es allerdings noch nicht.

Literatur

1 Allolio B, Günther RW, Benker G et al (1990) A multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 71: 1195–1201

2 Ammirati M, Wei L, Ciric I (2013) Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84: 843–849

3 Becker G, Kocher M, Kortmann RD et al (2002) Radiation therapy in multimodal treatment approach of pituitary adenoma. Strahlenther Onkol 178: 173–186

4 Buchfelder M (1999) Hypophysenadenome. Onkologe 5: 94–102

5 Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocine neoplasia-type 1. Science 276: 404–407

6 Combs SE, Thilmann C, Huber PE et al (2007) Achievement of long-term local control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. Cancer 109(11): 2308–2314

7 Doga M, Bonadonna S, Gola M et al (2005) Diagnostic and therapeutic consensus on acromegaly. J Endocrinol Invest 28(5 Suppl): 56–60

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

8 Elster AD (1993) Modern Imaging of the Pituitary. Radiology 187: 1–14
9 Findling JW, Raff H (2006) Clinical Review: Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 91: 3746–3753
10 Freda PU, Wardlaw SL (1999) Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 84: 3859–3866
11 Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al and Endocrine Society (2011) Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(4): 894–904
12 Gadelha MR, Vieira Neto L (2013) Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 80(1): 1–12
13 Gopalan R1, Schlesinger D, Vance ML et al (2011) Long-term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. Neurosurgery 69(2): 284–293
14 Grant P, Ayuk J, Bouloux PM et al (2015) The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. Eur J Clin Invest 45(8): 888–894
15 Harrabi SB, Adeberg S, Welzel T et al (2014) Long term results after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with craniopharyngioma: maximal tumor control with minimal side effects. Radiat Oncol 9: 203
16 Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al (2015) Cushing's syndrome. Lancet 386(9996): 913–927
17 Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F et al (2005) Consensus statement: medical management of acromegaly. Eur J Endocrinol 153: 737–740
18 Minniti G, Traish D, Ashley S et al (2006) Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 64(5): 542–548
19 Newell-Prize J, Morris DG, Drake WM et al (2002) Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87: 1640–1645
20 Rees DA, Hanna FW, Davies JS et al (2002) Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. Clin Endocrinol (Oxf) 56: 541–551
21 Reincke M, Ritzel K, Osswald A et al (2015) A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 173(4): M23–32
22 Renner U, Pagotto U, Arzt E et al (1996) Autocrine and paracrine roles of polypeptide growth factors, cytokines and vasogenic substances in normal and tumorous pituitary function and growth: a review. Eur J Endocrinol 135: 515–532
23 Rieken S, Habermehl D, Welzel T et al (2013) Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. Radiat Oncol 8: 18
24 Schulte HM, Allolio B, Günther RW et al (1987) Bilateral and simultaneous sinus petrosus inferior catheterization in patients with Cushing's syndrome: plasma-immunoreactive-ACTH-concentrations before and after administration of CRF. Horm Metab Res Suppl 16: 66–67
25 Petersenn S, Beckers A, Ferone D et al (2015) Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol 172(6): R227–239
26 Petersenn ST, Quabbe HJ, Schöfl C et al (2010) Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. Dtsch Arztebl Int 107(25): 437–443
27 Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M et al (1987) Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Before and After Transsphenoidal Selective Microadenomectomy in 30 Patients With Cushing`s Disease. J Clin Endocrinol Metab 64: 1150–1159
28 Shimon I (2003) Growth hormone replacement for adult growth hormone deficiency. Expert Opin Pharmacother 4(11): 1977–1983
29 Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A et al (2002) Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 87: 581–588
30 van Beek AP, van den Bergh AC, van den Berg LM et al (2007) Radiotherapy is not associated with reduced quality of life and cognitive function in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(4): 986–991
31 Van der Lely AJ, Kopchick JJ (2006) Growth hormone receptor antagonists. Neuroendocrinology 83: 264–268
32 Woodmansee WW, Carmichael J, Kelly D et al and AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee (2015) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative management following pituitary surgery. Endocr Pract 21(7): 832–838

Anmerkung

Dieses Kapitel stützt sich auf den Abschnitt „Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome“ in dem Manual des Tumorzentrums München: „Hirntumoren und Spinale Tumoren“, 3. Auflage 2007.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Tumoren der Pinealisregion

B. Meyer, S. M. Krieg, F. W. Kreth

Abstrakt

In der Pinealisregion, definiert als Pinealisloge und dem kaudalen Anteil des dritten Ventrikels, kommen eine Vielzahl verschiedener Raumforderungen vor, die allesamt selten sind und rein bildgebend bislang eine hohe diagnostische Unsicherheit vorweisen.

Am häufigsten finden sich Tumoren der Pinealiszellreihe und Germinome, aber auch eine Vielzahl anderer Entitäten (Meningeome, Lymphome, …) aller Malignitätsgrade können auftreten. Da bildgebend die Diagnosesicherung meist nicht eindeutig möglich ist, sind zum einen Tumormarker im Serum bzw. Liquor cerebrospinalis und zum anderen stereotaktisch/mikrochirurgisch gewonnene Gewebeproben notwendig.

Die Therapie von Raumforderungen der Pinealisregion ist aufgrund der heterogenen Entitäten ebenfalls mannigfaltig und erstreckt sich von der reinen Verlaufsbeobachtung (z. B. Pinealiszyste) über Bestrahlung und Chemotherapie bis hin zur operativen mikrochirurgischen Resektion. Aufgrund der engen Beziehung zu relevanten vaskulären Strukturen und Hirnnerven empfiehlt sich, die stereotaktische Biopsie wie auch die mikrochirurgische Resektion lediglich in spezialisierten Zentren durchzuführen, um die teils hohe Morbidität und Mortalität zu verbessern.

Epidemiologie und Inzidenz

Tumoren der Pinealisregion sind histopathologisch und in ihrem therapeutischen Ansatz sehr heterogen, selten und machen nur etwa 1 % aller intrakraniellen Tumoren beim Erwachsenen und 3–11 % der kindlichen Hirntumoren aus [1, 2, 3, 4].

Der heute noch immer in der Literatur zu findende Begriff des Pinealoms wurde für alle Raumforderungen der Pinealisloge und des kaudalen Anteils des dritten Ventrikels verwendet. Der Begriff rührt daher, dass die endgültige diagnostische Einstufung lediglich durch eine Gewebsdiagnose erreicht werden konnte, da diese Raumforderungen weder klinisch noch radiologisch sicher einer Entität zugeordnet werden konnten. Da operative Eingriffe in dieser Region lange als zu gefährlich galten, wurde dieser unscharfe Begriff häufig verwendet. Der Terminus Pinealom sollte heute allerdings nicht mehr verwendet werden, da zum einen die histopathologische Diagnose aufgrund der gänzlich unterschiedlichen Therapieansätze unerlässlich ist und zum anderen die Gewebegewinnung sowohl mikrochirurgisch als auch stereotaktisch deutlich sicherer geworden ist.

Grundsätzlich sind in der Pinealisregion Tumoren zu unterscheiden, die vom Gewebe der Epiphyse selbst ausgehen (Pineozytome, Pineoblastome, papilläre Tumoren der Pinealisregion (PTPR) und sogenannte parenchymale Tumoren mit intermediärer Differenzierung), germinale Tumoren (auch suprasellär), sowie gliale und meningeale Tumoren, Metastasen, Lymphome und nichtneoplastische Läsionen [1, 2, 3, 5, 6]. Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den unterschiedlichen hier auftretenden Läsionen. 15–30 % aller Tumoren der Pinealisregion haben ihren Ursprung in der Pinealiszellreihe (40 % Pineozytome, 32 % Pineoblastome, 26 % parenchymale Tumoren mit intermediärer Differenzierung) [1, 2, 3, 5, 6]. Die neu hinzugekommene Gruppe der papillären Tumoren der Pinealisregion ist äußerst selten und wird nur vereinzelt berichtet [4].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Pineozytome können in allen Altersgruppen vorkommen, die Patienten sind jedoch meist zwischen 25 und 35 Jahre alt. Das männliche und weibliche Geschlecht ist gleich häufig betroffen. Pineoblastome kommen am häufigsten in den ersten beiden Lebensjahrzehnten – vor allem jedoch bei Kindern – vor. Es besteht eine mäßige Bevorzugung des männlichen Geschlechts [1, 2, 3, 5, 6]. Keimzelltumoren treten bevorzugt in der Pinealisregion (50 % der Fälle) und nachgeordnet auch in der supraselläre Zisterne (30 % der Fälle) auf. Andere Lokalisationen sind jedoch möglich. Sie finden sich in 25 % der Fälle bei Kindern (1–10 Jahre) und in 65 % bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (11–20 Jahre). Sowohl Germinome im Pinealisbereich (m : w = 2–2,5 : 1) als auch die malignen Non-Germinom-Keimzelltumoren (m : w = 3 : 1) treten gehäuft beim männlichen Geschlecht auf [1, 2, 3, 5, 6].

Essentials

- Tumoren der Pinealisregion können verschiedenste Entitäten aufweisen.
- Aufgrund der therapeutischen Konsequenz ist die genaue diagnostische Einordnung anzustreben.

Tabelle 1. Tumoren der Pinealisregion.

Parenchymale Tumoren
Pineozytom WHO-Grad I
Papillärer Tumor der Pinealisregion (PTPR) WHO-Grad II oder III
Parenchymale Tumoren mit intermediärer Differenzierung WHO-Grad II oder III
Pineoblastom WHO-Grad IV
Germinale Tumoren
Germinom
Embryonalkarzinom
Endodermalsinus-Tumor
Chorionkarzinom
Reifes Teratom
Unreifes Teratom
Gliale und meningeale Tumoren
Pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I
Astrozytome WHO-Grad II oder III
Ependymome WHO-Grad I–III
Meningeom WHO-Grad I–III
Hämangioperizytom WHO-Grad II oder III
Andere Tumorentitäten
Metastasen
Lymphome
Nichtneoplastische Läsionen
Pinealiszyste
Arachnoidalzyste
Arteriovenöse Malformationen und Aneurysmen

Klinische Symptomatik

Die häufigsten Erstsymptome von Raumforderungen der Pinealisregion sind ein Hydrocephalus occlusus durch eine tumorinduzierte Aquäduktstenose sowie Okulomotorikstörungen (z. B. Parinaud-Syndrom mit vertikaler Blicklähmung, fehlender Konvergenzreaktion, Nystagmus und Mydriasis). Zeichen des Hirndrucks sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Antriebsstörungen und Gedächtnisstörungen. Bei längerem Bestehen einer Hirndrucksymptomatik kommt es zudem zu unscharfem Sehen durch eine Stauungspapille, welche sich bis hin zur Optikusatrophie und konsekutivem Visusverlust entwickeln kann. Sehr große Tumoren können zudem durch Druck auf das Kleinhirn zu Kleinhirnsymptomen wie Koordinationsstörungen, Ataxie und Nystagmus führen.

Raumforderungen der Pinealisregion sind zudem die häufigste Ursache des sog. Nothnagel-Syndroms, welches durch Affektion des Tectum auftritt und durch ipsilaterale Okulomotoriusparese und kontralaterale Hemiataxie charakterisiert ist.

Endokrine Dysfunktionen sind selten. Bei Knaben kann über die Produktion von beta-human-chorionic-Gonadotropin (beta-HCG) eine Pubertas praecox induziert werden. Schlafstörungen mit vermehrtem Schlafbedürfnis, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche sind häufig, müssen allerdings Läsionen des mesenzephalen retikulären Systems und nicht der direkten Affektion der Epiphyse und des dort gesteuerten Melatoninhaushaltes zugeschrieben werden [7, 8].

Essentials

- Die häufigsten Symptome sind ein Hydrocephalus occlusus und Störungen der Okulomotorik.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik

Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung der Wahl für Raumforderungen der Pinealisregion ist die MRT mit und ohne Kontrastmittel. Meist besteht eine starke Kontrastmittelaufnahme. Allerdings ist eine verlässliche artdiagnostische Einordnung der Pinealistumoren auch mit modernen bildgebenden Verfahren oft nicht möglich. Hin und wieder kann eine CT zur Darstellung von Verkalkungen (z. B. bei Keimzelltumoren) hilfreich sein. Die Bedeutung der Bildgebung, insbesondere der MRT, liegt vor allem in der detaillierten anatomischen Darstellung der Mittellinienstrukturen, insbesondere auch der Hirnnerven III, IV und VI zur präoperativen Planung. Bei malignen Tumoren ist zudem auch eine MRT des Spinalkanals zum Ausschluss einer spinalen Tumoraussaat unabdingbar. Diese sollte präoperativ durchgeführt werden, um eine womöglich leichtere Gewebegewinnung vorab zu erkennen.

Beispiele relativ typischer bildgebender Befunde:

Germinome des ZNS sind in bis zu 90 % der Fälle mittelliniennah um den dritten Ventrikel lokalisiert. In 5 % d. F. treten sie multifokal auf. In der Regel sind die Germinome scharf gegen das Hirngewebe abgegrenzt, können jedoch auch invasiv wachsen. Die Germinome sind in T1- und T2-Gewichtung iso- bis hyperintens gegenüber der grauen Substanz und können zystische oder nekrotische Areale zeigen (signalreich in T2-Gewichtung). Seltener zeigen sie auch durch Einblutungen verursachte, hypointense Bereiche. Sie können Verkalkungen aufweisen und zeigen eine kräftige, homogene Kontrastmittelanreicherung sowie eine Diffusionsrestriktion in der Diffusionsbildgebung. Präoperativ sollte immer die gesamte Neuroachse untersucht werden, da Germinome zu einer Aussaat im Liquorraum neigen.

Teratome sind Tumoren, die Anteile aller drei Keimblätter enthalten und daher typischerweise ein sehr inhomogenes Binnensignal aufweisen. Sie zeigen Verkalkungen, Fettanteile, zystische Areale und weichteilisointense Bereiche, die eine Kontrastmittelanreicherung aufweisen. Während die CT sehr gut geeignet ist, die verkalkten und fettreichen Anteile des Tumors zu demonstrieren, liefert die MRT detailliertere Informationen hinsichtlich des Bezugs des Tumors zu den Mittellinienstrukturen.

Differenzialdiagnostisch sind *Pinealiszysten* durch eine allenfalls geringe Kontrastmittelaufnahme einer regelmäßigen, dünnen oder gering verdickten Wandung erkennbar.

Tumormarker

Serum- und Liquorspiegel für beta-HCG, Alkalische Phosphatase (PLAP) und alpha-Fetoprotein (AFP) sollten immer vor Einleitung einer Therapie bestimmt werden [9].

Eine Lumbalpunktion ist beim Hydrozephalus kontraindiziert und die primäre Liquordiagnostik muss gegebenenfalls über eine Ventrikelpunktion erfolgen. Nur bei Fehlen klinischer und radiologischer Zeichen eines Hydrozephalus können Tumormarker über eine Lumbalpunktion bestimmt werden. Die Beziehungen zwischen Tumormarker und Tumorart sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Histopathologische Diagnostik

Der stereotaktischen Biopsie kommt eine zentrale Rolle in der differenzialdiagnostischen Abklärung von Tumoren der Pinealisregion zu [2, 3]. Der ste-

Tabelle 2. Tumorhistologie und Tumormarker.

Tumor	AFP	beta-HCG	PLAP
Germinom	-	+/-	+
Reifes Teratom	-	-	+/-
Malignes Teratom	+/-	+/-	+/-
Chorionkarzinom	-	+	+/-
Endodermaler Sinustumor	+	-	+/-
Embryonales Karzinom	+	+	+/-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

reotaktische Zugang zur Pinealisregion erfolgt entweder von fronto-dorsal paramedian oder von parieto-temporal. Über eine Fusionierung der im stereotaktischen Ring durchgeführten CT mit einer präoperativ angefertigten Feinschicht-MRT wird eine detaillierte Analyse der topografischen Beziehungen zwischen dem Tumor und den großen Gefäßen im Hinblick auf eine optimale Trajektorienplanung möglich. Eine dreidimensionale präoperative Eingriffsplanung mit millimetergenauer Festlegung des Eintrittspunktes am Schädel und des Zielpunktes sowie die intraoperative Evaluierung der Gewebeproben durch den anwesenden Neuropathologen sind wesentlich. Die stereotaktische Biopsie der Pinealisregion sollte immer durch einen sehr erfahrenen stereotaktischen Neurochirurgen durchgeführt werden. In erfahrener Hand liegt das Risiko dieses minimalinvasiven Eingriffes heute unter 1 %. Ältere größere Serien haben über eine perioperative Mortalität von 1,3 % bis 1,9 % und einer dauerhaften Morbidität von 1 % bis 4,7 % berichtet [2, 3].

Der stereotaktische bioptische Eingriff kann im Bedarfsfall mit einer endoskopischen Ventrikulozisternostomie zur minimalinvasiven Behandlung eines Hydrocephalus occlusus oder mit einer lokalen radiochirurgischen Behandlung mittels Implantation von ^{125}Iod-Seeds kombiniert werden.

Weitere Diagnostik

Eine Funduskopie zum Ausschluss von Stauungspapille und Optikusatrophie sollte besonders bei erweitertem Ventrikelsystem immer durchgeführt werden. Die quantitative Evaluation von Visus und Okulomotorik ist obligat.

Essentials

- Die Diagnostik sollte mindestens MRT, Tumormarker (Serum und ggf. im Liquor) umfassen, wobei in den meisten Fällen dennoch eine stereotaktische oder mikrochirurgische Gewebeentnahme notwendig ist.

Therapie

Allgemeines

Aufgrund der Heterogenität der Tumorarten, des Patientenguts und der verschiedenen Therapieoptionen erfolgt die Behandlung der Pinealistumoren heute optimalerweise interdisziplinär (Neurochirurgie, Strahlentherapie, Neuroonkologie, Neuropädiatrie). Die Entscheidung für ein spezifisches Therapiekonzept ergibt sich aus der Analyse der bildgebenden Verfahren, der Tumormarker und ggf. dem Ergebnis der stereotaktischen Biopsie. Folgende Grundsätze sollten bei der Therapieplanung berücksichtigt werden:

1. Die Indikation zur stereotaktischen Biopsie sollte aufgrund der komplexen Differenzialdiagnostik großzügig gestellt werden und immer in einem stereotaktischen Zentrum erfolgen. Bei Patienten mit erhöhten Spiegeln für AFP, PLAP oder beta-HCG muss diese jedoch nicht durchgeführt werden.
2. Bei Patienten mit stereotaktisch nachgewiesenem Germinom besteht keine Indikation für eine operative Therapie.
3. Keine Studie konnte bisher einen günstigen Effekt der Tumorresektion bei Patienten mit malignen Keimzelltumoren und Pineoblastomen nachweisen. Trotzdem kann eine Operation sinnvoll sein, wenn sie mit dem Ziel der Dekompression im Falle eines ausgeprägten Masseneffektes des Tumors durchgeführt wird. Durch eine dekompressive Operation können gegebenenfalls die Anlage eines Shuntsystems vermieden und günstige Voraussetzungen für ein multimodales Therapiekonzept geschaffen werden [2].
4. Für die Behandlung eines Hydrocephalus occlusus ist die endoskopische Ventrikulozisternostomie heute das Mittel der Wahl. Das Anlegen eines ventrikulo-peritonealen Shunts sollte vermieden werden.

Operative Zugänge

Obschon verschiedene Optionen zur Verfügung stehen, muss der infratentorielle suprazerebelläre Zugang heute als Standard und im europäischen Raum als am häufigsten verwendeter Zugang gelten. *Krause* hatte diesen bereits 1911 erstmals erfolgreich angewendet [10]. Insbesondere *Stein* et

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

al. haben diesen nunmehr am häufigsten benutzten Zugang weiterentwickelt und dessen Effizienz anhand einer großen Patientenserie dokumentiert [11]. *Heppner* hatte 1959 einen okzipitalen-transtentoriellen Zugang beschrieben [12]. Dieser transtentorielle Zugang ist besonders geeignet für die Entfernung von Tumoranteilen oberhalb der inneren Hirnvenen. Obwohl das Risiko der offenen Operation durch die Verbesserung der bildgebenden Verfahren und den Einsatz des Operationsmikroskopes enorm vermindert werden konnte, besteht immer noch ein nicht zu unterschätzendes Operationsrisiko, das bei jeder Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte. Eine detaillierte Analyse der Komplikationen nach infratentorieller supratentorieller Tumorresektion wurde von *Bruce* und *Stein* präsentiert [10]. Hierbei fanden sich eine perioperative Mortalität von 4% und eine permanente Morbidität von 10%. Transiente Komplikationen wie Ataxie (17,5%) oder ein hirnorganisches Psychosyndrom (18%) waren ausgesprochen häufig. Pinealistumoren sollten daher nur in Zentren mikrochirurgisch behandelt werden, die hierfür eine ausgewiesene Expertise vorweisen können. Die Komplikationsraten sind heute in ausgewiesenen Zentren jedoch deutlich niedriger als in der erwähnten Serie von *Bruce* und *Stein* [13].

Therapie nach Entität

Germinome

Die stereotaktische Biopsie ist bei der Diagnosestellung die Methode der Wahl [2]. Ein diagnostischer „radiotherapeutischer Test" zum Nachweis oder Ausschluss eines Germinoms muss als obsolet angesehen werden, da das Verschwinden eines Tumors unter Strahlentherapie nicht als verlässlicher Hinweis für das Vorliegen eines Germinoms gelten kann [5]. Falls ein Hydrocephalus occlusus besteht, sollte dieser zunächst über eine externe Ventrikeldrainage versorgt werden [1]. Die Implantation eines Shuntsystems fördert unter Umständen die Dissemination des Tumors. Die im Rahmen von Studien angebotenen Behandlungsprotokolle für Kinder und Jugendliche sind im Kapitel „ZNS-Tumoren im Kindesalter" zusammengefasst. Grundsätzlich ist eine primäre Strahlentherapie (kraniospinale Bestrahlung) oder eine Chemotherapie möglich. Die prognostische Relevanz der spinalen Bestrahlung ist bei fehlender Metastasierung umstritten [2, 14, 15, 16]. Bei erwachsenen Patienten sollte die Tumordosis im Bereich von 50–60 Gy (bei konventioneller Fraktionierung) liegen [2].

Reifes Teratom

Die Behandlung reifer Teratome erfolgt mit sehr gutem Erfolg operativ mikrochirurgisch.

Sezernierende Keimzelltumoren

Bei sezernierenden Keimzelltumoren wird eine Chemotherapie, gefolgt von einer lokalen Bestrahlung mit 54 Gy, vorgeschlagen. Im Falle einer Metastasierung ist eine kraniospinale Bestrahlung indiziert. Die Einzelheiten des Behandlungsprotokolles sind im Kapitel „ZNS-Tumoren im Kindesalter" zusammengefasst. Bei Tumoren mit Masseneffekt und Hydrocephalus occlusus sollte auch hier zunächst eine Tumorresektion mit dem Ziel einer Dekompression durchgeführt werden. Die Implantation von Shuntsystemen sollte ebenfalls – wenn möglich – vermieden werden.

Pineozytome

Pineozytome können primär mikrochirurgisch operiert und in der Regel komplett entfernt werden. Haben die Tumoren einen Durchmesser von maximal 3,5 cm, ist alternativ eine primäre interstitielle radiochirurgische Behandlung möglich, wobei Radiochirurgie (Linac-Radiochirurgie, Gamma-Knife, CyberKnife) zu ähnlich guten Ergebnissen führt [2, 6, 10].

Pineoblastome

Das Behandlungskonzept der Pineoblastome setzt sich in der Regel aus kraniospinaler Bestrahlung und zusätzlicher Chemotherapie zusammen [17]. Bei ausgeprägtem Masseneffekt des Tumors sollte immer eine mikrochirurgische Operation durchgeführt werden und so ebenfalls die Anlage eines Shuntsystems vermieden werden. Für Kinder und Jugendliche werden spezielle Therapiestrategien angeboten, die im Kapitel „ZNS-Tumoren im Kindesalter" zusammengefasst sind.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Je nach Entität stehen Bestrahlung, Chemotherapie oder mikrochirurgische Resektion im Vordergrund der Behandlung. Ventrikuloperitoneale Shunts sollten vermieden werden.

Nachsorge

MRT und klinische Verlaufsuntersuchungen sollten einen Monat nach Abschluss einer adjuvanten Radiotherapie durchgeführt werden. Die Zeitpunkte weiterer Kontrollen hängen vom individuellen onkologischen Behandlungsprotokoll und der behandelten Entität und Malignität ab. In der Regel sind dies MRT-Kontrollen alle 3–12 Monate.

Essentials

- Die regelmäßige MRT ist essenziell für die optimale Nachsorge.

Prognose

Die Behandlung der Germinome erfolgt heute mit kurativem Ziel; die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei über 90 %. Die Prognose bei Patienten mit reifen Teratomen ist nach kompletter Tumorresektion ebenfalls günstig, demgegenüber ist eine Behandlung von Patienten mit malignen sezernierenden Keimzelltumoren in der Regel palliativ. Patienten mit Pineozytomen weisen 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 70–90 % auf. Die Prognose von Patienten mit Pineoblastomen ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50–60 % deutlich ungünstiger [2, 6, 15].

Essentials

- Je nach Entität schwankt die Prognose stark. Viele Patienten können jedoch kurativ behandelt werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit Fortschritten in der bildgebenden Diagnostik wie auch mit der Identifizierung von zuverlässigen molekularen Serum- und Liquormarkern kann zukünftig womöglich die histopathologische Diagnosesicherung bei einigen Tumorentitäten in den Hintergrund treten. Fortschritte in der Mikrochirurgie, verbesserte mikrochirurgische Ausbildung und Zentrenbildung werden die operativen Risiken und Komplikationsraten weiter vermindern, wie wir es bereits in den vergangenen Jahrzehnten beobachten konnten.

Zudem muss ein besseres Verständnis der Molekularpathologie dieser meist seltenen Tumoren gewonnen werden, um auch für chemotherapeutische Behandlungsstrategien geeignetere bzw. sogar maßgeschneiderte Zielstrukturen zu identifizieren.

Literatur

1 Fuller BG, Kap DS, Cox R (1994) Radiation therapy of pineal region tumors: 25 cases and a review of 208 previously reported cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 229–245
2 Kreth FW, Schätz CR, Pagenstecher A et al (1996) Stereotactic management of lesions of the pineal region. Neurosurgery 39: 280–291
3 Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F et al (1996) Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity and diagnostic rates in 370 cases. Neurosurgery 39: 907–914
4 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O et al (2007) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 114(2): 97–109
5 Chao CKS, Lee S-T, Lin F-J et al (1993) A multivariate analysis of prognostic factors in management of pineal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27: 1185–1191
6 Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ et al (1993) Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic and therapeutic aspects. Cancer 72: 870–880
7 Krieg SM, Slawik H, Wiegand M et al (2012) Sleeping disturbance after pinealectomy in patients with pineocytoma WHO°I. Acta Neurochir 154(8): 1399–405
8 Slawik H, Krieg SM, Stoffel M et al (2012) Salivary melatonin concentration and sleep patterns before and after pinealectomy in patients with pineocytoma WHO°I. Congress of the European Sleep Research Society, Paris, 4.–8.9.2012
9 Calaminus G (2012) Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS). AWMF-Leitlinie Nr. 025/028
10 Krause F (1926) Operative Freilegung der Vierhügel, nebst Beobachtungen über Hirndruck und Dekompression. Zentralbl Neurochir 53: 2812–2819

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

11 Bruce JN, Stein BM (1995) Surgical management of pineal region tumours. Acta Neurochir (Wien) 134: 130–135
12 Heppner F (1959) Zur operativen Technik bei Pinealomen. Zentralbl Neurochir 19: 219–224
13 Kalani MY, Wilson DA, Koechlin NO et al (2015) Pineal cyst resection in the absence of ventriculomegaly or Parinaud's syndrome: clinical outcomes and implications for patient selection. J Neurosurg 123: 352–356
14 Jenkin D, Berry M, Chan H et al (1989) Pineal region germinomas in childhood: Treatment considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18: 541–545
15 Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J et al (1994) The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 1089–1094
16 Brada M, Rajan B (1990) Spinal seeding in cranial germinoma. Br J Cancer 61: 339–340 (letter)
17 Lutterbach J, Fauchon F, Scild SE et al (2002) Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. Neurosurgery 51: 44–55

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Meningeome

J.-C. Tonn, Y. M. Ryang, A. Muacevic, D. Schul, S. E. Combs

Abstrakt

Meningeome sind biologisch häufig gutartige Tumoren, ausgehend von den Hirnhäuten. Die primäre Therapie besteht in der operativen Entfernung, möglichst inklusive der Ansatzstelle. In ausgewählten Fällen kann auch eine primäre Radiochirurgie/Radiotherapie erfolgen. Meningeomrezidive im Bereich der Schädelbasis oder der Sinus können Probleme bereiten. Bei Tumorprogredienz und Tumorrezidiven ist hier neben der erneuten Resektion unbedingt auch der Einsatz der Radiochirurgie/Radiotherapie zu prüfen. Atypische Meningeome (WHO-Grad II) und insbesondere anaplastische Meningeome (WHO-Grad III) haben ein hohes Rezidivrisiko.

Die Behandlungsergebnisse sind insbesondere bei anaplastischen Meningeomen mäßig. Diese Tumoren können systemisch metastasieren. Eine in ihrer Wirksamkeit validierte systemische Therapie fehlt bislang. Entsprechende Therapieansätze sollten aufgrund der Seltenheit von anaplastischen Meningeomen am besten in multizentrischen Studien evaluiert werden. Möglicherweise ergeben sich über molekulargenetische Analysen von Meningeomsubtypen zusätzliche Ansätze bezüglich Verbesserung der Prognosesicherheit und gezielterer, personalisierter Therapieansätze.

Definition

Meningeome haben ihren Ursprung in den Deckzellen der Arachnoidea und sind im Allgemeinen langsam wachsende, oft gutartige Tumoren. Meningeome wachsen meist als glatt begrenzte, intradurale Raumforderung mit einer breiten Anheftung an der Dura und dehnen sich langsam vorwachsend und sekundär zum Parenchym des Gehirns oder des Rückenmarkes aus (die spinalen Meningeome werden im Kapitel der spinalen Tumoren abgehandelt).

Inzidenz und Epidemiologie

Meningeome sind nach Gliomen der zweithäufigste Tumor des Gehirns und seiner Hüllen – mit einer Inzidenz von 6/100 000 Einwohnern pro Jahr [11]. Sie treten vor allem zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Frauen sind dabei im Verhältnis 2 : 1 häufiger betroffen als Männer. Nur 1,5 % aller Meningeome treten bei Kindern oder Jugendlichen bis zum 19. Lebensjahr auf [14, 34]. Eine Geschlechterdisposition zugunsten des weiblichen Geschlechts fehlt in diesem Alter. 20–25 % dieser Jugendlichen mit einem Meningeom leiden dabei unter Neurofibromatose Typ 2 (NF 2, M. von Recklinghausen). Umgekehrt haben Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 ein signifikant höheres Risiko für (nicht selten multiple) Meningeome. Jenseits der NF 2 ist die Wahrscheinlichkeit einer familiären Häufung eher niedrig [34].

Pathologische Anatomie und Histopathologie

Die meisten Meningeome sind makroskopisch prall-elastisch oder fest in ihrer Konsistenz, scharf begrenzt, zuweilen gelappte rundliche Raumforderungen mit einer breiten Beziehung zur Dura mater. Sie komprimieren oft das angrenzende Hirngewebe, zeigen aber selten eine enge Verwachsung oder Infiltration des Hirnparenchyms, während die Infiltration der Dura und der angrenzenden duralen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sinus typisch ist. Zerebrale Gefäße werden gelegentlich in den Tumor einbezogen, aber die Gefäßwände sind sehr selten vom Tumor infiltriert. Wenn die Meningeome die Dura durchwachsen und den Knochen erreichen, induzieren sie oft hyperostotische Reaktionen. Bei weiterem Wachstum können sie in die Haut und weitere extrakranielle Kompartimente vordringen, z. B. in die Orbita. In manchen Lokalisationen wie im Bereich des Keilbeinflügels zeigen die Tumore ein „En-Plaque"-Wachstum [44].

Nach der WHO-Klassifikation werden 9 Varianten der Meningeome WHO-Grad I unterschieden, alle mit ähnlich niedrigem Rezidivrisiko. Meningeome WHO-Grad I machen die überwiegende Mehrzahl aller Tumoren aus [29, 36, 45, 57].

Atypische Meningeome neigen zu einer höheren Rezidivrate. Anaplastische Meningeome (WHO-Grad III) zeigen ein malignes Wachstum mit lokal invasivem Wachstum (auch in das Gehirngewebe) und der Möglichkeit von Fernmetastasen (insbesondere Lunge und Knochen). Subtypen mit der entsprechenden WHO-Graduierung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Histologische Subtypen von Meningeomen mit WHO-Grad und Rezidivrisiko.

Histologischer Subtyp	WHO-Grad	Rezidivrisiko
Meningotheliomatös	I	niedrig
Fibrös (fibroblastisch)	I	niedrig
Transitionalzell-Meningeom	I	niedrig
Psammomatös	I	niedrig
Angiomatös	I	niedrig
Mikrozytisch	I	niedrig
Sekretorisch	I	niedrig
Lymphoplasmazellenreich	I	niedrig
Metaplastisch	I	niedrig
Chordoid	II	erhöht
Klarzellenmeningeom	II	erhöht
Atypisches Meningeom	II	erhöht
Anaplastisch	III	erhöht
Papillär	III	erhöht
Rhabdoid	III	erhöht

Chromosomale Subtypen und genetische Alterationen

Ein allelischer Verlust oder auch Loss of Heterozygosity (LOH) der Chromosomenregion 22q12.2 des Neurofibromingens (NF2) kommt in ca. 40–70 % aller sporadischen, nicht mit Neurofibromatose (NF) vergesellschafteten Meningeomen und bei nahezu allen NF2-assoziierten Meningeomen vor [38, 49]. NF2-Mutationen sind unter den WHO-Graden I bis III ungefähr gleich häufig verteilt, sodass davon ausgegangen werden muss, dass es sich dabei um eine Initiations- und nicht um eine progressionsassoziierte Alteration handelt [55]. Jedoch sind NF2-Alterationen häufiger bei fibroblastischen, transitionellen und psammomatösen als bei meningothelialen oder sekretorischen WHO-Grad-I-Tumoren zu finden [22, 23, 55].

Eine Hypermethylierung des TIMP3-Promotors (tissue inhibitor of metalloproteinase 3), welche fast immer mit einer 22q12-LOH einhergeht, konnte bei 67 % anaplastischer, aber nur bei 22 % atypischer und 17 % der Grad-I-Meningeome nachgewiesen werden. Das TIMP3-Gen scheint daher mit einer Meningeomprogression und der Entwicklung aggressiver Meningeomvarianten assoziiert [6].

Anhand molekularer Signaturen mittels Genexpressions-Arrays und aCGH (array comparative genomic hybridization) konnten hoch- und niedrigproliferative Subgruppen unabhängig vom WHO-Grad identifiziert werden. Verluste auf den Chromosomen 6q, 9p, 13 und 14 kamen zudem nur in der hochproliferativen Gruppe vor [8].

Bei 300 Meningeomen konnten Mutationen in TRAF7 (TNF receptor-associated factor 7), einer proapoptotischen E3 Ubiquitin Ligase, in 25 % aller Tumoren nachgewiesen werden. In ca. 5 % aller Non-NF2-Meningeome kommen SMO-Mutationen (smoothened, frizzled family receptor) vor, die zu einer Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs führen. Eine NF2-Mutation kommt bei diesen Genmutationen quasi nicht vor.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Einfluss von Mutationsprofilen auf Wachstumsverhalten und anatomische Lokalisation

Non-NF2-Meningeome scheinen ein bestimmtes klinisches Wachstumsverhalten aufzuweisen. So sind sie fast immer gutartig, chromosomal stabil und gehen meist von der mittleren Schädelgrube aus.

Meningeome mit NF2-Mutation und/oder Verlust des Chromosoms 22 (NF2/chr22loss) sind hingegen häufiger atypisch, mit genomischer Instabilität assoziiert und treten vorwiegend an der supra- und infratentoriellen Konvexität auf. Nahezu alle parietookzipitalen, zerebellären und spinalen Meningeome weisen ebenfalls dieses Mutationsmuster auf.

Auch bei den Schädelbasismeningeomen gibt es Unterschiede. So gehen Non-NF2-Meningeome meist von der Mittellinie aus, während Meningeome der lateralen und hinteren Schädelgrube die NF2/chr22loss-Mutationen aufweisen.

So können anhand bestimmter Genmutationsprofile bestimmte Meningeomsubtypen identifiziert werden, die sich in ihrer Lokalisation, ihrem Potenzial zu chromosomaler Instabilität und Malignisierung als auch in ihrer histopathologischen Differenzierung unterscheiden. Dies kann möglicherweise in Zukunft genutzt werden, um tumorspezifische Therapien zu entwickeln [10].

Meningeomprogression

Man geht davon aus, dass Meningeome eine Progression von niedriggradig zu hochgradig durchwandern, die vermutlich schrittweise mit bestimmten Chromosomenverlusten oder -gewinnen einhergeht [3, 56, 58]. Dabei scheint eine 22q12.2-LOH ein früher Schritt in der Meningeomprogression zu sein, wohingegen Verluste auf den Chromosomen 1p, 6q, 9p, 10, 14q und 18q und Gewinne oder Vervielfältigungen von 1q, 9q, 12q, 15, 17q und 20q mit atypischen und anaplastischen Meningeomen assoziiert sind [20, 34, 42]. Von besonderer Bedeutung für Progression und Rezidivtumoren scheinen hier die Chromosomenverluste von 6q, 14q und 22q zu sein.

Korrelation von steigendem WHO-Grad mit chromosomalen Allelverlusten unter hierarchischem Muster

Eine Studie mit genetischer und genomischer Analyse von 85 Meningeomen konnte zeigen, dass die Zahl chromosomaler Allelverluste signifikant mit dem WHO-Grad ansteigt und dass die Mutationen einem hierarchischen Muster zu folgen scheinen. Meningeome mit WHO-Grad I wiesen in 56 % mindestens einen chromosomalen Allelverlust auf, bei Grad II wiesen 90 % zwei oder mehr Allelverluste auf und bei Grad III hatten alle Tumoren drei oder mehr Allelverluste. Diese Unterschiede waren signifikant. Des Weiteren konnte eine Hierarchie der Mutationen gezeigt werden: Grad I in 49 % einen 22q-Verlust, Grad II bei 85 % einen 22q-Verlust plus zusätzlich 14q-Verlust in 60 % und 1p-Verlust in 75 %. Grad-III-Tumoren zeigten Verluste von 22q (75 %), 1p (75 %) und 14q (38 %) sowie weitere chromosomale Verluste, die bei Grad I gar nicht vorkamen. So scheint der 22q-Verlust immer als erstes aufzutreten, gefolgt von 1p und/oder 14q, gefolgt von 18q, 6q, 10q, 11p, 7p und 4p [35].

Essentials

- Die histologische Einteilung der Meningeome erfolgt in die WHO-Grade I–III. Die histologischen Subtypen innerhalb eines WHO-Grades spielen dabei eine nachgeordnete Rolle.
- In jüngster Zeit sind zusätzliche molekulare Daten erhoben worden – inwieweit diese molekulargenetischen Befunde in der Zukunft auch klinische Entscheidungen beeinflussen werden, ist derzeit noch nicht absehbar.

Prädisponierende Faktoren

Die Ätiologie für die Entstehung von Meningeomen ist letztendlich unklar. Verschiedene Autoren versuchen einen Zusammenhang zwischen einem früheren Trauma und der Entstehung von Meningeomen nachzuweisen, was jedoch nicht eindeutig ist [4]. Sicher scheint hingegen zu sein, dass bei Kindern, die wegen einer Tumorerkrankung bestrahlt wurden, Meningeome, insbesondere multiple und maligne entartete Meningeome, signifikant häufiger auftreten [11, 36].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 (Mutationen des NF2-Gens) haben ein signifikant höheres Risiko, multiple Meningeome zu entwickeln.

Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die Expression von Progesteronrezeptoren und die bisweilen beobachtete Wachstumsbeschleunigung während der Schwangerschaft weisen auf hormonassoziierte Regulationsmechanismen hin. Meningeome ohne Progesteronrezeptoren sind oft größer, anaplastische und maligne Varianten (WHO-Grad II und III) weisen eine geringere Progesteronrezeptor-Expression auf [36]. Ursache ist offenbar, dass sich teilende Meningeomzellen den Progesteronrezeptor abschalten [53].

Essentials

- Patientinnen mit nachgewiesenem Meningeom sollte man von der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva abraten; in der Menopause sollte bei ihnen ein Hormonpräparat nur unter strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen.

Klinische Symptome

Die Symptome sind im Wesentlichen durch die Lokalisation des Tumors bedingt und werden durch die Kompression des normalen Hirngewebes verursacht. Häufig sind epileptische Anfälle, Hemiparesen, Gesichtsfeldverlust, Sprachstörungen und andere fokale Symptome. Wenn die Tumoren im Bereich des Frontalhirnes wachsen, ist eine frühe Diagnose oft schwer, da es meist zu nur langsamen Veränderungen in neuropsychologischen Verhaltensmustern kommt, die gerade bei älteren Patienten unter dem Stichwort „Demenz" subsumiert werden. Es sei daher ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Diagnose Demenz oder M. Alzheimer erst nach Durchführung einer bildgebenden Diagnostik des Schädels gestellt werden sollte. Die die Meningeomentstehung begleitenden, langsam progredienten kognitiven Störungen und Persönlichkeitsveränderungen bleiben häufig unbemerkt, bis klinische Hirndruckzeichen auftreten.

Neuroradiologische Diagnostik

MRT

In der MRT zeigen die Meningeome meistens eine mäßige bis kräftige und relativ homogene Kontrastmittelaufnahme. In der T2-Gewichtung sind diese Tumoren eher signalarm. Sie können ein deutliches peritumorales Ödem aufweisen. Der typische Befund in den kontrastverstärkten Aufnahmen ist die durale Kontrastmittelaufnahme, angrenzend an den Tumor, das sogenannte „Dural-Tail"-Zeichen. Ein hohes (helles) Signal in den T2-gewichteten Sequenzen weist auf eine weiche Tumorkonsistenz (hoher Wassergehalt) hin – dies kann für die Planung der OP wichtig sein.

Die Magnetresonanzangiografie (MRA) ist für die OP-Planung sehr hilfreich, um die Topografie der Hirnvenen und Sinus im Bereich des Tumors und eine mögliche Infiltration dieser Gefäße durch den Tumor darzustellen. Die präoperative dreidimensionale Visualisierung der Tumoren und ihrer Beziehung zu dominanten drainierenden Venen erleichtert die Operationsstrategie [60].

Die diagnostische Angiografie in DSA-Technik kann in seltenen, differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen helfen, indem sie die arterielle Versorgung des Meningeoms durch überwiegend meningeale Gefäße nachweist und den Grad der Vaskularisation des Tumors zeigt. In manchen Fällen ist abhängig von der Lage und Vaskularisation eine präoperative endovaskuläre Embolisation der Tumorgefäße sinnvoll, in der Regel ist eine Meningeomembolisation jedoch nicht indiziert (s. u.). Die Computertomografie ist hilfreich zur Darstellung stark verkalkter Meningeome oder osteoblastischer Meningeomanteile sowie zur Beurteilung hinsichtlich einer vorliegenden Knochenarrosion oder -destruktion.

Stellenwert der Embolisation

Der Stellenwert der präoperativen Embolisation ist nicht klar definiert. Sofern eine ausgeprägte Vaskularisation der Meningeome vorliegt, kann in ausgewählten Fällen eine selektive präoperative Embolisation der zuführenden Gefäße die mikrochirurgische Präparation erleichtern und den Blutverlust minimieren. Eine routinemäßige Embolisation

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

erbringt keinen Vorteil. Die potenziellen Risiken der Embolisation (Blutungen, Ischämien) sind bei der Indikationsstellung zur Embolisation zu berücksichtigen [7].

Positronenemissionstomografie (PET)

Neuere Untersuchungen mit der ^{68}Ga-DOTATATE-PET oder ^{68}Ga-DOTATOC-Methode zeigen, dass aufgrund des sehr spezifischen Signals im Einzelfall zwischen Rezidivwachstum, Narbe und radiogenen Veränderungen unterschieden werden kann [48]. Dabei ist die Sensitivität der PET höher als in der kontrastmittelunterstützten MRT. Darüber hinaus beeinflusst die Hinzunahme der PET bei der Bestrahlungsplanung das Zielvolumen signifikant, da eine bessere Abgrenzung des Meningeoms vom Normalgewebe möglich ist [13]. Insbesondere im Bereich großer Läsionen, die auch nach parapharyngeal wachsen, kann das Behandlungsvolumen hierdurch angepasst werden; in ossären Läsionen, in denen die Darstellung mit MRT und CT oft schwierig ist, werden die befallenen Bereiche besser erfasst, was zu einer Vergrößerung der Volumina führt [13]. Die FDG-PET spielt nur eine untergeordnete Rolle [16].

Essentials

- Die Kernspintomografie ist nach wie vor der Goldstandard der Diagnostik.
- In Zweifelsfällen kann die ^{68}Ga-DOTATATE-PET wertvolle Hinweise für Diagnose und Ausdehnung des Tumors liefern.

Therapie

Kleine asymptomatische Meningeome, die als Zufallsbefund diagnostiziert wurden, bedürfen nicht unbedingt einer Behandlung, solange sie nicht wachsen. Hier ist eine abwartende Haltung mit regelmäßigen kernspintomografischen Kontrollen vertretbar. Bei Wachstum oder beginnender klinischer Symptomatik sollte aber die Indikation einer therapeutischen Intervention gestellt werden.

Mikrochirurgie

Die möglichst komplette Tumorresektion steht am Anfang aller therapeutischer Bemühungen und sollte nach Möglichkeit immer angestrebt werden. Das Ausmaß der Radikalität der Entfernung hängt von der Lokalisation, Größe, Symptomatik und dem gesundheitlichen Zustand des Patienten ab. Wenn möglich, sollten die vom Tumor infiltrierte Dura und/oder der befallene Knochen ebenfalls entfernt werden.

Tabelle 2. Graduierung des Resektionsausmaßes nach Simpson [53].

Grad	Beschreibung
I	komplette Tumorentfernung einschließlich der befallenen Dura und des befallenen Knochens
II	komplette Tumorentfernung mit Koagulation der Dura und/oder des Knochens
III	komplette makroskopische Tumorentfernung ohne Entfernung der Dura und/oder des Knochens
IV	nur Biopsie, Tumor in situ belassen
V	nur Tumordekompression

Das perioperative Risiko eines mikrochirurgischen Eingriffs ist sehr variabel und von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Morbidität und Mortalität ist bei großen Tumoren mit Sinusbeteiligung oder ausgedehntem Bezug zur Schädelbasis sowie bei fortgeschrittener klinischer Symptomatik und hohem Lebensalter der Patienten erhöht. Die Morbidität reicht von 6–40 %, die Mortalität von 0–4,5 %. Dank des Fortschritts in der Neurochirurgie konnte das Risiko der Eingriffe in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden [54].

Eine bewusst inkomplette Resektion muss oftmals bei Clivusmeningeomen, Orbitameningeomen oder Meningeomen im Sinus cavernosus in Kauf genommen werden.

Der Resttumor ist dabei bedeutsam für das Risiko der Entstehung eines Rezidivs und wird üblicherweise nach der Klassifikation von *Simpson* (Tabelle 2) eingeteilt [53].

Strahlentherapie/Radiochirurgie von Meningeomen

Mit modernen Methoden der Hochpräzisionsstrahlentherapie ist die Strahlentherapie eine nebenwirkungsarme und sichere Behandlungsmöglichkeit.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sie kann entweder als einmalige Bestrahlung (Radiochirurgie) oder als fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt werden. Über die Art und Dauer der Strahlentherapie muss der fachkundige Arzt entscheiden, über die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken einschließlich der Behandlungsergebnisse sollte individuell in einem persönlichen Beratungsgespräch diskutiert werden.

Die Indikation zur Strahlentherapie von gutartigen Meningeomen besteht insbesondere bei Tumorprogredienz, bei Tumorrezidiven, sowie als relative Indikation nach inkompletter Resektion. In letzterer Situation sollte insbesondere bei großem Resttumor oder nach Rezidivresektion unbedingt über eine postoperative Strahlentherapie beraten werden [12, 21]. Die Entscheidung für die Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsdosis hängt ab von Tumorhistologie, Tumorgröße und Tumorlokalisation (Nachbarschaft zu Risikoorganen). Bei Lokalisation in der Schädelbasis, vor allem z. B. bei Sinus-Cavernosus-Meningeomen, ist die Radiochirurgie bzw. die moderne Hochpräzisionsstrahlentherapie eine primäre Alternative zur Resektion, wenn keine signifikante Kompression von Normalgewebe, z. B. Hirnstamm, vorliegt [14, 47].

Bei klinisch und radiologisch gesichertem Optikusscheidenmeningeom ist eine primäre Bestrahlung auch ohne vorherige histologische Diagnosesicherung indiziert. Hier kann insbesondere eine ^{68}GA-DOTATOC-PET bei der Indikationsstellung und Abgrenzung zum Optikusgliom hilfreich sein. Bei Progredienz des Tumors, insbesondere bei Einwachsen nach intrakraniell, sowie zur Entlastung des Sehnervs im Optikuskanal kann dann eine mikrochirurgische Operation notwendig werden. Die Strahlentherapie des Optikusmeningeoms sollte aufgrund der direkten Ummantelung des N. opticus als fraktionierte Strahlentherapie erfolgen; die lokale Kontrolle liegt, je nach Serie, zwischen 90–100 % [1, 17]. Die Strahlentherapie von benignen Meningeomen behandelt den sichtbaren Tumor, in der Regel dargestellt als KM-aufnehmende Läsion in der MRT, einschließlich der ossären Manifestationen, am besten im Knochenfenster der CT dargestellt. Zur Zielvolumendefinition sollte eine ^{68}GA-DOTATOC-PET hinzugezogen werden, um zwischen postoperativen Veränderungen bzw. zwischen Normalgewebe und Meningeomgewebe zu unterscheiden. Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Hinzunahme der PET die Zielvolumendefinition entscheidend beeinflussen kann [13].

Kleine und umschriebene Meningeome (mit einem maximalen Durchmesser von 3,5 cm) können mit einer Radiochirurgie (stereotaktische Einzeitbestrahlung) oder alternativ mit einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (FSRT) behandelt werden. Die Radiochirurgie kann mit einem GammaKnife, CyberKnife oder mit einem speziell ausgerüsteten Linearbeschleuniger durchgeführt werden [33]. Die Therapieergebnisse sind mit allen Technologien gleich gut. Wichtig ist, dass die Behandlung von einem Expertenteam für die hochdosierte Radiotherapie durchgeführt wird, das sowohl die Eigenschaften des Tumors als auch des Normalgewebes kennt und in die Planung mit einbezieht. Insbesondere sollte auch auf einen Abstand zu strahlensensiblen Strukturen, z. B. dem optischen System, geachtet werden. Das mittlere Dosisniveau liegt bei etwa 15 Gy (der minimalen Dosis im Zielvolumen entsprechend).

Die fraktionierte Strahlentherapie zeichnet sich gegenüber der Radiochirurgie durch den strahlenbiologischen Vorteil der „Fraktionierung“ aus, d. h. die Erholungseigenschaften des gesunden umliegenden Gewebes zwischen den einzelnen Bestrahlungstagen (Fraktionen) können genutzt werden, um das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren. Dies ist insbesondere bei größeren Volumina sowie bei unmittelbarer Nähe zu oder Einbeziehung von strahlenempfindlichen Risikoorganen notwendig und sinnvoll. Die Bestrahlungsdosis liegt, je nach Volumen und Lage, zwischen 50,4 Gy und 57,6 Gy, in täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy. Bei kleineren Zielvolumina bis 3 cm Durchmesser spielt dieser Aspekt eine untergeordnete Rolle.

Die lokale Kontrolle nach einer Strahlentherapie oder radiochirurgischen Behandlung von benignen Meningeomen liegt zwischen 80 % und 100 %, auch im Langzeitverlauf [12, 31, 32, 33]. Die Nebenwirkungsrate ist bei Anwendung von Techniken der Hochpräzisionsstrahlentherapie sehr gering (weit unter 5 %). Größere Arbeiten konnten zeigen, dass auch die Neurokognition sowie die Lebensqualität nach einer solchen Strahlentherapie auch im Langzeiterlauf nicht eingeschränkt ist [12].

Zur Nachsorge einer Strahlentherapie gehören die klinische Evaluation sowie eine kontrastmittelverstärkte Bildgebung, idealerweise eine MRT. Bei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lage im Bereich der Schädelbasis sollte auch die Funktion der Hormonachsen erstmalig 6–12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie untersucht werden, da bei enger Lagebeziehung zur Hypophyse eine medikamentöse Hormonsubstitution notwendig werden kann.

Die Protonentherapie ist eine Behandlungsmöglichkeit, die durch spezielle physikalische Eigenschaften charakterisiert ist. Hierdurch können insbesondere Niedrigdosisbereiche am Normalgewebe reduziert werden. Verschiedene kleinere Serien haben gute Behandlungsergebnisse gezeigt, jedoch gibt es bis dato keine Daten, die eine Überlegenheit der Protonentherapie für die Behandlung von Meningeomen zeigen.

Essentials

- Für die allermeisten Meningeome ist die chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl. In Einzelfällen kann auch eine Bestrahlung (Radiotherapie/Radiochirurgie) als Primärbehandlung zum Einsatz kommen.
- Im Falle einer Tumorprogression/eines Tumorrezidivs sind derzeit Einzelfallentscheidungen erforderlich – im Falle einer Operabilität ist die nochmalige chirurgische Resektion anzustreben.
- Für den zusätzlichen Wert einer Bestrahlung liegen gute Evidenzen vor, randomisierte Studien fehlen noch.

Atypische Meningeome WHO-Grad II

Nach den WHO-Klassifikationen von 2000 und 2007 hat sich die Zahl der diagnostizierten atypischen Meningeome WHO-Grad II ca. verfünf- bis versechsfacht. Von ehemals 5 % machen sie nun ca. 20–35 % aller Meningeome aus [11, 41, 43, 57, 59]. Die korrekte Diagnosestellung ist extrem wichtig, da diese Tumoren im Vergleich zu Grad-I-Meningeomen ein 7- bis 8-fach höheres 5-Jahres-Rezidivrisiko und eine höhere Mortalitätsrate aufweisen [43].

Operation

Auch bei Meningeomen WHO-Grad II ist die maximale Resektion der initiale und für die weitere Prognose erhebliche Therapieschritt [40].

Postoperative Therapie

Die postoperative Strahlentherapie von WHO-Grad-II-Meningeomen wird immer wieder kontrovers diskutiert. Es gibt bisher keine Daten aus großen randomisierten Studien, die eine Überlegenheit einer direkten postoperativen Strahlentherapie belegen, weder nach Teil- noch nach Komplettresektion. Die Ergebnisse der prospektiven Phase-II-Studien (RTOG 0539 und EORTC 22042-26042) zur Beobachtung oder Strahlentherapie von Grad-I- bis -III-Meningeomen (RTOG 0539) oder zur postoperativen adjuvanten Hochdosisstrahlentherapie von Grad-II- und -III-Meningeomen waren zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Manuskripts leider noch nicht verfügbar.

Nach Komplettresektion wird in Deutschland und Großbritannien nur in ca. 15–20 % eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt, nach subtotaler Resektion in 60–75 % [37, 46, 51], obwohl die lokalen 5-Jahres-Rezidivraten nach Komplettresektion (GTR = gross total resection) ohne adjuvante Bestrahlung zwischen 38–55 % liegen [2, 26, 26, 30]. Nach dem ersten Rezidiv liegt das 10-Jahres-Überleben bei ca. 70 % [2, 30]. Aus diesem Grund sollten Patienten nach einer chirurgischen Resektion individuell über die Möglichkeit einer frühen postoperativen Strahlentherapie beraten werden. Abhängig von der Tumorgröße, dem Patientenalter sowie dem vorangegangenen klinischen Verlauf sollte eine postoperative Strahlentherapie empfohlen werden [1, 14].

Wie bei den benignen Meningeomen stehen die verschiedenen Techniken der Strahlentherapie der Behandlung zur Verfügung. Bei kleinen Volumina kann eine Radiochirurgie angeboten werden, wobei hier mit höheren Dosen als bei WHO-Grad-I-Tumoren behandelt wird (17–18 Gy) [5, 9, 28]. Mit einer fraktionierten Strahlentherapie können auch größere Sicherheitssäume, die auch infiltriertes Normalgewebe umfassen, sicher eingeschlossen werden. Hierzu kann unter anderem auch die ehemalige Resektionshöhle gehören.

Die Bestrahlungsdosis sollte 59,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis oder 60 Gy in 2 Gy Einzeldosis für eine hohe Lokalkontrolle sein. Höhere Strahlendosen über 59 Gy scheinen effektiver als niedrigere Gesamtdosen zu sein [2, 30, 39].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Therapieergebnisse liegen bei 34–60 % in Bezug auf die lokale Kontrolle, wobei das häufigste Rezidivmuster trotz höherer lokaler Dosen innerhalb des Bestrahlungsfeldes ist. Die Nebenwirkungsraten sind sehr gering, ebenso konnten bisher keine Studien eine Einschränkung der neurokognitiven Funktion sowie die Entwicklung von Zweittumoren zeigen.

Essentials

- Liegt ein atypisches Meningeom (WHO-Grad II) vor, so sind engmaschigere Kontrollen erforderlich (initial halbjährlicher Abstand).
- Über den Wert der zusätzlichen postoperativen Strahlentherapie wird noch diskutiert – derzeit steht die Auswertung großer prospektiver Phasen noch aus.

Anaplastische Meningeome WHO-Grad III

Anaplastische oder maligne Meningeome WHO-Grad III machen weniger als 3 % aller Meningeome aus. Es herrscht Einigkeit darüber, dass diese Tumoren aggressiv mittels operativer Resektion und Strahlentherapie behandelt werden müssen. Über das notwendige Ausmaß der Resektion, die Art der Bestrahlung, Bestrahlungsdosis und -volumen besteht jedoch keine Einigkeit. Schon allein aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung gibt es somit auch hier keinen Therapiekonsens [27, 51]. Sicher ist, dass diese Meningeome ein sehr aggressives Wachstumsverhalten aufweisen und deshalb ein deutlich schlechteres mPFS und mOS haben, mit einem mOS von unter 2–3 Jahren [44, 45].

Operation

Die operative Resektion sollte, mit Ausnahmen, immer der erste Schritt in der interdisziplinären Therapie dieser Tumoren sein. Wie bei den Grad-I- und -II-Meningeomen korreliert die Rezidivrate mit dem Ausmaß der Resektion. Eine alleinige operative Resektion scheint bei diesen Tumoren auch bei Komplettresektion jedoch nicht ausreichend, da hohe Rezidivraten mit 5-Jahres-PFS zwischen 72 % und 78 % nach Komplettresektion (GTR) und sogar von 0 % nach subtotaler Resektion (STR) beschrieben sind [34, 18].

Es gibt jedoch Anhalte dafür, dass die neurologische Funktion und das Überleben nach Nahezu-Komplettresektionen (> 90 % Resektion) im Vergleich zu Komplettresektion bei der Erstresektion und im Rezidivfall besser zu sein scheinen [52]. Eine Resektion im Rezidivfall ist nach aktueller Datenlage außerdem einer konservativen Therapie vorzuziehen, bei einem Gesamtüberleben von 53 Monaten mit und 25 Monaten ohne OP. Eine andere Studie konnte im Rezidivfall keinen Vorteil einer OP gegenüber anderen Therapien erkennen [50].

Postoperative Therapie
Strahlentherapie

Bei der Diagnose eines anaplastischen Meningeoms ist in jedem Fall postoperativ eine Strahlentherapie notwendig. Hierzu sollten die Resektionshöhle, der Tumorrest, falls vorhanden, sowie ein ausreichend großer Sicherheitssaum aufgrund des infiltrativen Wachstums behandelt werden.

Auch dabei kommen wieder alle Techniken der Strahlentherapie infrage, wobei aufgrund des notwendigen Sicherheitssaumens eine Radiochirurgie sehr genau geprüft werden muss.

Studien zu Radiochirurgie wiesen stark divergierende PFS-Raten auf. So lag die 3-Jahres-PFS-Rate bei 57 % und 10-Jahres-PFS bei 43 % in einer Studie, in anderen Studien wurden 5-Jahres-PFS-Raten von 9 % und 40 % angegeben [19, 24, 33, 46]. Limitierend bei der Vergleichbarkeit der Studien sind unterschiedliche Bestrahlungsdosen, mittlere Tumorvolumina und die Anwendung unterschiedlicher WHO-Klassifikationen. Hier sollte nochmals vor allem auf den ausreichenden Sicherheitssaum hingewiesen werden.

Die fraktionierte Strahlentherapie kann heute mit modernen Techniken sicher und sehr nebenwirkungsarm eingesetzt werden. So konnte in einer Serie von 48 malignen Meningeomen gezeigt werden, dass das 5-Jahres-PFS nach alleiniger GTR mit 39 % signifikant besser war als nach STR mit 0 %, nach GTR mit EBRT (external beam radiotherapy) bei 57 % vs. 28 % bei alleiniger GTR, bei adjuvanter EBRT nach Erstresektion stieg das 5-Jahres-PFS sogar signifikant von 15 % auf 80 %, und bei EBRT nach Rezidiv-OP konnte das 2-Jahres-PFS signifikant von 50 % auf 89 % verbessert werden, was sich nach 5 Jahren jedoch nicht bestätigte [18, 25].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Frühzeitige Bestrahlung und höhere Strahlendosen scheinen zu einer Verlängerung des PFS beizutragen. In einer Studie mit applizierten Gesamtdosen von 50 Gy lag das 5-Jahres-OS bei 42 % vs. Gesamtdosen < 50 Gy [44]. Eine andere Studie erreichte eine 5-Jahres-PFS-Rate von 63 % vs. 17 % bei Gesamtdosen über 53 Gy und sogar 60 Gy werden empfohlen [18].

Für die Protonentherapie gibt es bisher keine Daten für eine Überlegenheit. Konzepte mit einer Dosiseskalation sind derzeit in laufenden Studien unter Evaluation, wobei diese Dosissteigerungen auch mit Methoden der modernen Präzisionsstrahlentherapie möglich sind.

Essentials

- Das anaplastische Meningeom WHO-Grad III ist ein maligner Tumor, der initial nach Operation eine zusätzliche Bestrahlung erfordert.
- Darüber hinaus besteht die Gefahr einer systemischen Metastasierung, weswegen hier eine entsprechende Screeninguntersuchung bei klinischem Verdacht notwendig ist.
- Der Wert einer zusätzlichen Chemotherapie ist noch nicht belegt.

Nachkontrollen

Die Nachkontrollen sollten routinemäßig mittels Kernspintomografie erfolgen. Eine erste postoperative Nachuntersuchung ist nach drei Monaten zu empfehlen. Diese relativ frühe postoperative Untersuchung bildet die Grundlage für die weiteren Nachkontrollen. Ist kein Resttumor nachweisbar, reichen weitere Nachuntersuchungen nach einem, zwei und dann nach fünf Jahren aus. Auch wenn dann kein Rezidiv nachzuweisen ist, ist dennoch nach weiteren fünf Jahren eine Kernspintomografie zu empfehlen, da auch nach 10 bis 15 Jahren noch Rezidive auftreten können.

Meningeome WHO-Grad II sollten während der ersten 4 Jahre in 6-monatigen Abständen kontrolliert werden, Meningeome WHO-Grad III vierteljährlich.

Bei nachgewiesener Meningeomatose sind jährliche MRT-Kontrollen zu empfehlen.

Nach einer Strahlentherapie sollte die erste Verlaufskontrolle nach 6 Wochen erfolgen, dann insbesondere bei höhergradigen Meningeomen alle 3 Monate im ersten Jahr. Danach können die Abstände auf 6 Monate verlängert werden. Bei Lokalisation in der Schädelbasis sollte frühestens 6–12 Wochen nach der Strahlentherapie eine Kontrolle der Hormonachsen und ggf. eine medikamentöse Substitution erfolgen.

Zusammenfassung und Ausblick

Obgleich Meningeome als in der Regel eher gutartige Tumoren aufgefasst werden, bereiten einige von ihnen große therapeutische Probleme. Inwieweit es sich hier um molekulargenetische Subtypen handelt, ist derzeit Gegenstand intensivierter Untersuchungen. Über derartige molekulargenetische Profile lassen sich möglicherweise Risikogruppen identifizieren und auch gezieltere Behandlungsansätze evaluieren. Bezüglich der Bildgebung bietet die DOTATATE-PET-Technik durch die im Vergleich zur MRT höhere Sensitivität eine wichtige Information, insbesondere auch bezüglich der Tumorausdehnung, und kann zukünftig möglicherweise vermehrt bei lokalen Therapieansätzen (Chirurgie, Strahlentherapie) zur „Target-Planung“ eingesetzt werden.

Die Validierung systemischer Therapieansätze für rezidivierende atypische (WHO-Grad II) und anaplastische (WHO-Grad III) Meningeome bedarf multiinstitutionaler und multizentrischer Studienprotokolle.

Literatur

1 Adeberg S, Hartmann C, Welzel T et al (2012) Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas – clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(3): 859–864

2 Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR et al (2009) Long-term recurrence rates of atypcial meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. Neurosurg 64: 56–60

3 Al Mefty O, Kadri PA, Pravdenkova S et al (2004) Malignant progression in meningioma: Documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. J Neurosurg 101: 201–218

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

4 Annegers JF, Laws ER Jr, Kurland LT et al (1979) Head trauma and subsequent brain tumors. Neurosurgery 4: 203–206
5 Attia A, Chan M, Seif D et al (2009) Treatment of atypical meningiomas with Gamma Knife Radiosurgery: the role of conformality index and margin dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75: S2256-7 (abstract)
6 Barski D, Wolter M, Reifenberger G et al (2010) Hypermethylation and transcriptional downregulation of the TIMP3 gene is associated with allelic loss on 22a12.3 and malignancy in meningiomas. Brain Pathol 20: 623–631
7 Bendszus M, Rao G, Burger R et al (2000) Is there a benefit of preoperative meningioma embolization? Neurosurgery 47: 1306–1312
8 Carvalho LH, Smornow I, Baia GS et al (2007) Molecular signatures define two main classes of meningiomas. Mol Cancer 6: 64
9 Choi CY, Soltys SG, Gibbs IC et al (2010) Cyberknife sterotactic radiosurgery for treatment of atypical (WHO grade II) cranial meningeiomas. Neurosurg 67: 1180–1188
10 Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A et al (2013) Genomic Analysis of Non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. Science 339(6123): 1077–1080
11 Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM et al (2005) Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurg 57: 1088–1095
12 Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO et al (2013) Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). Radiother Oncol 106(2): 186–191
13 Combs SE, Welzel T, Habermehl D et al (2013) Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. Acta Oncol 52(3): 514–520
14 Combs SE, Ganswindt U, Foote RL et al (2012) State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. Radiat Oncol 7: 226
15 Cushing H, Eisenhardt L (1938) Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history and surgical end results. Charles C. Thomas, Springfield
16 Di Chiro G, Hatazawa J, Katz DA et al (1987) Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence – a PET-study. Radiology 164: 521–526
17 Debus J, Wuendrich M, Pirzkall et al (2001) High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. J Clin Oncol 19 (15): 3547–3553
18 Dziuk TW, Woo S, Bulter EB et al (1998) Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. J Neurooncol 37: 177–188
19 El-Khatib M, El Majdoub F, Hoevels M et al (2011) Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic menigiomas. Acta Neurochir (Wien) 153: 1761–1767
20 Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S et al (2009) Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. J Neuopathol Exp Neurol 68: 1155–1165
21 Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB et al (1994) Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. J Neurosurg 80: 195–201
22 Hansson CM, Buckley PG, Grigelioniene G et al (2007) Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. BMC Genomics 8: 16
23 Hartmann C, Seiberns J, Gehlhaar C et al (2006) NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. Brain Pathol 16: 15–19
24 Harris AE, Lee JYK, Omalu B et al (2003) The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. Surg Neurol 60: 298–305
25 Hug EB, Devries A, Thornton AF et al (2000) Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. J Neurooncol 48: 151–160
26 Jääskeläinen J (1986) Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A mulitvarialte analysis. Surg Neurol 26: 461–469
27 Kaley T, Barani I, Chamberlain M et al (2014) Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. Neuro Oncol 16(6): 829–840
28 Kano H, Takahashi JA, Katsuki T et al (2007) Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. J Neurooncol 84: 41–47
29 Kleihues P, Cavenee WK (2000) Tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon, pp 175–184
30 Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DMS et al (2012) The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. Clinical article. J Neurosurg 117: 679–686
31 Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A et al (1999) Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. J Neurosurg 91: 44–50
32 Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD et al (2008) Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. Neurosurg 62: 53–60
33 Kondziolka D, Patel AD, Kano H et al (2014) Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. Am J Clin Oncol 21 (Epub ahead of print)
34 Krupp W, Holland H, Koschny R et al (2008) Genome-wide genetic characterization of an atypical meningi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

oma by single-nucleotide polymorphism array-based mapping and classical cytogenetics. Cancer Genet Cytognet 184: 87–93
35 Lee Y, Liu J, Patel S et al (2010) Genomic landscape of meningiomas. Brain Pathol 20(4): 751–762
36 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta neuropathologica 114: 97–109
37 Marcus HJ, Price SJ, Wilby M et al (2008) Radiotherapy as an adjuvant in the management of intracranial meningiomas: are we practising evidence-based medicine? Br J Neurosurg 22: 520–528
38 Mawrin C, Perry A (2010) Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. J Neurooncol 99: 379–391
39 Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ et al (1996) Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 817–822
40 Park H, Kim I, Jung H (2009) Atypical meningioma: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75: S238 (abstract)
41 Pearson BE, Markert JM, Fisher WS et al (2008) Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meingiomas amid changing diagnostic criteria. Neurosurg Focus 24(5): E3
42 Pelz AF, Klawunde P, Skalej M et al (2009) Novel chromosomal aberrations in a recurrent malignant meningioma. Cancer Genet Cytogenet 174: 48–53
43 Perry A (2006) Meningiomas. In: McLendon RE, Rosenblum MK, Bigner DD (eds) Russell & Rubinstein´s Pathology of Tumors of the Nervous System. Hodder Arnold, London, pp 427–474
44 Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL et al (1999) „Malignancy“ in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. Cancer 85: 2046–2056
45 Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW et al (1997) Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. Am J Surg Pathol 21: 1455–1465
46 Pollock BE, Stafford SL, Link MJ et al (2012) Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas. Treatment results on the basis of a 22-year experience. Cancer 118: 1048–1054
47 Pollock BE, Stafford SL, Link MJ et al (2013) Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 119(3): 675–682
48 Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA et al (2015) Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. J Nucl Med 56(3): 347–353
49 Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G (2006) Histological classification and molecular genetics of meningiomas. Lancet Neurol 5: 1045
50 Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J et al (2009) Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 427–432
51 Rogers L, Barani I, Chamberlain M et al (2015) Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. J Neurosurg 122(1): 4–23
52 Simon M, Boström J, Koch P et al (2006) Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 767–773
53 Simpson D (1957) The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiat 20: 22–39
54 Sughrue ME, Sanai N, Shagari G et al (2010) Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. Clinical article. J Neurosurg 113: 202–209
55 Tonn JC, Ott MM, Bouterfa H et al (1997) Inverse correlation of cell proliferation and expression of progesterone receptors in tumor spheroids and monolayer cultures of human meningiomas. Neurosurgery 41: 1152–1159
56 Westphal M, Lamszus K. Tonn JC (2010) Meningeomas and meningeal Tumors. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT (eds) Oncology of CNS Tumors. 2nd edition, Springer Heidelberg New York, pp 95–118
57 Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D et al (1995) Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meinigioma. Am J Pathol 146: 827–832
58 Weber RG, Bostrom J, Wolter M et al (1997) Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. Proc Natl Acad Sic USA 94: 14719–14724
59 Willis J, Smith C, Ironside JW et al (2005) The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. Neuropathol Appl Neurobiol 31: 141–149
60 Winkler PA, Jorden N, Vollmar C et al (2000) Usefulness of 3D-reconstructed images of the venous system in epilepsy and tumor surgery. Epilepsy Res 41: 169–178

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Neurinome

Ch. Schichor, J. Lehmberg, C. Lumenta, B. Wowra, C. Belka

Abstrakt

Vestibularisschwannome (alte Bezeichnung: Akustikusneurinome) sind seltene, langsam wachsende Läsionen, die aufgrund ihrer Lagebeziehung zu Hirnnerven und Hirnstamm zunächst milde, bei zunehmender Größe jedoch auch schwerwiegende Symptome verursachen können: Neben Schwindel, Hörminderung bis zur Ertaubung, Sensibilitätsminderung im Trigeminus-Versorgungsbereich und Fazialislähmung können auch Schluckstörungen, Gangunsicherheit und Ataxie entstehen.

Diagnostische Schritte sollten eine differenzierte Hörtestung und Beurteilung der kaudalen Hirnnerven sowie als bildgebende Untersuchungen eine dünnschichtige, kontrastmittelangehobene MRT sowie ergänzend CT beinhalten. Aufgrund des nicht linearen Wachstumsverhaltens ist bei kleinen, asymptomatischen Vestibularisschwannomen eine abwartende Haltung mit regelmäßigen Kontrollen von Audiometrie und MRT eine Option. Alternativ, insbesondere bei nachgewiesenem Wachstum oder progredienten Symptomen, stehen die operative Resektion oder die Strahlentherapie zur Verfügung.

Die Entscheidung für die jeweilige Therapie sollte in enger interdisziplinärer Absprache nach Aufklärung des Patienten erfolgen und orientiert sich an Größe des Tumors, lokaler Hirnstammkompression und Symptomatik des Patienten. Unter funktionellen Gesichtspunkten kann eine Kombination von Operation und Strahlentherapie durchaus sinnvoll sein, um therapieassoziierte Defizite zu vermeiden.

Definition

Neurinome haben ihren Ursprung in den Schwann'schen Zellen intra- wie auch extrakranieller Nerven und gehören wie die Neurofibrome zu den Nervenscheidentumoren (NST). Bis auf die Nn. olfactorius und opticus, welche keine Schwann'schen Zellen besitzen, können NST alle Hirnnerven (HN) betreffen. Von allen intrakraniell auftretenden NST sind Schwannome des N. vestibularis (Vestibularisschwannome, VS; alte Bezeichnung: Akustikusneurinome) jedoch die mit Abstand häufigste Entität. VS wachsen meist als glatt begrenzte, intradurale Raumforderung vom inneren Gehörgang ausgehend in Richtung Hirnstamm und führen zu einer Verlagerung und Funktionsbeeinträchtigung der angrenzenden Hirnnerven.

Pathologische Anatomie und Histopathologie

Seltene Systemerkrankungen wie Neurofibromatose Typ 2 (NF2) und Neurofibromatose Typ 1 (NF1) sind häufig mit NST assoziiert [28] bzw. durch ihr Auftreten definiert. Ätiologisch liegt der Entstehung von Schwannomen – bei der NF2 wie bei sporadischem Auftreten – eine Störung der Funktion des NF2-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 22q/12 bzw. dessen Expressionsproduktes Merlin zugrunde. Das Merlin-Protein reguliert zahlreiche Signaling-Schritte, die die Zellproliferation der Schwann'schen Zellen steuern [27]. Schwann'sche Zellen überleben bei einer gestörten Merlin-Protein-Expression selbst in Abwesenheit assoziierter Axone und entgehen einer Apoptose [26]. Die Mehrzahl der VS ist dem WHO-Grad I zuzurechnen, maligne Formen sind nur in sehr

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

wenigen Fallberichten (vorwiegend bei NF2) beschrieben.

Vestibularisschwannome repräsentieren circa 8–10 % aller intrakraniellen Tumoren und treten bevorzugt im mittleren Lebensalter auf. Ihre Inzidenz beträgt etwa 1/100 000 pro Jahr bei einer etwas höheren Inzidenz (2,9/100 000) bei den über 65-jährigen Patienten [34].

VS gehen meist von der Pars superior des N. vestibularis aus und zwar an der Grenze zwischen zentralem und peripherem Myelin (Obersteiner-Redlich-Zone), welche etwa 10–12 mm vom Hirnstamm entfernt unmittelbar am Porus acusticus internus liegt. Mehr als 95 % aller VS sind einseitig. Das Vorliegen beidseitiger VS ist pathognomonisch für die NF2 und wird bei mehr als 95 % dieser Patienten angetroffen.

Entsprechend ihrer benignen Histologie wachsen VS verdrängend und mit einer sehr geringen Geschwindigkeit von circa 0–3,9 mm pro Jahr [33]. Das Wachstum erfolgt jedoch nicht vorhersagbar streng linear, sondern ist durch kurzfristige Wachstumsschübe und oft mehrjährige Perioden von Wachstumsstillstand gekennzeichnet. Es gibt starke Variationen der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit, wobei wiederum bei Patienten mit NF2 ein in der Regel deutlich schnelleres Wachstum verzeichnet wird.

Klinische Symptomatik

Leitsymptome

Aufgrund der immer stärkeren Verbreitung der MRT-Diagnostik nimmt der Anteil von Patienten mit Zufallsbefunden bei unspezifischer Symptomatik zu. Symptomatische VS hingegen zeigen sich entweder durch die Symptome der lokalen Kompression von Hirnnerven oder durch die Beeinträchtigung von Strukturen des Hirnstammes. Die Leitsymptome des VS lassen sich von ihrer Lagebeziehung im inneren Gehörgang und dem Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW) leicht herleiten [6].

Die Leitsymptome bei kleinen Tumoren, welche ausschließlich im inneren Gehörgang wachsen oder nur eine geringe Ausdehnung in den KHBW aufweisen, sind:

- einseitige Hörminderung (98 % aller Patienten)
- meist hochfrequenter, kontinuierlicher, einseitiger Tinnitus (70 %)
- Schwindel, Gleichgewichtsstörungen (50 %)

Diese Symptome treten in der Regel langsam, über Monate bis Jahre hin progredient auf, können aber auch plötzlich auftreten, was dann als Folge einer Ischämie durch Alteration der Arteria labyrinthi angesehen werden muss. Im Falle eines plötzlichen Hörverlustes wird dies klinisch als (auch rezidivierender) Hörsturz (in 10–15 % der Fälle) manifest, der akute Schwindel (in 8 % der Fälle) kann ähnliche Symptome wie bei einer Neuronitis vestibularis bieten.

Eine Funktionsstörung des N. facialis ist bei rein intrakanalikulären Tumoren selten und lässt dann das Vorliegen eines Schwannoms des N. facialis vermuten.

Tumoren mit einer Ausdehnung bis in den Kleinhirnbrückenwinkel können durch Kompression des N. trigeminus und des N. facialis sowie der kaudalen Hirnnerven (Nn. glossopharyngeus, vagus und accessorius) kurz vor deren Eintritt in das Foramen jugulare zusätzliche Symptome bieten:

- Sensibilitätsstörungen und Parästhesien einer Gesichtshälfte
- Fazialisparese
- Hypästhesien im Rachenbereich
- Schluckstörungen

Funktionsstörungen des N. trigeminus sind bei Tumoren mit kranialer Ausdehnung zum Tentorium häufig anzutreffen. Die drei letztgenannten Hirnnervensymptome sind heutzutage aber nur noch sehr selten anzutreffen, da diese extrem großen Tumoren aufgrund der cochleo-vestibulären Symptome üblicherweise bereits neuroradiologisch diagnostiziert sind.

Symptome durch Hirnstammkompression

Nur sehr große Tumoren können zu einer symptomatischen Kompression des Hirnstamms führen mit:

- Ataxie
- Hemiparese
- Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Zusatzdiagnostik.

Untersuchung	Symptom bzw. Indikation
EMG des N. facialis	beginnende oder fragliche Fazialisparese
Spinale MRT	bei Patienten < 35 Jahren zur Abklärung einer NF2
Motorisch evozierte Potenziale (MEP) und somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP)	Ataxie/Hemiparese
Trigeminus-SEP	Funktionsstörung des N. trigeminus
Vestibularisfunktionsprüfung	zur Abklärung der Vestibularisfunktion

Ataxie und Hemiparese sind durch direkte Druckwirkung oder eine Beeinträchtigung der Gefäßversorgung des Hirnstammes bedingt. Bei einem subtotalen Verschluss des vierten Ventrikels kann es zu einem Hydrozephalus kommen, der eine zunehmende Hirndrucksymptomatik bewirkt.

Ein Hydrozephalus kann entweder als obstruktiver Hydrozephalus bei sehr großen Tumoren entstehen, die zu einer Verlagerung und Kompression z. B. des vierten Ventrikels führen, oder bei kleineren Tumoren als kommunizierender Hydrozephalus, am ehesten aufgrund erhöhter Proteinwerte im Liquor [13, 35]. In diesen Fällen ist unter Umständen eine vorübergehende Liquordrainage oder eine permanente Shuntanlage zu diskutieren.

Essentials

- Die Symptome sind in der Regel mild aufgrund der überwiegend gutartigen Dignität der Tumoren.
- Die häufigsten Symptome sind Hörminderung bis zur Ertaubung und Schwindel, bei größeren Tumoren auch Ausfälle im Bereich des N. trigeminus und des N. facialis sowie Symptome der kaudalen Hirnnerven bis hin zu Symptomen der Hirnstammkompression.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Bei der Anamneseerhebung ist insbesondere auf die oben genannten, langsam auftretenden oder auch intermittierend plötzlichen Funktionseinschränkungen des Hirnnerven VIII zu achten. Häufig führt eine Anamnese von multiplen Hörstürzen zur endgültigen Diagnose. Die alltagsrelevante Funktionalität des Gehörs auf einer Seite kann orientierend durch die Frage nach der Fähigkeit des Telefonierens erfasst werden.

Bei der körperlichen und neurologischen Untersuchung ist neben der direkten Funktionsprüfung aller Hirnnerven, insbesondere V und VII–XI, bei jungen Patienten auf Zeichen für das Vorliegen einer Neurofibromatose zu achten (Café-au-lait-Flecken, kutane Tumoren, radikuläre Symptome, mit dem VS nicht vereinbare Hirnnervenstörungen, Familienanamnese). Eine eventuell vorhandene Fazialisparese sollte nach dem Schema von *House* und *Brackmann* klassifiziert werden [7]. Eine fragliche Funktionsstörung der kaudalen Hirnnerven wird laryngoskopisch abgeklärt.

Obligatorische technische Untersuchungen

- Tonaudiogramm und Sprachdiskriminationstest
- Akustisch evozierte Potenziale (AEP)
- Kernspintomografie (MRT) des Schädels ohne und mit Gd-DTPA. Hierbei sind hochauflösende, stark T2-gewichtete Sequenzen (z. B. CISS) hilfreich zur Lagebeurteilung des Tumors zu den umgebenden anatomischen Strukturen.

Zusatzdiagnostik

Weitere, optionale diagnostische Verfahren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Neuroradiologische Diagnostik

Das MRT-Protokoll sollte dünnschichtige T1-gewichtete Aufnahmen (koronar und axial) vor und nach Kontrastmittelgabe und eine T2-gewichtete Sequenz zur Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens zystischer Komponenten bzw. bei größeren Neurinomen eines Hirnstammödems umfassen. Die betroffenen Hirnnerven lassen sich mit einer Zisternografie-Sequenz darstellen. Hochauflösende CT-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Untersuchungen der Schädelbasis haben hier ihren Stellenwert bei der OP-Planung zur Beurteilung der knöchernen Veränderungen im Bereich der Schädelbasis und des Felsenbeins. Mit dieser Untersuchung werden eine potenzielle Aufweitung des Meatus acusticus internus, zusätzliche Knochenarrosionen, die Ausdehnung der Mastoidzellen und ein eventueller Hochstand des Bulbus venae jugularis beurteilt.

Differenzialdiagnosen

Die HNO-ärztlichen und neurologischen Differenzialdiagnosen der Leitsymptome Hörstörung, Schwindel und Gleichgewichtsstörung umfassen im Wesentlichen den klassischen Hörsturz, M. Menière, (einseitige) Altersschwerhörigkeit, akuten einseitigen Vestibularisausfall (Neuronitis vestibularis), entzündliche Veränderungen des Mittelohres, weitere vaskuläre Syndrome sowie die vertebrobasiläre Insuffizienz.

Die Diagnose des VS wird MR-tomografisch gestellt. Der Nachweis eines Tumors im KHBW erlaubt aber wiederum mehrere Differenzialdiagnosen:

Meningeom

Dies ist die häufigste Differenzialdiagnose. Hinweise für das Vorliegen eines Meningeoms sind:

- fehlende Ausdehnung in den Meatus acusticus internus
- breitbasige Anheftung des Tumors am Felsenbein
- Nachweis des sogenannten „dural tail“ in der kontrastmittelgestützten T1-Sequenz
- Lokalisation des Tumorzentrums medial des Porus acusticus internus
- breitbasige Anheftung des Tumors am Tentorium (primäres Tentoriummeningeom)
- Ausrichtung des Tumors auf das Ligamentum petrosellare oder zum Foramen magnum

Fazialisschwannom

Diese Diagnose ist bei einer Diskrepanz von (geringer) Tumorgröße und (ausgeprägter) Fazialisparese wahrscheinlich.

Schwannome der kaudalen Hirnnerven IX–XI

Bei Lokalisation des Tumorschwerpunktes im Bereich des Foramen jugulare und fehlender Ausdehnung in den inneren Gehörgang.

Glomustumor

Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose bei Tumoren im Bereich des Foramen jugulare. Pathognomonisch ist die starke, MR-tomografisch erfassbare Vaskularisation. Klinisch häufig Tinnitus.

Epidermoid

Kann durch Diffusionssequenzen mit hoher Treffsicherheit diagnostiziert werden.

Essentials

- Die klinische Diagnostik sollte im Rahmen einer differenzierten Hörtestung funktionelle Defizite ebenso wie die Funktion der kaudalen Hirnnerven erfassen.
- Bildgebende Diagnostik wird als dünnschichtige, kontrastmittelangehobene MRT und ergänzend CT zur Beurteilung der Wachstumsdynamik, der anatomischen Lagebeziehung und ggfs. der weiteren Therapieentscheidung und OP-Planung herangezogen.

Therapie

Wahl der geeigneten Therapieoption

Grundsätzlich gibt es nach Diagnose des VS drei mögliche Vorgehensweisen:

- Beobachtung
- Operation
- Bestrahlung (Radiochirurgie, Radiotherapie)

Die Parameter, die in die Entscheidung zur Therapie eingehen, sind:

- Tumorgröße und -ausdehnung
- Alter/Allgemeinzustand
- Hörvermögen
- sonstiger Neurostatus
- sozialer Hintergrund (Beruf) und Wunsch des Patienten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Therapieempfehlungen bei Standardsituationen.

Situation	Therapieempfehlung	Begründung
Kleines, intrameatales VS, gutes Hörvermögen	Beobachtung	Therapierisiken nicht gerechtfertigt, 20–50 % Risiko eines Hörverlustes bei OP
Kleines, intrameatales VS, erloschenes Hörvermögen	Beobachtung	aktuell keine Therapienotwendigkeit
Kleines, intrameatales VS, Fazialisparese	Operation	Entlastung des N. facialis
Großes VS, Hirnstamm-kompression	Operation oder Kombination Operation + Bestrahlung	vitale Bedrohung, hohes Tumorvolumen
Extrameatales VS, gute HN-Funktion	Bestrahlung oder Operation	Therapie indiziert, in dieser Situation oft geringeres Risiko der Radiochirurgie

Die Therapieentscheidungen erfolgen unter Berücksichtigung der genannten Parameter interdisziplinär im Rahmen spezialisierter Tumorboards.

Prinzipiell gilt bei der Therapieentscheidung das Primat des Funktionserhalts.

In Tabelle 2 werden einige Standardsituationen mit den daraus ableitbaren Therapieempfehlungen dargestellt.

Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie

Das Ziel der Operation ist die weitestmögliche Entfernung des Tumors unter Erhalt der vorhandenen Hirnnervenfunktionen. Die operative Strategie muss also darauf ausgerichtet sein, insbesondere die Hirnnerven VII und VIII in ihrem anatomischen Verlauf, aber auch in ihrer Funktion zu erhalten. Dies bedeutet zum einen, dass der Funktionszustand der Nerven dem Chirurgen jederzeit bekannt sein muss (intraoperatives Monitoring), zum anderen, dass bei gefährdeter Funktion gegebenenfalls kleinste Tumorreste an dem betroffenen Nerven belassen werden, um keinen Funktionsverlust (Fazialisparese, Hörverlust) zu riskieren.

Zugangswege

Es gibt drei mögliche Zugangswege für die Operation des VS:

- translabyrinthär
- transtemporal
- lateral subokzipital

Der translabyrinthäre Zugang kann nur bei bereits ertaubten Patienten verwendet werden.

Der Nachteil eines transtemporalen Zugangsweges besteht in dem Mangel an knöchernen Orientierungspunkten und in der Retraktion des Temporallappens, was das Auftreten postoperativer Epilepsien bedingen kann.

Der subokzipitale Zugang wird am häufigsten verwendet und ermöglicht durch weite Eröffnung des Liquorraumes die beste Exposition der beteiligten Hirnnerven und des Hirnstammes. Er stellt daher insbesondere bei großen Tumoren mit erhaltener Hirnnervenfunktion den Zugang der Wahl dar. Durch die gute Darstellung der Hirnnerven in ihrem Verlauf wird deren Funktionserhalt in der Regel ermöglicht [11, 15, 16, 19].

Operationsverlauf und technische Hilfen

Der Einsatz des intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings der Hirnnervenfunktion ist heute unabdingbare Voraussetzung für die Durchführung der Operation. Hierdurch wird bei Patienten mit vorhandener Funktion der Hirnnerven V und VII–XII die kontinuierliche Überwachung der entsprechenden Funktion ermöglicht und somit das Operationsrisiko entscheidend verringert. Der Funktionszustand des N. facialis, der motorischen Wurzel des N. trigeminus und der motorischen Nn. IX, X, XI und XII kann mithilfe von Elektroden in den jeweiligen Kennmuskeln mittels EMG jederzeit überprüft werden [18, 36]. Falls präoperativ noch ein funktionelles Hörvermögen besteht, kann dieses durch intraoperativ abgeleitete AEPs kontinuierlich kontrolliert werden. Eine Abnahme der Amplitude

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Klassifikation des Hörvermögens nach *Gardner* und *Robertson*.

Klasse	Tonaudiogramm [dB]	Sprachdiskrimination [%]	Hörvermögen
1	0–30	70–100	sehr gut
2	31–50	69–50	gut
3	51–90	49–5	schwach
4	> 90	4–1	nicht funktionell
5	keine Antwort	keine Antwort	taub

oder eine Latenzverzögerung der EMG-Antworten oder der AEPs zeigt dem Operateur eine drohende Funktionseinschränkung an [5], woraufhin er die OP-Strategie entsprechend anpasst. Der Operateur nutzt die Signale des Monitorings zunächst zur sicheren Identifizierung der Nerven (Mapping); die Radikalität des Eingriffes wird an die Ergebnisse der intraoperativen Funktionsdiagnostik angepasst.

Bei NF2-Patienten kann unter Umständen das intraoperative Anlegen eines Hirnstammimplantates zur Gehörrehabilitation sinnvoll sein. Wichtig sind jedoch eine sorgfältige Patientenselektion, der präoperative neurologische Status und ggfs. entsprechende vorbereitende Schulungsmaßnahmen des Patienten [31]. Alternativen sind, bei strukturellem Erhalt des Hörnerven, die Versorgung mit Cochleaimplantaten [32] oder mit Hörgeräten, die die Hörwahrnehmung an das gesunde, gegenseitige Ohr übermitteln.

Tabelle 4. Klassifikation der Funktion des N. facialis, modifiziert nach *House* und *Brackmann* [7].

Grad	Funktion
HB 1	normale Funktion der mimischen Muskulatur
HB 2	leichte Asymmetrie der periorbitalen und/oder perioralen Muskulatur
HB 3	deutliche Asymmetrie der periorbitalen und perioralen Muskulatur, Lidschluss möglich
HB 4	ausgeprägte Parese der periorbitalen und perioralen Muskulatur, Lidschluss auch mit Anstrengung nicht möglich
HB 5	ausgeprägte Parese der Gesichtsmuskulatur, Bewegung mit Anstrengung möglich
HB 6	vollständige Plegie der Gesichtsmuskulatur

Postoperative Maßnahmen

Der Patient wird üblicherweise direkt postoperativ nach Überprüfung der Schluckfunktion extubiert und neurologisch untersucht. Er verbringt routinemäßig eine Nacht auf der neurochirurgischen Intensivstation. Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist obligat. Die Frühmobilisation mit physikalischer Therapie und gegebenenfalls erforderlichem Gleichgewichtstraining erfolgt ab dem ersten postoperativen Tag. Im Regelfall wird der Patient eine Woche postoperativ stationär behandelt.

Postoperative Verläufe/Komplikationen

Die Rate des Hörerhalts, definiert als „funktionell verwertbares Hören“ (z. B. Gardner-Robertson-Klasse 1 und 2, siehe Tabelle 3), nach Resektionen von VS hat sich seit Einführung des AEP-Monitorings deutlich verbessert und liegt, in Abhängigkeit von der Tumorgröße, in aktuellen Publikationen im Bereich von 38–50 % [15, 19]; bei Patienten mit präoperativ normalem Hörvermögen und kleinen Tumoren ist diese sogar noch höher (bis zu 80 %) [2].

Dem Erhalt der Fazialisfunktion kommt bei allen therapeutischen Verfahren große Bedeutung zu: Bis zu 30 % der Patienten mit lang anhaltender Fazialisparese entwickeln im Verlauf eine behandlungsbedürftige Depression. Durch intraoperatives Fazialismonitoring an spezialisierten Zentren konnte die Rate dauerhafter, hochgradiger Fazialisparesen auf Werte zwischen 0 % und 7 % reduziert werden [15, 17, 19]; die Rate für eine vorübergehende Störung der Fazialisfunktion (Grad 2 und 3 nach *House/Brackmann*, siehe Tabelle 4) liegt postoperativ bei circa 10–15 %.

Die häufigste Komplikation nach Resektionen von VS sind lokale Liquorfisteln im Zugangsbereich

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

(2,8 % bis zu 10,3 %), seltenere Komplikationen sind Nachblutungen (epidural, subdural, im KHBW) mit 1–3 %, Infektionen (1 %), Störungen der kaudalen Hirnnerven (0,14–2,4 %) und Hydrozephalus (< 1 %). Die Letalität der Operation liegt in allen jüngeren Serien zwischen 0 % und 0,5 % [11, 14, 15, 16, 17, 19].

Strahlentherapie

Definitionen

Unter stereotaktischer Radiochirurgie versteht man die hochpräzise und stereotaktisch geführte Strahlenbehandlung mit einer einzigen, sehr hohen Einzeldosis. Wenn die bei diesem Verfahren lokal auf einen pathologischen Prozess einwirkende hohe Strahlendosis in wenigen Sitzungen verabreicht wird, sprechen wir von einer stereotaktischen Radiotherapie. Aufgrund der speziellen und hochpräzisen Strahlenführung ist das Risiko der Verletzung gesunder Strukturen trotz Anwendung hoher Strahlendosen gering. Gemäß einer Übereinkunft zwischen den beiden deutschen wissenschaftlichen Gesellschaften für Neurochirurgie und Strahlentherapie darf bei VS die Indikation zur Radiochirurgie bzw. stereotaktischen Radiotherapie gestellt werden.

Radiochirurgie

Im Gegensatz zur Operation, bei der das Tumorgewebe entfernt wird, wird in der Strahlenchirurgie – dosisabhängig – Tumorgewebe nekrotisiert bzw. durch Induktion charakteristischer, molekularer Prozesse (z. B. Apoptose) inaktiviert. Beide Prozesse führen zu einer funktionellen Ausschaltung des Tumors [3, 24]. In der Radiochirurgie werden vorwiegend kleine, umschriebene Tumoren behandelt. Die Radiochirurgie wurde 1951 von *L. Leksell* konzipiert [37]; 1971 berichtete *Leksell* über die erste radiochirurgische Behandlung eines Akustikusneurinoms [38].

Seit damals hat sich die radiochirurgische Behandlungsmethode parallel mit dem Fortschritt in der Computertechnik und der digitalen Bildgebung weiterentwickelt. Für die Radiochirurgie wurden spezielle Behandlungsgeräte erzeugt, insbesondere das GammaKnife und die neue Technologie des CyberKnife. Bereits 1998 wurden gute Langzeitergebnisse der radiochirurgischen Behandlung von Akustikusneurinomen publiziert [39]. Früher war die Tumorkontrolle das vorrangige Ziel der Behandlung. In späteren Jahren wurden funktionelle Aspekte immer wichtiger. 1994 wurde erstmals gezeigt, dass die Radiochirurgie weniger Fazialistoxizität verursacht als die damaligen Operationstechniken [40].

Heute ist auch die Erhaltung der Hörfähigkeit möglich. Zwar kann auch nach einer radiochirurgischen Behandlung nicht in jedem Fall ein Hörerhalt garantiert werden, die Chancen, ein funktionelles Gehör zu bewahren, sind aber deutlich besser als früher [41–43]. Vestibuläre Symptome (Schwindel, Gleichgewichtsprobleme) hängen vom Funktionsstatus des N. vestibularis zum Zeitpunkt der Behandlung ab und sind – sofern nicht zu vermeiden – in der Regel nicht von Dauer.

Damit hat sich die Radiochirurgie als nichtinvasive und ambulante Behandlungsalternative zu einer Operation entwickelt. Dies gilt insbesondere für kleine und vorwiegend intrameatal gelegene Akustikusneurinome. Bei größeren Tumoren, insbesondere wenn sie Hirnschenkel und Hirnstamm komprimieren, ist die Operation nach wie vor die erste und einzig sinnvolle Behandlungsmethode. Bei komplexen Situationen können Operation und Radiochirurgie kombiniert eingesetzt werden. Dadurch lässt sich die Morbidität erheblich senken. Bei Rezidiven von Akustikusneurinomen kann man durch die Radiochirurgie oft einen zweiten operativen Eingriff vermeiden. Rezidive nach Radiochirurgie können meist ein zweites Mal radiochirurgisch behandelt werden.

Damit das positive therapeutische Profil der Radiochirurgie Patienten mit Akustikusneurinomen zugutekommen kann, ist die Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren, die eng mit neurochirurgischen Kliniken zusammenarbeiten, unbedingt erforderlich.

Schwannome anderer Hirnnerven: Auch Schwannome anderer Hirnnerven können radiochirurgisch behandelt werden, insbesondere dann, wenn sie klein sind und die operative Behandlung ausscheidet bzw. mit einer Teilexstirpation des Tumors beendet wurde. Besonders günstig sind hier die Ergebnisse bei Trigeminusschwannomen, was durch die wissenschaftliche Literatur und eigene Erfahrungen belegt werden kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Stereotaktische Strahlentherapie

Die Durchführung einer fraktionierten Bestrahlung von VS kann als exzellente Alternative zur Radiochirurgie gesehen werden. Insbesondere bei größeren Zielvolumina kann diese Methode sehr sinnvoll sein. Studiendaten, die eine vergleichende Analyse beider Methoden bewerkstelligen, konnten keinen wesentlichen Unterschied beider Methoden, insbesondere im Langzeitverlauf, feststellen. Dies betrifft sowohl die funktionellen Ergebnisse wie auch die Komplikationen einer strahleninduzierten Toxizität für Fazialis- und Trigeminusnerv [25].

Kombinationstherapie Operation und Radiochirurgie

Mit der Größe des Tumorvolumens steigt auch das Risiko einer eventuellen Hirnnervenschädigung bei radikaler Resektion. In einzelnen Fällen, insbesondere bei sehr großen Tumoren, kann es daher sinnvoll sein, durch eine gezielte Kombination von operativer Resektion und anschließender optionaler radiochirurgischer Therapie die Gesamtmorbidität zu minimieren und die Effektivität der Behandlung zu verbessern [21]. Ziel der operativen Strategie ist dann die nahezu komplette Resektion, die eine Dekompression der Strukturen des Hirnstammes und der Hirnnerven erreicht, die Funktion dieser durch den Tumor erheblich vorgeschädigten Strukturen jedoch nicht beeinträchtigt. Ein belassener Tumorrest kann elektiv radiochirurgisch therapiert werden, wobei aufgrund des geringen Tumorvolumens auch die Risiken der Bestrahlung minimiert sind. Der Zeitpunkt der postoperativen Bestrahlung ist entweder zeitnah zu wählen oder bei nachgewiesenem Rezidivwachstum im Verlauf [22]. In diesen Fällen sollten die MRT-Kontrollen jedoch langfristig geplant werden (7–10 Jahre).

Nachsorge

In Abhängigkeit von Allgemeinzustand und neurologischem Status kann nach Operationen von VS nach der circa einwöchigen stationären Betreuung eine Anschlussheilbehandlung sinnvoll sein. Bei Patienten mit vollständig exstirpiertem VS sollten nach drei Monaten (als Ausgangsbefund) und im weiteren Verlauf jährlich (für insgesamt 5 Jahre) MRT-Kontrollen erfolgen, da zwar seltene, aber doch auch gelegentlich auftretende Spätrezidive detektiert werden sollen [30]. Patienten mit radiochirurgisch oder radiotherapeutisch behandeltem Tumor oder Patienten mit operativer Teilresektion werden MR-tomografisch nach drei Monaten und im Anschluss auf Dauer (halb)jährlich kontrolliert. Im Falle einer Tumorprogression können so frühzeitig weitere Maßnahmen ergriffen werden. Patienten mit NF2 sollten aufgrund der in vielen Fällen hohen Wachstumsgeschwindigkeiten bereits diagnostizierter NST und der hohen Rezidivhäufigkeit halbjährlich eine kranielle und jährlich eine spinale MRT-Bildgebung erhalten.

Bei einer Fazialisparese mit anatomischer Erhaltung des Nerven soll die physikalische Therapie konsequent bis zu einem Jahr fortgeführt werden, wobei eine Reinnervation des Nerven im Fazialis-EMG sehr gut beurteilt werden kann. Bei persistierenden hochgradigen Paresen sollte eine kosmetisch-funktionelle Korrektur der Gesichtsmuskulatur durch Muskelzugoperationen und/oder Tarsorrhaphien von plastisch chirurgischer und augenärztlicher Seite durchgeführt werden. Die Ergebnisse der sekundären Rekonstruktionsoperationen Hypoglossus-Facialis- oder Crossover-Facialis-Anastomose führen hingegen nur bei 50–75 % der behandelten Patienten zu einem funktionell und kosmetisch befriedigenden Ergebnis.

Essentials

- Neben der Therapie in Form von Operation oder Strahlentherapie (Radiochirurgie) steht bei sehr kleinen, gering symptomatischen Tumoren auch eine abwartende Haltung (mit regelmäßigen Kontrollen von Audiometrie und MRT) zur Wahl. Die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär beraten werden.
- Bei großen, lokal raumfordernden Tumoren ist die operative, mikrochirurgische Resektion unter Einsatz des intraoperativen Neuromonitorings die Therapie der Wahl.
- Bei kleineren Läsionen kann auch alternativ die Radiochirurgie angeboten werden.
- In jedem Fall ist der funktionelle Erhalt oberstes Ziel. Dies führt auch zu kombinierten Therapiekonzepten, bei denen ein minimaler, unter funktionellen Gesichtspunkten belassener Tumorrest gleich nach der OP oder im Intervall bestrahlt wird.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zusammenfassung und Ausblick

Die Indikation zur Behandlung von Vestibularisschwannomen hängt von dem Wachstumsverhalten, der Größe, der lokalen Hirnstammkompression sowie der klinischen Symptomatik des Patienten ab. In Abhängigkeit dieser Aspekte kommen neben der Verlaufsbeobachtung die Operation, die Strahlentherapie aber auch die Kombination von Operation und Strahlentherapie infrage, wobei das Primat des Funktionserhalts gilt. Die Therapieentscheidung sollte immer im Rahmen einer interdisziplinären Absprache erfolgen.

Gerade bei Patienten mit NF2 und schwer kontrollierbaren Verläufen wird intensiv nach supportiven medikamentösen Therapieformen geforscht. Eine antiangiogene Therapie (z. B. mit Bevacizumab) wird hier in Zukunft eventuell einen gewissen Stellenwert haben. Bisher liegen aber noch keine qualitativ hochwertigen Studien vor, die die Rolle der antiangiogenen Therapie im Spektrum der oben genannten Therapien etablieren könnten. Für VS von NF2-Patienten ist eine Ansprechrate, verbunden mit einer Tumorkontrolle beziehungsweise Volumenminderung, in 40–60 % beschrieben. Eine patientenadjustierte Therapie kann in Zukunft eventuell anhand von bildgebenden (MRT) Methoden erreicht werden, die eine Patientenselektion anhand von z. B. vaskulären Markern erlauben [29].

Literatur

1 Arndt J (1993) Focussed Gamma Radiation. The Gamma Knife. In: Phillips MH (ed) Physical aspects of stereotactic radiosurgery. Plenum Press, New York, pp 87–128
2 Arts HA, Telian SA, El-Kashlan H et al (2006) Hearing preservation and facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery: results using the middle cranial fossa approach. Otol Neurotol 27(2): 234–241
3 Fukuoka S, Oka K, Seo Y et al (1998) Apoptosis following gamma knife radiosurgery in a case of acoustic schwannoma. Stereotact Funct Neurosurg 70 Suppl 1: 88–94
4 Gardner G, Robertson JH (1988) Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 97(1): 55–66
5 Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C et al (2000) Quantitative parameters of intraoperative electromyography predict facial nerve outcomes for vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 46(5): 1140–1146
6 Harner SG, Laws, ER Jr (1983) Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. Mayo Clin Proc 58: 721–728
7 House JW, Brackmann DE (1985) Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg 93(2): 146–147
8 Ishihara H, Saito K, Nishizaki T et al (2004): Cyber-Knife radiosurgery for vestibular schwannoma. Minim Invasive Neurosurg 47: 290–293
9 Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR et al (1998) Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. N Engl J Med 339: 1426–1433
10 Likhterov I, Allbright RM, Selesnick SH (2007) LINAC Radiosurgery and Radiotherapy Treatment of Acoustic Neuromas. Otolaryngol Clin North Am 40(3): 541–570
11 Lumenta CB, von Tempelhoff W, Hamacher J (1992) Complications related to acoustic neurinoma surgery. In: Tos M (ed) Acoustic Neurinoma. Kugler, Amsterdam, New York, pp 455–459
12 Mautner VF, Schroder S, Pulst SM et al (1998) Neurofibromatosis versus schwannomatosis. Fortschr Neurol Psychiatr 66: 271–277
13 Rogg JM, Ahn SH, Tung GA et al (2005) Prevalence of hydrocephalus in 157 patients with vestibular schwannoma. Neuroradiology 47(5): 344–351
14 Sade B, Mohr G, Dufour JJ (2006) Vascular complications of vestibular schwannoma surgery: a comparison of the suboccipital retrosigmoid and translabyrinthine approaches. J Neurosurg 105(2): 200–204
15 Samii M, Gerganov V, Samii A (2006) Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. J Neurosurg 105(4): 526
16 Samii M, Matthies C (1997) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): The facial nerve preservation and restitution of function. Neurosurgery 40: 684–695
17 Sanna M, Taibah A, Russo A et al (2004) Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. Otol Neurotol 25(3): 379–386
18 Schlake HP, Goldbrunner R, Milewski C et al (1999) Technical developments in intra-operative monitoring for the preservation of cranial motor nerves and hearing in skull base surgery. Neurol Res 21(1): 11–24
19 Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R et al (2000) Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69(2): 161–166
20 Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempen A et al (2005) Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. J Neurosurg 102 Suppl: 114–118
21 Chen Z, Prasad SC, Di Lella F et al (2014) The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. J Neurosurg 120(6): 1278–1287

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

22 Schwartz MS, Kari E, Strickland BM et al (2013) Evaluation of the increased use of partial resection of large vestibular schwanommas: facial nerve outcomes and recurrence/regrowth rates. Otol Neurotol 34(8): 1456–1464
23 Yashar P, Zada G, Harris B et al (2012) Extent of resection and early postoperative outcomes following removal of cystic vestibular schwannomas: surgical experience over a decade and review of the literature. Neurosurg Focus 33(3): E13
24 Liu A, Wang JM, Li GL et al (2014) Clinical and pathological analysis of benign brain tumors resected after Gamma Knife surgery. J Neurosurg 121 Suppl: 179–187
25 Combs SE, Engelhard C, Kopp C et al (2015) Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas – pooled results from 3 large German centers. Radiother Oncol 114(3): 378–383
26 Ahmad I, Yue WY, Fernando A et al (2014) p75NTR is highly expressed in vestibular schwannomas and promotes cell survival by activating nuclear transcription factor κB. Glia 62(10): 1699–1712
27 Zhou L, Hanemann CO (2012) Merlin, a multi-suppressor from cell membrane to the nucleus. FEBS Lett 586(10): 1403–1408
28 Li H, Zhao X, Yan X et al (2015) Runx1 contributes to neurofibromatosis type 1 neurofibroma formation. Oncogene 15, doi: 10.1038/onc.2015.207 [Epub ahead of print]
29 Li KL, Djoukhadar I, Zhu X et al (2015) Vascular biomarkers derived from dynamic contrast-enhanced MRI predict response of vestibular schwannoma to antiangiogenic therapy in type 2 neurofibromatosis. Neuro Oncol, pii: nov168 [Epub ahead of print]
30 Ahmad RA, Sivalingam S, Topsakal V et al (2012) Rate of recurrent vestibular schwannoma after total removal via different surgical approaches. Ann Otol Rhinol Laryngol 121(3): 156–161
31 Matthies C, Brill S, Varallyay C et al (2014) Auditory brainstem implants in neurofibromatosis Type 2: is open speech perception feasible? J Neurosurg 120(2): 546–558
32 Lassaletta L, Aristegui M, Medina M et al (2014) Ipsilateral cochlear implantation in patients with sporadic vestibular schwannoma in the only or best hearing ear and in patients with NF2. Eur Arch Otorhinolaryngol 273: 27–35
33 Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H et al (2012) The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? Neurosurg Focus 33(3): E8
34 Kshettry VR, Hsieh JK, Ostrom QT et al (2015) Incidence of vestibular schwannomas in the United States. J Neurooncol 124(2): 223–228
35 Al Hinai Q, Zeitouni A, Sirhan D et al (2013) Communicating hydrocephalus and vestibular schwannomas: etiology, treatment, and long-term follow-up. J Neurol Surg B Skull Base 74(2): 68–74
36 Stoecklein VM, Faber F, Koch M et al (2015) Optional real-time display of intraoperative neurophysiological monitoring in the microscopic field of view: avoiding communication failures in the operating room. Acta Neurochir (Wien) 157(11): 1843–1847
37 Leksell L (1951) The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 102: 316–319
38 Leksell L (1971) A note on the treatment of acoustic tumours. Acta Chir Scand 137: 763–765
39 Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR et al (1998) Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. N Engl J Med 339: 1426–1433
40 Hudgins WR (1994) Patients' attitude about outcomes and the role of gamma knife radiosurgery in the treatment of vestibular schwannomas. Neurosurgery 34: 459–463
41 Roos DE, Potter AE, Zacest AC (2011) Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. Radiother Oncol 101: 420–424
42 Muacevic A, Jess-Hempen A, Tonn JC et al (2004) Results of outpatient gamma knife radiosurgery for primary therapy of acoustic neuromas. Acta Neurochir Suppl 91: 75–78
43 Wagner JN, Glaser M, Wowra B et al (2011) Vestibular function and quality of life in vestibular schwannoma: does size matter? Front Neurol 2: 55
44 Wowra B, Muacevic A, Furweger C et al (2012) Therapeutic profile of single-fraction radiosurgery of vestibular schwannoma: unrelated malignancy predicts tumor control. Neuro Oncol 14: 902–909

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa (Meningeosis neoplastica)

O. Schnell, F. W. Kreth, L. von Baumgarten, C. Berking, B. Wowra, J. Landscheidt, J. Gempt, S. E. Combs

Abstrakt

Hirnmetastasen sind mit mehr als der Hälfte der Fälle die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Für die weitere Therapieplanung ist dabei insbesondere entscheidend,

- um welchen Primarius es sich handelt und welche molekularbiologischen Marker exprimiert werden,
- welcher aktuelle systemische Tumorstatus vorliegt,
- ob es sich um weniger oder mehr als drei Hirnmetasten handelt und
- ob bereits eine Meningeosis carcinomatosa vorliegt.

Ist der Primärtumor unbekannt oder liegt eine bislang blande onkologische Anamnese vor, so ist in der Regel eine stereotaktische Biopsie zur histopathologischen Diagnosesicherung und Bestimmung molekularer Marker als Grundlage für die nachfolgende personalisierte Tumortherapie indiziert. Das Vorliegen einer BRAF-Mutation bei metastasierten malignen Melanomen hat hier ebenso wie die EGFR-Mutation bei Bronchialkarzinomen zu einem Paradigmenwechsel hinsichtlich der Bedeutung der systemischen Therapie geführt. Lokale Therapieverfahren wie die Radiochirurgie oder (supramaximale) Tumorresektion führen zu einer guten lokalen Tumorkontrolle. Falls notwendig, können diese Verfahren zur Verbesserung der lokalen und distanten Kontrollrate auch mit einer nachfolgenden, adaptierten Tumorbettbestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung kombiniert werden. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt des kognitiven Funktionserhalts kommen hier nach Möglichkeit zunehmend Hippocampus-schonende Bestrahlungsprotokolle zum Einsatz. Prognostisch entscheidend bleibt jedoch weiterhin der systemische Tumorstatus, dessen Kontrolle daher die größte Bedeutung zukommt.

Epidemiologie und klinische Symptomatik

Hirnmetastasen lassen sich in bis zu 30 % der Erwachsenen und bis zu 10 % der Kinder mit malignen Tumoren diagnostizieren. Bronchialkarzinome (SCLC 60 %, NSCLC 10–30 %), Mammakarzinome (20–40 %), maligne Melanome (10–15 %), Karzinome des Gastrointestinaltraktes (10–15 %) und Hypernephrome (5 %) sind die häufigsten Tumorentitäten, die zu einer Hirnmetastasierung führen. In ca. 40 % handelt es sich um singuläre Metastasen, von denen knapp die Hälfte als sogenannte „solitäre Hirnmetastase“ die einzige metastatische Tumormanifestation darstellt. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 60 %) lassen sich bereits multiple Hirnmetastasen nachweisen, wobei je etwa die Hälfte dieser Patienten zwei oder drei bzw. mehr als drei Hirnmetastasen aufweisen. Bei ca. 10 % aller Patienten mit Hirnmetastasen liegt eine Meningeosis carcinomatosa vor [1].

Die klinische Symptomatik ist bei ca. zwei Drittel der Patienten zunächst unspezifisch und kann sich beispielsweise in Kopfschmerzen oder Übelkeit als Zeichen einer beginnenden Hirndrucksymptomatik äußern. Im Verlauf können in Abhängigkeit von der Lokalisation Krampfanfälle, fokal-neurologische Defizite sowie kognitive Störungen hinzukommen. Oft entwickeln sich die Beschwerden schleichend, sie können aber auch rasch und ohne Vorzeichen auftreten, wenn es beispielsweise durch eine Metas-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

taseneinblutung (z. B. bei Melanomen, Nierenzell- oder Schilddrüsenkarzinomen) oder einen Krampfanfall zu einer akuten Erhöhung des Hirndrucks kommt. Patienten mit Meningeosis carcinomatosa entwickeln oft isolierte Ausfälle einzelner Hirnnerven oder eine spinale Symptomatik. Hier kommt der Liquordiagnostik eine besondere Bedeutung zu.

Die Kernspintomografie steht heutzutage sowohl für die initiale Befunderhebung als auch für die weiteren Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung des Therapieansprechens im Zentrum der Diagnostik. Hierin stellen sich Hirnmetastasen in der Regel als stark kontrastmittelaufnehmende Strukturen mit perifokalem Ödem dar. Differenzialdiagnostisch kommen hirneigene Tumoren, entzündliche Erkrankungen, subakute Blutungen oder Meningeome infrage. Metabolische Bildgebungsverfahren wie MR-Spektroskopie, aber auch PET oder SPECT sind bislang nicht ausreichend für einen Routineeinsatz evaluiert, können aber im Einzelfall nützlich sein. Der Stellenwert der Computertomografie ist auf die Notfalldiagnostik beschränkt. Essenziell für die weitere Therapieentscheidung ist neben der kraniellen Bildgebung eine komplette aktuelle Staginguntersuchung.

Therapie

Die Einschätzung der Prognose ist bei Krebserkrankungen mit Vorliegen zerebraler Metastasen wichtig für die Wahl des therapeutischen Konzeptes. In der dreistufigen RPA-Klassifikation (Recursive Partitioning Analysis) der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) wurden das Alter, der klinische Zustand und die Kontrolle des Primärtumors als alleinige Beurteilungskriterien herangezogen [2]. Diese Einteilung berücksichtigt allerdings nicht die Unterschiede der zugrunde liegenden Tumorentitäten, welche in den vergangenen Jahren aufgrund der teilweise erheblich verbesserten Ansprechraten durch neue systemische Therapieansätze an Bedeutung gewonnen haben. Der GPA-Score (Graded Partitioning Analysis) berücksichtigt in Abhängigkeit des Primärherdes auch die Anzahl und Lokalisation der Hirnmetastasen sowie die histologische und molekularbiologische Subklassifikation des Tumors und bildet damit eine wertvolle Grundlage zur Festlegung eines personalisierten Behandlungskonzeptes [3].

Lokale Therapiekonzepte

Bei singulären und bis zu drei Hirnmetastasen besteht meist zunächst die Indikation für ein lokales Therapiekonzept. Prinzipiell kommen dabei die mikrochirurgische Resektion und/oder die stereotaktische Radiochirurgie in Betracht [4].

Die Radiochirurgie appliziert eine sehr hohe lokale Strahlendosis, für die speziell ausgestattete Bestrahlungsgeräte und eine hohe Expertise des Behandlers notwendig sind, um die Therapie zielsicher und nebenwirkungsarm durchzuführen. Patienten mit singulärer Hirnmetastase mit einem maximalen Durchmesser < 3 cm stellen die ideale Gruppe für die sogenannte Einzeitbestrahlung dar. In verschiedenen retrospektiven und einer prospektiv randomisierten Studie zeigte sich die Radiochirurgie als effektives lokales Therapieverfahren vergleichbar zur Standardtherapie aus Tumorresektion und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung [5–10]. Die lokale Tumorkontrolle bei Patienten mit singulärer Hirnmetastase liegt nach einem Jahr im Bereich von > 85 % [11]. Auch sogenannte strahlenresistente Entitäten, wie z. B. maligne Melanome und Hypernephrome, zeigen eine sehr gute lokale Tumorkontrolle nach Einzeitbestrahlung [12]. Die Therapieergebnisse sind dabei unabhängig von der Wahl des Bestrahlungsgerätes (beispielsweise CyberKnife, spezieller Linearbeschleuniger für die Radiochirurgie), sodass nicht das spezifische Gerät, sondern vielmehr die Expertise des Behandlers als wichtiges Erfolgskriterium angesehen werden kann. Wichtigste Nebenwirkung der Therapie ist die Radionekrose mit symptomatischem Ödem, die mit einer Häufigkeit von circa 2–5 % auftritt [13]. Bei Vorliegen von > 3 Hirnmetastasen wird die Radiochirurgie kontrovers diskutiert.

Bei größeren Metastasen und bei Tumoren, die durch Massenverschiebung eine progrediente neurologische Symptomatik verursachen, ist eine operative „en bloc“ Resektion indiziert [14]. Dies gilt insbesondere auch für Metastasen der hinteren Schädelgrube, welche aufgrund ihrer Größe oder des begleitenden perifokalen Ödems häufig mit dem Risiko einer transtentoriellen Herniation oder eines Hydrocephalus occlusus assoziiert sind. Hier ist ggf. auch eine notfallmäßige operative Entfernung der Metastase angezeigt. Ziel der Tumorresektion ist auch in diesen Fällen nicht nur die Verbesserung des klinischen Zustandes durch die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

lokale Entlastung, sondern auch das Erreichen einer lang anhaltenden Tumorkontrolle durch eine – wenn möglich – supramaximale Resektion [15]. Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv sind die Größe der Hirnmetastase und die Resektionstechnik (Resektion „en bloc“ vs. „stückweise“) [16]. Die Implementierung moderner chirurgischer Techniken (siehe Kapitel „Mikrochirurgische Operation“ und „Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring“) ist Voraussetzung für einen hohen Stellenwert der operativen Resektion im Behandlungskonzept zerebraler Metastasen.

Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung nach Radiochirurgie oder mikrochirurgischer Resektion

Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach Radiochirurgie oder Resektion verringert das Risiko insbesondere für distante Rezidive [17]. Prospektive Studien haben aber auch gezeigt, dass verbesserte lokale und distante Kontrollraten nicht automatisch mit einer verlängerten Überlebenszeit einhergehen [17–19]. Möglicherweise kann der Nachteil einer schlechteren lokalen oder distanten Kontrollrate nach Operation oder Radiochirurgie durch engmaschige klinische und bildgebende Verlaufskontrollen ausgeglichen werden [12]. Diese engmaschigen Kontrolluntersuchungen erlauben die Detektion möglicher weiterer Metastasen im Frühstadium ihrer Entstehung, sodass diese dann (aufgrund des in der Regel kleinen Tumorvolumens) effektiv und minimalinvasiv mittels radiochirurgischer Verfahren behandelt werden können [20]. Da neuere Studien wiederholt auf relevante therapieassoziierte funktionelle Defizite (beispielsweise Störungen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses) nach Ganzhirnbestrahlung hingewiesen haben, wird neuerdings häufig im Falle einer suffizienten lokalen Therapie auf eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung verzichtet [18, 21]. Dieses Vorgehen erfolgt in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aktueller prospektiver Studien, die gezeigt haben, dass Patienten nach ausschließlich lokaler Therapie posttherapeutisch bessere funktionelle Scores aufwiesen als jene nach adjuvanter Ganzhirnbestrahlung [18]. Als sinnvolle Alternative zur Verbesserung der lokalen Kontrollrate kommt möglicherweise die Bestrahlung der Resektionshöhle mittels Hochpräzisionsstrahlentherapie, insbesondere bei inkomplett resezierten Metastasen, in Betracht [22]. Dieses Vorgehen bedarf aber weiterer prospektiver Validierung.

Essentials

- Sowohl für die Operation als auch für die Radiochirurgie gilt, dass bei adäquater Nachkontrolle (MRT-Untersuchungen alle drei bis vier Monate in den ersten drei Jahren) lokale und distante Metastasen rechtzeitig erkannt und ggf. lokal mittels erneuter Resektion, nochmaliger Radiochirurgie oder mittels Ganzhirnbestrahlung behandelt werden können.

Indikation zur primären Ganzhirnbestrahlung

Die primäre Ganzhirnbestrahlung ist die Methode der Wahl bei Vorliegen multipler zerebraler Metastasen oder bei Vorliegen einer kleinzelligen Histologie. Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, maligner Lymphome oder Keimzelltumoren sollten weder operativ noch radiochirurgisch behandelt werden, es sei denn, sie verursachen eine klinisch relevante Kompression. In der Therapie dieser Entitäten stehen grundsätzlich Ganzhirnbestrahlung und chemotherapeutische Verfahren im Vordergrund.

Das für die Ganzhirnbestrahlung am häufigsten empfohlene Fraktionierungsregime ist 20 x 2 Gy in 4 Wochen oder 10 x 3 Gy in 2 Wochen. Patienten mit sehr guten prognostischen Faktoren (Karnofsky-Index ≥ 70, fehlende oder kontrollierte extrazerebrale Metastasierung, junges Alter) profitieren von höheren Gesamtdosen (35–45 Gy), aufgeteilt in niedrigere Einzeldosen (2,5–1,8 Gy). Alternative Fraktionierungsschemata mit höheren Einzeldosen, z. B. 5 x 4 Gy sollten nur in ausgewählten Fällen mit reduziertem Allgemeinzustand eingesetzt werden. Nach der Ganzhirnbestrahlung tritt eine komplette Alopezie auf, welche in der Regel reversibel ist. Morphologische Veränderungen, wie Hirnatrophie oder Leukenzephalopathie, sind auf den MRT-Aufnahmen nach der Ganzhirnbestrahlung häufig zu beobachten, bleiben aber meist ohne klinisches Korrelat.

Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung beträgt im Durchschnitt sechs Monate. Insbesondere bei längerem Überleben sind Spätfolgen im Sinne von kognitiven Störungen bis zur Demenz beschrieben. Daher wird zunehmend versucht, kritische Bereiche wie die Hippocampus-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

formation durch adjustierte Bestrahlungsfelder nach Möglichkeit zu schonen [23]. Die Hippocampus-schonende Ganzhirnbestrahlung, ggf. auch in Kombination mit einer simultan integrierten Boost-Bestrahlung auf die Metastasen, befindet sich derzeit in Evaluation. In einer ersten Untersuchung konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass neben der Möglichkeit zur Verhinderung von behandlungsbedingten neurokognitiven Einschränkungen von Lernen und Gedächtnis auch eine günstige lokale Kontrollrate erreicht werden kann [24].

Paradigmenwechsel in der systemischen Therapie von Hirnmetastasen bei ausgewählten Tumorentitäten

Die medikamentöse Tumortherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine immer wichtigere Rolle, ihr Stellenwert ist jedoch außer in der Therapie von Keimzelltumoren des Hodens, die mit einer kombinierten Radiochemotherapie kurativ behandelt werden können, noch nicht evidenzbasiert definiert. Die medikamentöse Therapie wird sowohl in Kombination mit der Strahlentherapie oder der Radiochirurgie als auch als alleinige Therapiemodalität eingesetzt. Die konkrete Abfolge der einzelnen Therapieschritte ist bei kombiniertem Vorgehen jedoch bislang uneinheitlich [25]. Die Durchführung lokaler Therapiemaßnahmen wird, wenn dies möglich ist, jedoch in der Regel vor Einleitung einer systemischen Therapie empfohlen.

In der systemischen Therapie werden überwiegend die gleichen Chemotherapieprotokolle eingesetzt wie bei extrakraniellen Organmetastasen des Primärtumors. Alternativ kommen Blut-Hirn-Schranken-gängige Zytostatika wie Temozolomid, Topotecan und Irinotecan zum Einsatz, auch wenn diese in der Behandlung des Primärtumors weniger effizient sind [25–27]. Insbesondere bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom gilt die systemische Chemotherapie mit lebensverlängernder Intention als Standardtherapie. Die Ansprechrate von Hirnmetastasen auf systemische Therapien kann diejenige von extrakraniellen Metastasen erreichen und liegt beim kleinzelligen Bronchialkarzinom über 70 % [28].

Neben der klassischen Chemotherapie rücken in den letzten Jahren insbesondere zielgerichtete Therapiestrategien und immuntherapeutische Behandlungsansätze in den Vordergrund. Für einzelne Tumorentitäten sind entsprechende zielgerichtete Therapien in der Behandlung der Primärtumoren häufig schon als Standard- oder Salvageregime etabliert. Obwohl bislang keine prospektiven Daten für die zielgerichteten Therapien bei Hirnmetastasen vorliegen, erscheinen diese bei Vorliegen entsprechender molekularer Marker jedoch gerechtfertigt. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl prädiktiver Marker in den nächsten Jahren ansteigen und die gezielte neuropathologische Diagnostik für die Therapieplanung eine zunehmend wichtige Bedeutung erlangen wird.

Auf die wichtigsten zielgerichteten Therapiestrategien soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom liegt in bis zu 20 % der Fälle eine Mutation des *epidermal growth factor receptor* (EGFR) vor, was in der Regel mit einem Ansprechen des Primarius und der zerebralen Metastasen auf die EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib einhergeht. In der Behandlung von EGFR-mutierten Hirnmetastasen werden Ansprechraten von bis zu 80 % beschrieben [29]. Eine Kombination von Erlotinib mit einer Ganzhirnbestrahlung war der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bei Vorliegen einer EGFR-Mutation überlegen [30], bei unbekanntem EGFR-Status ist der Einsatz von zielgerichteten Substanzen jedoch nicht sinnvoll, sondern möglicherweise sogar von Nachteil [31].

Mammakarzinom

Bei bis zu 20 % der Mammakarzinome ist ein anderer epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, der *human endothelial growth factor receptor 2* (HER2), stark überexprimiert. Verschiedene prospektive Studien haben die Rolle des kombinierten EGFR/HER2-Inhibitors Lapatinib in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen mit Hirnmetastasen untersucht [32–35]. Als Monotherapie bei multipel vorbehandelten Patientinnen ist die Ansprechrate mit 6 % dabei vergleichsweise gering [33], in Kombination mit dem Zytostatikum Capecitabin (Xeloda®) sind, insbesondere bei nicht vorbehandelten Patientinnen, Ansprechraten bis 66 % beschrieben [35]. Die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ergebnisse einer großen randomisierten Studie zur Kombination der Ganzhirnbestrahlung mit Lapatinib (NCT01622868) stehen derzeit noch aus.

Malignes Melanom

Aktivierende BRAF-Mutationen (> 95 % V600E-Mutation) liegen bei etwa der Hälfte der Patienten mit einem malignen Melanom vor [36]. In einer offenen Phase-II-Studie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib fanden sich bei BRAF-V600E-Mutationen objektive Ansprechraten von 31 % bei lokal und 39 % bei nicht vorbehandelten Hirnmetastasen [37]. Vergleichbare Ansprechraten (42 % partielles extra-/intrakranielles Ansprechen) wurden mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib beobachtet [38]. In aktuellen Studien werden BRAF-Inhibitoren mit MEK-Inhibitoren (z. B. Trametinib, Cobimetinib) kombiniert. Hierdurch könnten, ähnlich wie bei der Behandlung von extrakraniellen Metastasen, noch höhere Ansprechraten und ein längeres rezidivfreies Überleben als bei einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie erreicht werden. Die Ansprechrate von Hirnmetastasen auf Immuncheckpoint-Blockade mit Ipilimumab lag bei 16 % bzw. 5 %. Allerdings wurden hierbei vereinzelt entzündliche Komplikationen (Hypophysitis, aseptische Meningitis) berichtet [39]. Neue Studien mit Immuntherapeutika (PD1/PDL-1-Antikörper), Kinase-, Zellzyklus- oder Wachstumsfaktorinhibitoren oder zur Kombination von Radiochirurgie mit immunmodulierenden oder zielgerichteten Substanzen sind daher dringend erforderlich.

Essentials

- Die systemische Tumortherapie orientiert sich an der Histologie und an den molekularen Charakteristika des Primärtumors.
- Bei chemosensitiven Tumoren wird die medikamentöse Tumortherapie als Monotherapie sowie in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt.
- Moderne zielgerichtete Substanzen können nach entsprechender molekularer Testung in der Behandlung von Hirnmetastasen des EGFR-mutierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, des HER2-positiven Mammakarzinoms und des BRAF-mutierten Melanoms eingesetzt werden.

Einsatz von Steroiden bei Hirnmetastasen

Das Überleben von Patienten mit Hirnmetastasen ohne tumorspezifische Behandlung liegt bei etwa einem Monat. Die alleinige symptomatische Therapie mit Kortisonpräparaten reduziert das perifokale Ödem und mildert vorübergehend die neurologischen Beschwerden. Die mediane Überlebenszeit wird dadurch allerdings allenfalls um wenige Wochen verlängert. Im Vergleich zu den anderen Kortikosteroiden haben Präparate mit Dexamethason den Vorteil eines niedrigeren Risikos von Nebenwirkungen (Ödeme, Hypokaliämie, Infektionen, Psychose etc.). Die Dosierung hängt von der klinischen Symptomatik und Ausprägung des Hirnödems ab. Unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie wird eine klinische Verschlechterung aufgrund von Nebenwirkungen der Kortikosteroide häufig als Tumorprogredienz fehlinterpretiert. Die Bildgebung kann helfen, die Kortikosteroiddosis der erforderlichen Menge anzupassen. Bei Patienten mit Krampfanfällen ist eine Antiepileptikatherapie sinnvoll.

Nachsorge und Rezidivbehandlung

Nach lokalen Therapiemaßnahmen, wie Operation oder Radiochirurgie, und gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70) werden Anamnese, körperliche Untersuchung und Kernspintomografie in dreimonatigen Intervallen empfohlen. Bei Neuauftreten oder Verschlechterung einer klinischen Symptomatik kann die Kernspintomografie im Verlauf zur Differenzialdiagnose beitragen. So kann ein lokales oder distantes Rezidiv rechtzeitig diagnostiziert und der Patient einer Salvagetherapie zugeführt werden. Auch nach palliativen Therapiekonzepten (z. B. Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen) sollte nicht auf die bildgebende Diagnostik verzichtet werden. Als Grundlage zur Entscheidung für das weitere Vorgehen ist es sinnvoll, einen Ausgangsbefund nach Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung zu haben. Auch nach bereits durchgeführter Ganzhirnbestrahlung kann bei Wiederauftreten oder Progression einzelner Herde eine Radiochirurgie oder, bei sehr gutem Allgemeinbefinden, auch eine Operation durchgeführt werden. Zudem lassen erste Daten auch auf die Sicherheit einer zweiten Ganzhirnbestrahlung schließen. Dies wird aktuell in einer prospektiven randomisierten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Studie, der ERASER-Studie, untersucht (Klinikum rechts der Isar, RadioOnkologie). Die Gesamtprognose des Patienten sollte aber auch hier im Entscheidungsprozess eine wichtige Rolle spielen.

Meningeosis carcinomatosa

Bei etwa 10–20 % der Patienten mit soliden Tumoren findet sich eine Absiedelung von Tumorzellen in den Leptomeningealraum, eine sog. Meningeosis carcinomatosa [40]. Zu unterscheiden ist hierbei eine nichtadhärente Meningeosis mit Nachweis von frei flottierenden Tumorzellen im Liquorraum und eine adhärente Meningeosis mit einer nodulären bzw. rasenförmigen Tumorausbreitung mit knötchenförmiger Verdickung an Nerven bzw. neuroradiologisch nachweisbarer Auskleidung der Ventrikel. Die häufigsten Primärtumoren, die zu einer Meningeosis führen, sind Mammakarzinome, Bronchialkarzinome und lymphohämatopoetische Neoplasien. Die Meningeosis kommt jedoch auch bei primären Hirntumoren wie Germinomen, Medulloblastomen, primitiven neuroektodermalen Gliomen, pilozytischen Astrozytomen und malignen Gliomen vor.

Die Prognose einer Meningeosis carcinomatosa hängt entscheidend vom Primärtumor ab. Bei Patienten mit einem soliden Primärtumor wie einem Bronchialkarzinom liegt die mediane Überlebenszeit bei Behandlung, meist in Form einer kombinierten medikamentösen Tumor- und Strahlentherapie, bei 2–8 Monaten. Patienten mit einer Meningeosis neoplastica bei einem Mammakarzinom können auch über 12 Monate überleben, bei anderen Tumoren wie Lymphomen oder Leukämien ist potenziell ein Langzeitüberleben bzw. sogar eine Heilung möglich [40, 41].

Die Diagnosestellung der Meningeosis carcinomatosa basiert im Wesentlichen auf der spinalen und kraniellen Bildgebung mit Kontrastmittel sowie der Liquorzytologie [42]. Die Sensitivität beider Diagnoseverfahren variiert erheblich in Abhängigkeit von Primärtumor und Krankheitsstadium und beträgt etwa 70 %. Kernspintomografisch können eine Kontrastmittelanreicherung der Meningen sowie Zeichen einer gestörten Liquorzirkulation (Hydrocephalus malresorptivus) vorliegen. Die definitive Diagnose einer Meningeosis erfolgt durch den zytologischen Nachweis von Tumorzellen im Liquor. Die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens liegt in Abhängigkeit vom Primärtumor bei 60–90 %. Bei initial negativem Liquorbefund sollte die Punktion mindestens drei Mal wiederholt werden. Im Einzelfall kann in Abhängigkeit des Primarius die Bestimmung von Tumormarkern im Liquor, wie dem carcinoembryonalen Antigen (CEA), dem Cancer-Antigen (CA) 125, CA 19-9, CA 72-4, NSE, AFP, EGFR, ß-HCG oder dem Cytokeratin-Fragment 19 (CYFRA 21-1), die diagnostische Sensitivität erhöhen [40].

Eine Meningeosis carcinomatosa weist in der Regel auf eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hin. Die Behandlung ist im Allgemeinen palliativ (mit der Sonderstellung der Leukämien und Lymphome). Eine Behandlung sollte deswegen in strikter Abwägung von angestrebtem Nutzen (effektive Palliation bei neurologischen Ausfällen und Schmerzen, Lebenszeitverlängerung) und therapieassoziierter Toxizität erfolgen. Die wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten sind die intrathekale Chemotherapie und die Strahlentherapie. Ihr Einsatz erfolgt individualisiert in Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors, der Tumorausbreitung im Liquorraum (adhärente vs. nichtadhärente Meningeosis) sowie des Vorhandenseins weiterer zerebraler und systemischer Metastasen. In diesem Kontext ist anzumerken, dass bislang nur wenige prospektive randomisierte Studien zur Therapie der Meningeosis neoplastica durchgeführt wurden, sodass weder ein klarer Konsens hinsichtlich deren Behandlung noch ein klares Bild über deren prognostische Auswirkung auf den Verlauf existiert (siehe auch Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Metastasen und Meningeosis neoplastica“).

Intrathekale Chemotherapie

Die intrathekale Therapie ist bei Nachweis einer nichtadhärenten Meningeosis indiziert. Die Behandlung sollte nach Möglichkeit ventrikulär, streng steril und isovolumetrisch über ein Ommaya- oder Rickham-Reservoir durchgeführt werden. Zur intrathekalen Applikation stehen Methotrexat (MTX) (12–15 mg), als Mittel der Wahl zur Behandlung der Meningeosis solider Primärtumoren, sowie Cytosinarabinosid (40 mg) und Thiotepa (10 mg), welche eher zur Behandlung der Meningeosis bei leukämischen und lymphatischen Neoplasien eingesetzt werden, zur Verfügung. Das liposo-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mal verkapselte Cytosinarabinosid-Präparat DepoCyte® kann aufgrund seiner langen Halbwertszeit auch lumbal appliziert werden. Da aseptische Radikulopathien sowie chemische Arachnoitiden unter dieser Therapie beschrieben sind, ist eine begleitende prophylaktische Gabe von Dexamethason (12 mg/d p. o. über 3–5 Tage) empfohlen. Eine intrathekale Kombinationsbehandlung ist nicht indiziert. Vielversprechende präliminäre Daten liegen für die intrathekale Applikation des HER2-Antikörpers Trastuzumab bei HER2-positiven Mammakarzinomen sowie des CD20-Antikörpers Rituximab bei B-Zell-Lymphomen vor, dies kann als individueller Heilversuch erwogen werden [43]; die Rolle der intrathekalen Applikation des VEGF-Antikörpers Bevacizumab bei Patienten mit Meningeosis des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms wird gegenwärtig untersucht [40].

Da auch unter einer intrathekalen Therapie mit Zytostatika relevante systemische Wirkspiegel erzielt werden, sollten wöchentliche Laborkontrollen (Blutbild, Leber- und Nierenwerte) durchgeführt werden. Vor Beginn der Therapie sollten die Leukozytenwerte über 3000/µl, die Thrombozytenwerte über 100 000/µl sowie, bei einer Behandlung mit MTX, das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl liegen. Andernfalls muss die Therapie engmaschiger überwacht werden. Nach der intrathekalen MTX-Gabe ist zur Prävention systemischer Nebenwirkungen ein Folinsäure-Rescue (6-stündlich 15 mg oral für 48 Stunden, ab 6 Stunden nach MTX intrathekal) indiziert. Die Therapie sollte initial zweimal wöchentlich appliziert und dann in Abhängigkeit von Liquor und klinischem Befund in individualisierten Intervallen erfolgen.

Ist eine anschließende Strahlentherapie geplant, so sollte vor deren Beginn eine Liquorsanierung angestrebt werden. Gelingt diese im Vorfeld nicht, so ist die Fortführung der intrathekalen Therapien nach Risiko-Nutzen-Abwägung im Einzelfall auch während der Strahlentherapie (Helmfeldbestrahlung) in wöchentlichen Abständen vertretbar (Cave: keine intrathekalen Gaben am Tag der Bestrahlung, keine intrathekale Behandlung bei Bestrahlung der gesamten Neuroachse). Alternativ kann die Therapie nach Abschluss der Strahlentherapie wieder aufgenommen werden und erfolgt im Verlauf individualisiert in Abhängigkeit von Klinik und Liquorbefund. Bei Normalisierung des Liquorbefunds in zwei aufeinander folgenden Punktionen kann die Therapie beendet werden. Da es nach einer Liquorsanierung häufig zu kurzfristigen Rezidiven kommt und da die Tumorzellzahl im Liquor nicht immer die meningeale Tumorlast widerspiegelt, ist im Einzelfall eine Fortführung der Therapie nach klinischen Aspekten bzw. ggf. eine Erhaltungstherapie mit langen Injektionsintervallen (z. B. alle 8–12 Wochen) zu erwägen, allerdings birgt insbesondere die langfristige Therapie ein hohes Risiko für eine kumulative Neurotoxizität.

Strahlentherapie

Als Basistherapie der Meningeosis carcinomatosa solider Tumoren hat sich die Kombination aus intrathekaler Chemotherapie zur Behandlung der vorwiegend nichtadhärenten Tumoranteile sowie Bestrahlung zur Therapie der adhärenten Tumoranteile bewährt. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Bestrahlung liegen jedoch nicht vor. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel in Form eines Helmfelds unter Einschluss von HWK 1 und 2. Hier werden Gesamtdosen von 30–36 Gy fraktioniert (z. B. 3 Gy 5 x/Woche) verabreicht. Zudem kann insbesondere bei symptomatischen spinalen Läsionen eine zusätzliche fokale spinale Bestrahlung erfolgen. Eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse erfolgt regelhaft nur bei Patienten mit leptomeningealer Aussaat eines primären Hirntumors, da bei zytostatisch bzw. strahlentherapeutisch häufig vorbehandelten Patienten mit soliden Tumoren das Risiko toxischer Komplikationen zu hoch ist.

Systemische Tumortherapie

Der Benefit einer systemisch medikamentösen Tumortherapie für Patienten mit einer Meningeosis ist, mit Ausnahme der hämatologischen Neoplasien, als moderat einzuschätzen. Insbesondere knötchenförmige und solide leptomeningeale Metastasen scheinen schlecht auf eine systemische Therapie anzusprechen. Da bei Patienten mit einer Meningeosis meist auch die systemische Tumorlast kontrolliert werden muss, ist eine zusätzliche systemische Tumortherapie häufig trotzdem sinnvoll, ihr Einfluss auf die Meningeosis wurde bisher allerdings nicht adäquat untersucht [40].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der Meningeosis carcinomatosa sind die intraventrikuläre Chemotherapie sowie die Strahlentherapie.
- Ihr Einsatz sollte mit dem primären Ziel der Palliation und Lebenszeitverlängerung nach Risiko-Nutzen-Abwägung in Abhängigkeit der Gesamtsituation, der Histologie des Primärtumors und der Tumorzellausbreitung im Liquorraum (adhärent vs. nichtadhärent) erfolgen.
- Eine Ausnahme bilden hämatologische Neoplasien/Lymphome, bei denen im Rahmen einer systemischen Therapie (± intrathekaler Therapie) Langzeitremissionen zu erzielen sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Für Patienten mit singulären oder wenigen kleinen (< 3 cm) Hirnmetastasen ist die Radiochirurgie mit ihrem im Vergleich schonenden Charakter und der kurzzeitigen Dauer die favorisierte therapeutische Option. Raumfordernde Hirnmetastasen mit klinisch relevantem Kompressionseffekt sollten nach Möglichkeit mikrochirurgisch reseziert und zur Verbesserung der lokalen Kontrolle mittels einer hochpräzisen Bestrahlung des Tumorbetts behandelt werden. Bei multiplen disseminierten Hirnmetastasen ist in Abhängigkeit der Histologie und der molekularen Biomarker die (Hippocampus-schonende) primäre Ganzhirnbestrahlung indiziert, sofern nicht eine zielgerichtete systemische Therapie (EGFR-mutiertes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, HER2-positives Mammakarzinom, BRAF-mutiertes malignes Melanom) zur Verfügung steht.

Die systemische Behandlung von Hirnmetastasen spielt eine zunehmend wichtige Rolle. Hirnmetastasen scheinen mit der gleichen Häufigkeit wie die extrakraniell gelegenen Tumormanifestationen auf die verabreichten Chemotherapeutika anzusprechen. Die Histologie des Primärtumors bestimmt dabei die Zusammensetzung der Therapie. Zudem gewinnen immuntherapeutische Ansätze sowie neue zielgerichtete Substanzen gegen spezifische molekulare Marker bei ausgewählten Tumoren an Bedeutung. Es ist zu erwarten, dass die Anzahl prädiktiver Marker in den nächsten Jahren ansteigen und die gezielte neuropathologische Diagnostik für die Erstellung personalisierter Behandlungskonzepte auch bei (zerebral) metastasierten Karzinomen zunehmende Bedeutung erlangen wird.

Literatur

1 Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al (2015) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 17 Suppl 4: iv1–iv62

2 Gaspar L, Scott C, Rotman M et al (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(4): 745–751

3 Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 30(4): 419–425

4 Soon YY, Tham IW, Lim KH et al (2014) Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 3: CD009454

5 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. N Engl J Med 322: 494–500

6 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche J et al (1994) The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 711–717

7 Auchter RM, Lamond JP, Alexander E et al (1996) A Multiinstitutional Outcome and Prognostic Factor Analysis of Radiosurgery for Resectable Single Brain Metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 27–35

8 Andrews C, Scott CB, Sperduto PW et al (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 363: 1665–1672

9 Aoyama H, Shirato H, Tago M et al (2006) Stereotactic Radiosurgery plus Whole-Brain Radiation Therapy vs. Stereotactic Radiosurgery alone for Treatment of Brain Metastases. JAMA 295: 2483–2491

10 Patchell RA, Regine WF, Loeffler JS et al (2006) Radiosurgery plus Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases. JAMA 296: 2089

11 Shu HK, Sneed PK, Shiau CY et al (1996) Factors influencing survival after gamma knife radiosurgery for patients with single and multiple brain metastases. Cancer J Sci Am 2: 335–342

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

12 Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA et al (1999) Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. J Neurosurg 91(1): 35–43
13 Suh JH (2010) Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. N Engl J Med 362(12): 1119–1127
14 Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al (2010) The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 96(1): 33–43
15 Paek SH, Audu PB, Sperling MR et al (2005) Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. Neurosurgery 56(5): 1021–1034
16 Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al (2010) Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg 113(2): 181–189
17 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 280: 1485–1489
18 Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al (2012) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 29(2): 134–141
19 Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al (2010) The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 96(1): 45–68
20 Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al (2010) The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 96(1): 85–96
21 Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al (2013) A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol 31(1): 65–72
22 Epstein BE, Scott CB, Sause WT et al (1993) Improved Survival Duration in Patients with Unresected Solitary Brain Metastasis Using Accelerated Hyperfractionated Radiation Therapy at Total Doses of 54.4 Gy and Greater. Cancer 71: 1362–1367
23 Prokic V, Wiedenmann N, Fels F et al (2013) Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(1): 264–270
24 Oehlke O, Wucherpfennig D, Fels F et al (2015) Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival. Strahlenther Onkol 191(6): 461–469
25 Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T et al (2010) The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 96(1): 71–83
26 Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G et al (2002) Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. J Clin Oncol 20: 3644–3650
27 Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O (2007) Temozolomide in Advanced Malignant Melanoma with Small Brain Metastases. Cancer 109: 306–312
28 Kristensen CA, Kristjansen PEG, Hansen HH (1992) Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: A review. J Clin Oncol 10: 1498–1502
29 Park SJ, Kim HT, Lee DH et al (2012) Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. Lung cancer 77(3): 556–560
30 Welsh JW, Komaki R, Amini A et al (2013) Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 31(7): 895–902
31 Sperduto PW, Wang M, Robins HI et al (2013) A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(5): 1312–1318
32 Lin NU, Carey LA, Liu MC et al (2008) Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 26(12): 1993–1999
33 Lin NU, Dieras V, Paul D et al (2009) Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res 15(4): 1452–1459
34 Lin NU, Eierman W, Greil R et al (2011) Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. J Neurooncol 105(3): 613–620
35 Bachelot T, Romieu G, Campone M et al (2013) Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol 14(1): 64–71
36 Davies H, Bignell GR, Cox C et al (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 417(6892): 949–954

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

37 Long GV, Trefzer U, Davies MA et al (2012) Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 11: 1087–1095
38 Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP et al (2014) Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. Eur J Cancer 50: 611–621
39 Margolin K (2012) Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases. Oncoimmunology 1: 1197–1199
40 Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC (2013) Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. Surg Neurol Int 4(Suppl 4): S265–288
41 Korfel A, Schlegel U (2013) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. Nat Rev Neurol 9(6): 317–327
42 Fields MM (2013) How to recognize and treat neoplastic meningitis. J Adv Pract Oncol 4(3): 155–160
43 Perissinotti AJ, Reeves DJ (2010) Role of intrathecal rituximab and trastuzumab in the management of leptomeningeal carcinomatosis. Ann Pharmacother 44(10): 1633–1640

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

ZNS-Lymphome

L. von Baumgarten, F. Schmidt-Graf, P. Jost, M. Dreyling

Dieser Artikel ist eng angelehnt an eine aktuelle Übersichtsarbeit von *Baumgarten* et al., die im Tumormanual „Maligne Lymphome" des Tumorzentrums München im Zuckschwerdt Verlag erschienen ist [1].

Abstrakt

Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) macht 2–4 % aller primären ZNS-Tumoren und 2–3 % aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Ohne Therapie ist die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 2–3 Monaten infaust. Eine histopathologische Sicherung der Diagnose ist in allen Fällen vor Einleitung einer spezifischen Therapie obligat und erfolgt in der Regel über eine stereotaktische Biopsie. Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit einer alleinigen Chemotherapie beim PZNSL. Ein Standardtherapieschema gibt es jedoch bisher nicht. Methotrexat ist derzeit die aktuell wirksamste Einzelsubstanz. Durch Kombinationstherapien mit Methotrexat, Cytarabin, Rituximab und Thiotepa (MATRix-Regime) können die Ansprechraten im Vergleich zur Monotherapie deutlich erhöht werden; das MATRix-Regime stellt möglicherweise einen neuen Standard für die Behandlung jüngerer Patienten dar.

Die Indikation zur primären alleinigen Ganzhirnbestrahlung besteht in der Regel nur dann, wenn wirksamere Therapiealternativen ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind. Zur Konsolidierung im Anschluss an die Remissionsinduktion kann insbesondere bei jüngeren Patienten die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) oder eine intensivierte Konsolidierungschemotherapie zum Einsatz kommen. Eine konsolidierende Ganzhirnbestrahlung wird aufgrund ausgeprägter Langzeittoxizität in der Regel nicht empfohlen. Für ältere Patienten hat sich eine an die Nierenfunktion angepasste MTX-basierte Chemotherapie, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie nach dem PRIMAIN-Protokoll als sichere und effektive Therapieoption erwiesen.

Pathogenese und Epidemiologie

Primäre Lymphome des Zentralnervensystems (PZNSL) machen 2–4 % der primären Hirntumoren aus. PZNSL sind aggressive extranodale Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausschließlich im Hirnparenchym, den Meningen, den Augen und/oder dem Rückenmark manifestieren. In der Regel (> 95 % der Fälle) handelt es sich um hochmaligne B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome vom diffus-großzelligen Typ. T-Zell-Lymphome und niedrigmaligne Lymphome sind selten. Ein okulärer Befall ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 10–20 %, ein leptomeningealer Befall bei etwa 20 % der Patienten nachweisbar [2]. Bei weniger als 10 % der Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer systemischen Beteiligung mit einem extranodalen Befall von Haut, Hoden, Uterus und Nieren.

Viele Aspekte der Pathogenese wie die Ursache der exklusiven ZNS-Manifestation des PZNSL sind ungeklärt. Bei Immunsupprimierten ist in der Regel eine latente Infektion der neoplastischen B-Zellen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) nachweisbar, beim immunkompetenten Patient scheint dies hingegen keine Rolle zu spielen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Inzidenz des PZNSL hat aus unbekannten Gründen in den letzten Dekaden bei immunkompetenten Patienten zugenommen und liegt aktuell bei etwa 0,5/100 000 pro Jahr. Durch den Einsatz der modernen antiretroviralen Therapie (HAART) konnte die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei HIV-Patienten deutlich gesenkt werden.

Prinzipiell können Patienten aller Altersklassen an einem PZNSL erkranken, der Erkrankungsgipfel liegt bei immunkompetenten Patienten in der sechsten und siebten Dekade, bei immunsupprimierten Patienten in der vierten Dekade.

Klinik

Die klinischen Symptome des PZNSL sind unspezifisch, in etwa 70 % der Fälle bestehen eine Wesensänderung, neuropsychologische Defizite und/oder in 50 % der Fälle fokalneurologische Defizite in Abhängigkeit der Tumorlokalisation. Zudem können weitere klinische Symptome wie Zeichen des erhöhten Hirndrucks (33 %), epileptische Anfälle (20 %) oder im Falle einer Augenbeteiligung okuläre Symptome (30 %) wie Mouches volantes, Visusstörungen, eine Photophobie oder Augenschmerzen vorliegen [3].

Diagnostik

In der kraniellen Bildgebung (cMRT ohne/mit Kontrastmittel) zeigen sich überwiegend solitäre, in 35 % der Fälle auch multilokuläre, überwiegend kontrastmittelaufnehmende, häufig supratentoriell gelegene parenchymatöse Raumforderungen. Die Abgrenzung gegenüber dem Hirnparenchym ist in der Regel unscharf und das Umgebungsödem sehr variabel ausgeprägt. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten finden sich nicht selten intratumorale Nekrosen mit randständiger, ringförmiger Kontrastmittelaufnahme, was die Differenzialdiagnose zu anderen primären oder sekundären Hirntumoren, Abszessen und zur Toxoplasmose erschwert [4].

Eine histologische Diagnosesicherung ist in allen Fällen obligat, in der Regel erfolgt sie im Rahmen einer stereotaktischen Serienbiopsie. Eine histologische Diagnosesicherung aus dem Liquor bzw. dem Glaskörper gelingt mit immunzytologischen, durchflusszytometrischen (Leichtkettenrestriktion) und molekularbiologischen (Ig-Gen-Rearrangement in der PCR) Methoden in weniger als 10 % der Fälle, die für die Routinediagnostik eingesetzten Parameter (Liquorzytologie, Gesamteiweißkonzentration) sind hingegen wenig sensitiv und spezifisch und somit für die Diagnosestellung nur selten hilfreich [5].

Die stereotaktische Serienbiopsie ermöglicht bei rund 90 % der steroidnaiven Patienten eine definitive histopathologische Diagnosesicherung. Nach vorausgegangener Behandlung mit Steroiden gelingt eine bioptische Diagnosesicherung aufgrund des zytolytischen Effekts von Steroiden auf B-Zellen nur in etwa 30 % der Fälle. Deswegen sollte bei bildgebendem Verdacht auf ein PZNSL unbedingt der Einsatz von Steroiden vermieden werden. Sind schon vor der histologischen Diagnosesicherung Steroide verabreicht worden, so ist eine Steroidpause von mindestens 7–10 Tagen vor einer geplanten Biopsie angeraten. Ist eine Hirndrucktherapie notwendig, so sollten Osmotherapeutika, wie z. B. Mannitol, eingesetzt werden.

Da bei 8 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine systemische Beteiligung auftritt, sollten zudem eine Ganzkörper-CT, eine Knochenmarkspunktion sowie ggf. eine urologische Untersuchung zum Ausschluss einer Hodenbeteiligung erfolgen. Weiterhin sind laborchemische Untersuchungen (inkl. Leber- und Nierenfunktion, LDH-Bestimmung) sowie eine HIV-Testung und eine Hepatitis-B- und -C-Serologie obligat.

Da es beim isolierten okulären Lymphom im Verlauf bei mehr als 80 % zu einer ZNS-Dissemination kommt, sollte in diesem Fall immer ein Staging der Neuroachse (cMRT mit Kontrastmittel, ggf. sMRT, Liquorpunktion) durchgeführt werden.

Essentials

- Eine histopathologische Diagnosesicherung des PZNSL ist obligat.
- Um diese zuverlässig zu gewährleisten, sollte aufgrund der zytolytischen Wirkung auf B-Zellen vor der Diagnosesicherung auf den Einsatz von Steroiden unbedingt verzichtet werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie und Prognose

Beim PZNSL handelt es sich um einen hochmalignen Tumor, der ohne Therapie eine infauste Prognose aufweist. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt unter einer rein symptomatischen Therapie nur 2–3 Monate. Insgesamt scheint das Alter den größten Einfluss auf die Prognose zu haben. So zählen ein Alter über 60 Jahren, gefolgt von einem schlechten Allgemeinzustand bei Diagnosestellung zu den relevantesten negativen prognostischen Faktoren [6].

Eine leptomeningeale Aussaat scheint, anders als bei anderen neoplastischen ZNS-Erkrankungen, die Prognose nicht maßgeblich zu beeinflussen [5], wohingegen eine okuläre Beteiligung einen negativen prognostischen Faktor darstellt [7].

Der Stellenwert molekulargenetischer und histologischer Marker sowie zusätzlicher bildgebender Verfahren wie dem FDG-PET zur Prognoseabschätzung des PZNSL ist bislang nicht sicher etabliert.

Chirurgie

Bisher galt die Resektion des PZNSL gemäß internationaler Leitlinien als nicht indiziert. Eine kürzlich publizierte post hoc Analyse der größten randomisierten Therapiestudie zum PZNSL (G-PCNSL-SG1 Trial) ergab, dass bei unifokalem Befall eine zusätzlich zur MTX-basierten Chemotherapie durchgeführte totale oder subtotale Resektion mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben verbunden ist [8]. Aufgrund dieser retrospektiven Daten kann keine generelle Empfehlung für die primäre Resektion abgeleitet werden, diese kann jedoch im Einzelfall erwogen werden.

Essentials

- Derzeit besteht keine generelle Empfehlung zur operativen Resektion von PZNSL.
- Neueren Daten zufolge kann bei einer operativ gut und sicher zugänglichen unifokalen PZNSL-Manifestation eine Resektion im Einzelfall erwogen werden.

Radiotherapie

Die perkutane fraktionierte Ganzhirnbestrahlung (40–60 Gy in 2 Gy-Fraktionen) ist eine hochwirksame Therapieoption und führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einer raschen und meist vollständigen Remission. Regelhaft kommt es jedoch frühzeitig zu (lokoregionären) Rezidiven, sodass die mediane Überlebenszeit bei alleiniger Ganzhirnbestrahlung nur 12–18 Monate beträgt und die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 10–29 % liegt [9]. Die Mehrzahl der länger überlebenden Patienten entwickeln neurotoxische Spätschäden [9]. Auch wenn bisher kein formaler Vergleich publiziert wurde, gilt die alleinige Ganzhirnbestrahlung der (MTX-basierten) Chemotherapie als unterlegen.

Essentials

- Die Indikation zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung besteht in der Regel nur dann, wenn wirksamere Therapiealternativen ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind.

Chemotherapie

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit einer alleinigen Chemotherapie beim PZNSL. Ein Standardtherapieschema gibt es jedoch bis dato nicht. Welche Therapie am wirksamsten und zugleich am wenigsten toxisch ist, wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Der Einschluss von Patienten in große Therapiestudien ist deswegen essenziell.

Grundsätzlich kann mit einer Chemotherapie bei der Mehrzahl der Patienten eine Remission erzielt werden, allerdings sind Rezidive häufig. Die Herausforderung liegt deswegen im Remissionserhalt im Anschluss an die Remissionsinduktion. Gegenstand aktueller Studien ist in erster Linie die Zusammensetzung einer optimalen Polychemotherapie zur Remissionsinduktion sowie die Evaluierung des Stellenwerts einer Konsolidierung im Anschluss an die Remissionsinduktion.

Essentials

- Bislang gibt es keine etablierte Standardtherapie des PZNSL. Wenn möglich, sollte die Behandlung von PZNSL im Rahmen von prospektiven Therapiestudien erfolgen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Remissionsinduktion

In der Behandlung des PZNSL ist Methotrexat (MTX) in einer Dosierung von mindestens 3 g/m^2 Körperoberfläche, verabreicht über 4 Stunden, die wirksamste Einzelsubstanz. Außerhalb von Therapiestudien und ohne nachfolgende Konsolidierung sollte eine MTX-basierte Chemotherapie über mindestens 6 Therapiezyklen durchgeführt werden [10].

Auch wenn bislang keine randomisierte Studie mit adäquatem Kontrollarm existiert [11], ist die Kombinationstherapie gemäß Expertenkonsens der Monotherapie mit MTX überlegen [10, 12, 13]. Eine allgemeingültige Empfehlung für ein spezifisches, MTX-basiertes Kombinationsregime existiert in den aktuellen Leitlinien derzeit nicht. Bislang wurde MTX mit anderen Blut-Hirn-Schranken-gängigen Zytostatika wie Cytarabin (AraC), Ifosfamid, Temozolomid, Thiotepa, Etoposid und Lomustin kombiniert. Ein formaler Vergleich zwischen den unterschiedlichen Regimen liegt bislang nicht vor.

Der monoklonale Antikörper gegen das CD20-Oberflächenantigen von B-Zellen Rituximab wurde aufgrund seiner guten Wirksamkeit bei systemischen B-Zell-Lymphomen, Klasse-III-Evidenz im Rahmen positiver retrospektiver Fallserien zur Therapie des PZNSL [14, 15], sowie aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils mittlerweile in nahezu alle Protokolle aufgenommen.

Eine Interimsanalyse der multizentrischen, randomisierten dreiarmigen Phase-II-Studie IELSG-32 zeigt, dass die Kombinationstherapie bestehend aus Methotrexat, Cytarabin (AraC), Rituximab und Thiotepa (MATRix-Regime) gegenüber einer Therapie bestehend aus Methotrexat, Cytarabin mit und ohne Rituximab hinsichtlich des Therapieansprechens und des Gesamtüberlebens signifikant überlegen ist [16]. Die im Rahmen des MATRix-Regimes insgesamt höhere hämatologische Toxizität führte dabei nicht zu einem Anstieg der Rate an schwerwiegenden Komplikationen. Auf Basis dieser Daten stellt das MATRix-Regime mit exzellenten Ansprechraten (Gesamtansprechen 87 %, Rate an Komplettremissionen 47 %) möglicherweise einen neuen Standard in der Induktionstherapie dar, die endgültigen Studienergebnisse sind jedoch noch nicht publiziert.

Essentials

- MTX ist die wirksamste Einzelsubstanz in der Behandlung des PZNSL, wobei eine MTX-basierte Kombinationsbehandlung einer Monotherapie vorzuziehen ist. Derzeit gibt es keine Standardempfehlung zur optimalen Zusammensetzung der MTX-basierten Polychemotherapie.
- Außerhalb von Therapiestudien und ohne nachfolgende Konsolidierung sollte eine MTX-basierte Polychemotherapie mit > 3 g/m^2, verabreicht innerhalb von 4 Stunden, über mindestens 6 Therapiezyklen durchgeführt werden. Mögliche Kombinationsregime beinhalten den CD20-Antikörper Rituximab sowie andere Blut-Hirn-Schranken-gängige Zytostatika wie Cytarabin, Ifosfamid, Temozolomid, Thiotepa, Etoposid und Lomustin.
- Gemäß der ersten Interimsanalyse des IELSG-32-Trials scheint die Kombination aus MTX, Cytarabin, Rituximab und Thiotepa (MATRix-Regime) mit einer hervorragenden Ansprechrate und akzeptabler Toxizität verbunden zu sein und stellt somit möglicherweise einen neuen Standard in der Induktionsbehandlung jüngerer Patienten dar.

Konsolidierungstherapie

In aktuellen Studien zum langfristigen Remissionserhalt mit möglicherweise kurativem Ansatz werden aktuell unterschiedliche Strategien zur Konsolidierung in Hinblick auf Wirksamkeit und Toxizität überprüft. Zum einen kommt eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, zum anderen eine intensivierte Konsolidierungstherapie mit nicht kreuzreagierenden Zytostatika zum Einsatz. Inwieweit diese Therapiestrategien als gleichwertig angesehen werden können, ist Gegenstand aktueller klinischer Studien (siehe auch Absatz „Behandlung älterer Patienten“).

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT)

Zur Konsolidierung im Rahmen einer Hochdosischemotherapie werden mit dem Ziel einer verbesserten Penetration der Blut-Hirn-Schranke so hohe

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zytostatikadosen verabreicht, dass zur Kompensation der dabei auftretenden Hämatotoxizität eine autologe Stammzelltransplantation angeschlossen wird (HDT-ASCT).

Die Wirksamkeit der HDT-ASCT in der First- und Second-Line-Therapie des PZNSL wurde seit etwa 10 Jahren in mehreren Phase-II-Studien untersucht. Bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ohne wesentliche Komorbiditäten ist die HDT-ASCT eine wirksame und sichere Therapieoption mit einem möglicherweise kurativen Therapieansatz. Allerdings ist die Datenlage angesichts kleiner, nicht randomisierter Studien und unterschiedlicher Induktions- und Konditionierungsregime sehr heterogen. Bislang fehlen robuste Langzeitergebnisse aus großen randomisierten Studien, um den Stellenwert der HDT-ASCT in der Behandlung des PZNSL sicher zu definieren [13, 17, 18].

Ergebnisse mehrerer größerer randomisierter Studien, wie zum Beispiel der Freiburger ZNS-NHL-Studie, werden in naher Zukunft erwartet. Letztere vergleicht die Konsolidierung mittels HDT-ASCT (Konditionierung mit Thiotepa und Carmustin) mit einer Konsolidierung mittels Ganzhirnbestrahlung in reduzierter Dosis (36 Gy ± Boost von 9 Gy).

Intensivierte Chemotherapie ohne ASCT

Eine dosisintensivierte Konsolidierungstherapie ohne nachfolgende autologe Stammzelltransplantation könnte eine zur HDT-ASCT gleichwertige, aber weniger toxische Konsolidierungsstrategie darstellen [19]. Dies wird derzeit im Rahmen mehrerer randomisierter Therapiestudien evaluiert. Prinzipiell werden hierbei zur Konsolidierung Substanzen ohne bekannte Kreuzresistenz mit der Induktionstherapie eingesetzt. Zu den derzeit in Europa rekrutierenden multizentrischen Therapiestudien zur Erstlinienbehandlung des PZNSL gehört die IELSG-43/MATRix-Studie, in die nach Möglichkeit alle Patienten eingeschlossen werden sollten, für die eine Konsolidierung in Betracht kommt, siehe auch Absatz „Behandlung älterer Patienten“.

Essentials

- Sowohl die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) als auch die intensivierte Konsolidierung ohne autologe Stammzelltransplantation scheinen wirksame und sichere Therapieoptionen mit einem möglicherweise kurativen Therapieansatz zu sein.
- Derzeit wird in mehreren internationalen randomisierten Studien untersucht, ob eine intensivierte Konsolidierungstherapie ohne autologe Stammzelltransplantation der HDT-ASCT gleichwertig ist.

Konsolidierende Ganzhirnbestrahlung

Durch die kombinierte MTX-basierte Radiochemotherapie konnte eine mediane Überlebenszeit von 31–79 Monaten erreicht werden [19–22]. Für einzelne Patientengruppen scheint unter einer kombinierten Radiochemotherapie ein Langzeitüberleben (medianes Follow-up 12 Jahre) und damit gegebenenfalls eine Heilung möglich zu sein [23]. Als gravierendes Problem erwies sich jedoch die im Langzeitverlauf auftretende ZNS-Toxizität. Therapieassoziiert kam es zu einer hohen Rate an Leukenzephalopathien, die zu schwerwiegenden neurologischen Ausfällen wie einer Gangstörung, Inkontinenz und demenziellen Syndromen führte. Je nach Protokoll betrug die 5-Jahres-Inzidenz der späten Neurotoxizität bis zu 35 % und war mit einer bis zu 30 %igen Mortalität behaftet. Insbesondere ältere Patienten (> 60 Jahre) waren häufig (40–80 % der Fälle) von einer schweren neurotoxischen Schädigung betroffen [24, 25].

Die bisher größte randomisierte Therapiestudie G-PCNSL-SG-1 verglich daher die MTX-basierte Chemotherapie mit und ohne adjuvante Ganzhirnbestrahlung. Zwar wurde das prädefinierte Ziel des statistischen Nachweises einer Nichtunterlegenheit bei Verzicht auf die Ganzhirnbestrahlung nicht erreicht, es zeigte sich jedoch, dass in beiden Behandlungsarmen kein statistischer Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorlag [22].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Außerhalb von Therapiestudien sollte angesichts der erheblichen Langzeittoxizität auf eine konsolidierende Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie verzichtet werden, da sie das Gesamtüberleben nicht zu verlängern scheint.

Laufende Therapiestudie – die International Extranodal Lymphoma Study Group Studie IELSG-43/MATRix

Zu den derzeit in Europa rekrutierenden multizentrischen Therapiestudien zur Erstlinienbehandlung des PZNSL gehört die IELSG-43/MATRix-Studie. An dieser Studie sind u. a. das Klinikum der LMU München (Prof. Dr. M. Dreyling, Dr. L. von Baumgarten) sowie die III. Medizinische Klinik der TU München (Prof. Dr. med. Ulrich Keller, Dr. med. Alexander Esmaty) als Studienzentren beteiligt. Studienleiter sind *Prof. Dr. G. Illerhaus*, Klinikum Stuttgart, und *Prof. Dr. A. Ferreri*, San Raffaele H Scientific Institute Mailand.

In der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie soll an Patienten ≤ 65 Jahre (in gutem Allgemeinzustand bis 70 Jahre) mit der Erstdiagnose eines PZNSL eine Hochdosischemotherapie kombiniert mit einer autologen Stammzelltransplantation mit der konventionellen Chemotherapie als Konsolidierung verglichen werden. Zur Induktion erhalten alle Patienten 4 Zyklen MATRix (MTX, AraC, Thiotepa und Rituximab). Patienten mit Therapieansprechen werden in 2 Arme randomisiert. Arm A erhält eine Hochdosischemotherapie mit Thiotepa und Carmustin, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Arm B erhält eine Chemotherapie mit R-Devic (Rituximab, Dexamethason, Etoposid/V-P16, Ifosfamid und Carboplatin). Die Studie rekrutiert derzeit aktiv Patienten.

Behandlung älterer Patienten

Die Inzidenz des PZNSL steigt jenseits des 60. Lebensjahres aus unklarer Ursache an. Etwa die Hälfte aller PZNSL-Patienten sind 60 Jahre und älter [26]. Die Therapie speziell dieser Patienten stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, da die Prognose für diese Patienten unabhängig von der Therapie deutlich schlechter ist. Auch sind die Therapieoptionen durch Komorbiditäten und das erhöhten Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen eingeschränkt.

Eine hochdosierte MTX-basierte Chemotherapie > 3 g/m^2 scheint auch bei älteren Patienten eine sichere und wirksame Therapieoption darzustellen [27, 28]. Dosisreduktionen sind jedoch häufiger notwendig und sollten individuell anhand der glomerulären Filtrationsrate vor jedem Therapiezyklus angepasst werden [29].

Das Hauptproblem in der Behandlung älterer Patienten liegt im Remissionserhalt. Nach einer MTX-basierten Chemotherapie kann je nach Protokoll zwar in bis zu 60 % der Fälle eine Komplettremission erreicht werden, das progressionsfreie Überleben hingegen liegt durchschnittlich nur bei etwa 6 Monaten; das mediane Gesamtüberleben bei 20–30 Monaten [30, 31]. In aktuellen Studienprotokollen wurde aus diesem Grund nach einer MTX-basierten Chemotherapie eine Erhaltungstherapie (z. B. mit oral verabreichten Alkylanzien wie Procarbazin oder Temozolomid) implementiert.

Nach positiven Daten einer deutschen, oligozentrischen Pilotstudie mit Rituximab, MTX und Procarbazin in der Behandlung älterer Patienten [32] wurde das Protokoll, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie mit Procarbazin über mehrere Zyklen im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie auf Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung von Patienten über 65 Jahre evaluiert (PRIMAIN-Studie). Die endgültigen Ergebnisse stehen aktuell noch aus, die erste Interimsanalyse war in Bezug auf Effektivität und Toxizität vielversprechend [33]. Eine vergleichbare, wirkungsvolle Behandlungsalternative steht für ältere Patienten derzeit nicht zur Verfügung, weshalb das Protokoll in den meisten Zentren in Deutschland auch nach Abschluss der Rekrutierung zum Standard geworden ist.

Für ältere Patienten, die für eine MTX-basierte Therapie nicht infrage kommen, existiert derzeit keine Standardempfehlung. Mit einer Temozolomid-Monotherapie konnte in diesem Patientenkollektiv ein Gesamtansprechen von 47 % und ein Gesamtüberleben von 21 Monaten erzielt werden [34]. Die Ganzhirnbestrahlung sollte angesichts des hohen Risikos für neurotoxische Komplikationen nur eingesetzt werden, wenn wirksamere Therapiealternativen ausgeschöpft oder nicht durchführbar sind.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Die Behandlung älterer Patienten stellt auch weiterhin eine Herausforderung dar; unabhängig von der Therapie ist die Prognose dieser Patienten schlechter, auch sind therapieassoziierte Nebenwirkungen häufiger.
- Eine MTX-basierte Chemotherapie ist auch bei älteren Patienten eine wirkungsvolle und sichere Therapieoption, zum längerfristigen Remissionserhalt sollte diese mit einer anschließenden oralen Erhaltungstherapie, zum Beispiel mit Procarbazin, kombiniert werden (PRIMAIN-Regime).

Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung

Abbildung 1 stellt einen möglichen Therapiealgorithmus zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit PZNSL dar und enthält eine Zusammenfassung der gängigen Therapieprotokolle.

Rezidivtherapie

Bislang existiert kein definiertes Standardvorgehen für die Behandlung eines PZNSL-Rezidivs. Die bislang publizierten Daten gehen überwiegend auf kleinere, unkontrollierte retrospektive und wenige prospektive Studien zurück. Das publizierte Gesamtansprechen im Rezidiv variiert zwischen 10 % und 40 %.

Bei Patienten unter 65 Jahren mit Rezidiv oder primär refraktärer Erkrankung sollte eine HDT-ASCT erwogen werden. In zwei retrospektiven Studien konnten durch eine HD-ASCT auch dann Langzeitremissionen erzielt werden, wenn unter einer MTX-basierten Induktion kein Ansprechen erreicht wurde [35–37]. Die Daten der HDT-ASCT im Rahmen der mittlerweile geschlossenen Freiburger ZNS-NHL-Studie stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus.

Eine Re-Exposition mit MTX stellt insbesondere für Patienten, die bereits auf eine MTX-basierte Therapie angesprochen und eine langanhaltende Remission erfahren haben, eine Therapieoption dar. In zwei retrospektiven Analysen zur Re-Therapie mit MTX im Rezidiv nach vorangegangener MTX-basierter Therapie wurden vergleichsweise hohe Ansprechraten (bis zu 85 %) und ein medianes Überleben von 41–62 Monaten beschrieben [38, 39].

Grundsätzlich sollte bei jeder Therapieentscheidung berücksichtigt werden, dass die Gabe von MTX (systemisch oder intrathekal) nach erfolgter Ganzhirnbestrahlung mit einem hohen Leukenzephalopathierisiko verbunden ist [40].

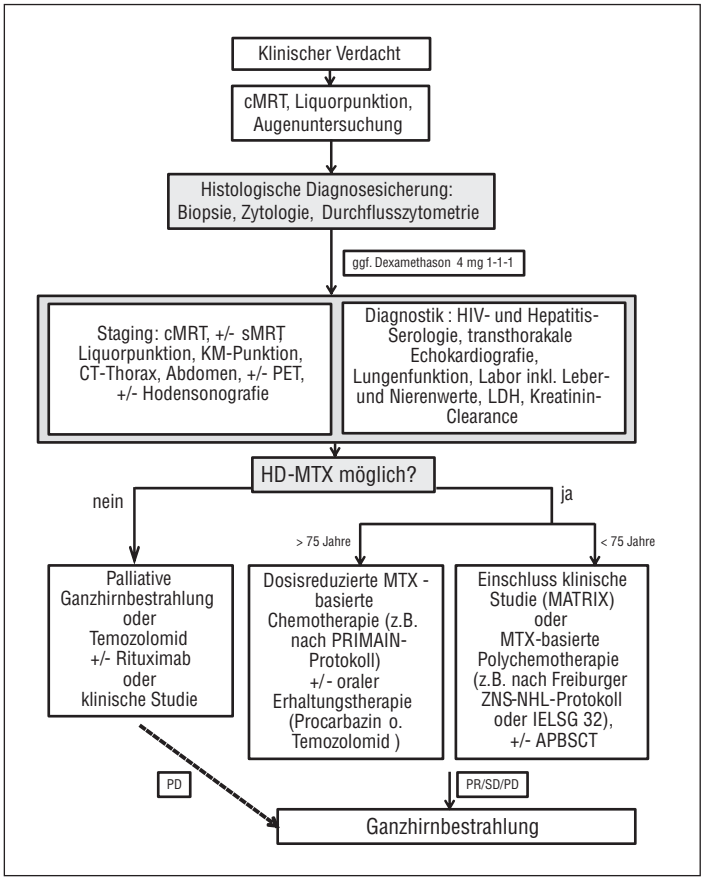


Abbildung 1. Therapiealgorithmus zur Erstlinienbehandlung von PZNSL [1].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zur Behandlung des MTX-refraktären PZNSL wurde mit einem Salvageregime, bestehend aus Rituximab, Ifosfamid und Etoposid, ein Gesamtansprechen von 41 % und ein 2-Jahres-Überleben von 25 % erzielt [41]. Temozolomid als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab ist mit einem Gesamtansprechen von bis zu 50 % und einem 1-Jahres-Überleben von bis zu 70 % assoziiert [42, 43].

Weitere Optionen sind Topotecan, das PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Pemetrexed und Bendamustin, mit denen 1-Jahres-Überlebensraten bis zu 40 % erzielt werden können [44–47].

Neue Substanzen, die in das B-Zell-Signaling eingreifen, wie Temsirolimus, PQR309, Lenalidomid [48], Pomalidomid und Ibrutinib [49], werden aktuell in verschiedenen Phase-I-Studien getestet.

Die Wirksamkeit einer Ganzhirnbestrahlung in der Rezidivsituation ist vergleichbar mit der einer Chemotherapie. Es kann hierbei ein progressionsfreies Überleben von bis zu 11 Monaten erzielt werden [50]. Die Ganzhirnbestrahlung wird in der Rezidivsituation in der Regel als Konsolidierung nach Chemotherapie oder als palliative Maßnahme eingesetzt.

Angesichts der schlechten Blut-Hirn-Schranken-Penetration von Rituximab hat sich dessen Applikation mittels lumbaler Liquorpunktion in einer Dosierung von 10–25 mg im Rahmen von mehreren Phase-I-Studien in der Rezidivsituation als wirksame und sichere Therapie erwiesen [51].

Essentials

- Bei Patienten unter 65 Jahren mit Rezidiv oder primär refraktärer Erkrankung sollte eine HDT-ASCT erwogen werden. Alternativ kann insbesondere nach einer längeren Remissionsdauer eine erneute MTX-haltige Chemotherapie ohne HDT-ASCT durchgeführt werden.
- Die Ganzhirnbestrahlung ist eine wirksame Therapieoption, ist jedoch mit einem hohen Leukenzephalopathierisiko verbunden, weswegen sie in der Regel nur dann zur Anwendung kommen sollte, wenn wirksame Therapiealternativen ausgeschöpft sind.

Laufende Therapiestudie – PQR309 für therapierefraktäre/rezidivierte PZNSL

Zu den derzeit in Deutschland rekrutierenden multizentrischen Therapiestudien zur Rezidivbehandlung des PZNSL gehört die PQR309-Studie (Studienleiter: Frau Prof. A. Korfel, Charité, Berlin). An dieser Studie ist auch das Klinikum der LMU München (Prof. Dr. M. Dreyling, Dr. L. von Baumgarten) als Studienzentrum beteiligt; die Studie wird ab Februar 2016 rekrutieren. Es handelt sich um eine nichtrandomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit dem bimodalen mTor-Inhibitor PQR309 in der Behandlung des rezidivierten PZNSL.

Therapie immunsupprimierter Patienten

Eine besondere Situation stellt die Behandlung von immunsupprimierten Patienten mit PZNSL dar. Patienten mit HIV-assoziiertem PZNSL profitieren in der Regel von einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) [52]. Die Datenlage zur Behandlung des HIV-assoziierten PZNSL beschränkt sich auf kleine retrospektive Fallserien und Fallberichte. Es zeichnet sich jedoch ab, dass Patienten mit HIV, wann immer angesichts von Komorbiditäten möglich, dieselbe Behandlung bekommen können und sollten wie immunkompetente Patienten. Ältere retrospektive Daten zur Wirksamkeit liegen für eine hochdosierte MTX-Monotherapie [53] vor, auch die Therapie mit MTX, Rituximab mit anschließender HDT-ASCT scheint effektiv und sicher durchführbar zu sein [54, 55].

Bei Patienten mit Z. n. Organtransplantation sollte nach Möglichkeit die immunsuppressive Behandlung reduziert oder modifiziert werden. Darüber hinaus kann eine Immunchemotherapie unter Einschluss von Rituximab erfolgversprechend sein.

Essentials

- Die Datenlage zur Behandlung des HIV-assoziierten PZNSL ist limitiert.
- Eine hochaktive retrovirale Therapie sollte in jedem Fall erfolgen. Außerdem ist, wann immer angesichts entsprechender Komorbiditäten möglich, eine Behandlung analog zu den Empfehlungen für immunkompetente Patienten angeraten.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nachsorge

Im ersten Jahr sollten bildgebende (MRT) und klinische Kontrollen alle drei Monate, im zweiten Jahr alle vier Monate und ab dem dritten Jahr alle sechs Monate erfolgen. Zusätzliche Kontrollen mit kranieller und/oder spinaler MRT, CT-Thorax/Abdomen, Liquorpunktion oder augenärztlicher Untersuchung erfolgen bei klinischem Verdacht selbstverständlich auch zu jedem anderen Zeitpunkt. Zumindest bei Patienten, die innerhalb klinischer Studien behandelt worden sind, sollten auch regelmäßige neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Derzeit existiert keine Standardbehandlung des PZNSL, weswegen möglichst viele Patienten in prospektive Therapiestudien eingeschlossen werden sollten. In der Behandlung des PZNSL ist Methotrexat (MTX) in einer Dosierung von mindestens 3 g/m^2 Körperoberfläche die aktuell wirksamste Einzelsubstanz. Außerhalb von Therapiestudien und ohne nachfolgende Konsolidierung sollte eine MTX-basierte Chemotherapie über mindestens 6 Therapiezyklen durchgeführt werden.

Eine Kombinationstherapie mit anderen Blut-Hirn-Schranken-gängigen Zytostatika wie Cytarabin, Ifosfamid oder Thiotepa und dem CD20-Anitkörper Rituximab erhöht die Ansprechraten. Das sog. MATRix-Regime (MTX, Cytarabin/AraC, Thiotepa und Rituximab) hat sich als wirksame und sichere Therapieoption erwiesen und stellt möglicherweise einen neuen Standard in der Behandlung jüngerer Patienten dar.

Zum langfristigen Remissionserhalt kann insbesondere bei jüngeren Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten eine anschließende Konsolidierungstherapie erwogen werden. Hierbei kann die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) oder eine intensivierte Konsolidierungschemotherapie zum Einsatz kommen. Ob die beiden Therapiestrategien gleichwertig sind, ist Gegenstand der aktuell rekrutierenden IELSG-43/MATRix-Studie.

Eine konsolidierende Ganzhirnbestrahlung im Anschluss an die MTX-basierte Chemotherapie ist bei vergleichbarem Gesamtüberleben mit dem Risiko einer ausgeprägten Langzeittoxizität verbunden und wird daher nicht im Rahmen der Primärtherapie empfohlen. Bei Patienten, für die eine hochdosierte MTX-basierte Chemotherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage kommt, kann eine palliative Ganzhirnbestrahlung diskutiert werden.

In der Rezidivsituation existiert bislang kein definiertes Standardvorgehen. Bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine HDT-ASCT oder, bei längerem rezidivfreiem Intervall, eine Re-Exposition mit HD-MTX erwogen werden.

Die Behandlung älterer Patienten stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Eine an die Nierenfunktion angepasste MTX-basierte Chemotherapie, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie nach dem PRIMAIN-Protokoll hat sich als eine für ältere Patienten sichere und effektive Therapieoption erwiesen.

Literatur

1 von Baumgarten L, Jost P, Dreyling M et al (2015) Primäre Lymphome des Zentralnervensystems. In: Tumorzentrum München (Hrsg) Maligne Lymphome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München, pp 185–195

2 Fischer L, Martus P, Weller M et al (2008) Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. Neurology 71: 1102–1108

3 Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M et al (1999) Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. J Neurooncol 43: 219–226

4 Kuker W, Nagele T, Korfel A et al (2005) Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. J Neurooncol 72: 169–177

5 Korfel A, Weller M, Martus P et al (2012) Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. Ann Oncol 23(9): 2374–2380

6 Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al (2003) Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 21: 266–272

7 Kreher S, Strehlow F, Martus P et al (2015) Prognostic impact of intraocular involvement in primary CNS lymphoma: experience from the G-PCNSL-SG1 trial. Ann Hematol 94(3): 409–414

8 Weller M, Martus P, Roth P et al (2012) Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro Oncol 14: 1481–1484

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

9 Nelson DF (1999) Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Neurooncol 43: 241–247
10 Korfel A, Schlegel U (2013) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. Nat Rev Neurol 9: 317–327
11 Bergner N, Monsef I, Illerhaus G (2012) Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Cochrane database Syst Rev 11: CD009355
12 Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D et al (2008) CNS Hodgkin lymphoma. Blood 112: 1658–1661
13 Roth P, Stupp R, Eisele G et al (2014) Treatment of primary CNS lymphoma. Curr Treat Options Neurol 16(1): 277
14 Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L et al (2012) Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. J Neurooncol 109: 285–291
15 Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T et al (2013) Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. Neuro Oncol 15: 1068–1073
16 Ferreri AJC, Cwynarski K, Pulczynski E et al (2015) Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites significantly improves outcomes in primary CNS lymphoma: first randomization of the IELSG32 trial. Clin Adv Hematol Oncol 33(Suppl 1): 103
17 Ferreri AJC, Crocchiolo R, Assanelli A et al (2008) High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. Leuk Lymphoma 49: 2042–2047
18 Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL (2014) Progress in central nervous system lymphomas. Br J Haematol 166: 311–325
19 Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al (2013) Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol 31: 3061–3068
20 Morris PG, Correa DD, Yahalom J et al (2013) Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J Clin Oncol 31: 3971–3979
21 Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 374: 1512–1520
22 Thiel E, Korfel A, Martus P et al (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 11(11): 1036–1047
23 Ferreri AJC, Ciceri F, Brandes AA et al (2014) MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. Neurology 82: 1370–1373
24 Correa DD, Shi W, Abrey LE et al (2012) Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. Neuro Oncol 14: 101–108
25 Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA et al (2013) Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. Neurology 81: 84–92
26 O'Neill BP, Decker PA, Tieu C et al (2013) The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Am J Hematol 88: 997–1000
27 Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA et al (2009) High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. Neuro Oncol 11(2): 211–215
28 Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al (2015) First-Line Treatment and Outcome of Elderly Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) – A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. Ann Oncol 26(7): 1305–1313
29 Roth P, Hoang-Xuan K (2014) Challenges in the treatment of elderly patients with primary central nervous system lymphoma. Curr Opin Neurol 27(6): 697–701
30 Illerhaus G, Marks R, Muller F et al (2009) High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. Ann Oncol 20: 319–325
31 Omuro AM, Taillandier L, Chinot O et al (2007) Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. J Neurooncol 85: 207–211
32 Fritsch K, Kasenda B, Hader C et al (2011) Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. Ann Oncol 22: 2080–2085
33 Kasenda B, Fritsch K, Schorb E et al (2015) Rituximab, Methotrexate, procarbazine and lomustine for elderly primary cns lymphoma patients – the primain study by the german cooperative pcnsl group. Hematol Oncol 33: 1–20
34 Kurzwelly D, Glas M, Roth P et al (2010) Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. J Neurooncol 97: 389–392
35 Schorb E, Kasenda B, Atta J et al (2013) Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Haematologica 98: 765–770
36 Soussain C, Choquet S, Fourme E et al (2012) Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. Haematologica 97: 1751–1756

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

37 Korfel A, Elter T, Thiel E et al (2013) Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. Haematologica 98: 364–370
38 Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A (2014) Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol 117: 161–165
39 Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH et al (2004) Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res 10: 5643–5646
40 Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS et al (2005) Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol 62: 1595–1600
41 Mappa S, Marturano E, Licata G et al (2013) Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. Hematol Oncol 31: 143–150
42 Nayak L, Abrey LE, Drappatz J et al (2013) Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. Leuk Lymphoma 54: 58–61
43 Makino K, Nakamura H, Hide T et al (2012) Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. J Neurooncol 106: 155–160
44 Chamberlain MC (2014) Salvage therapy with bendamustine for methotrexate refractory recurrent primary CNS lymphoma: a retrospective case series. J Neurooncol 118: 155–162
45 Zhang JP, Lee EQ, Nayak L et al (2013) Retrospective study of pemetrexed as salvage therapy for central nervous system lymphoma. J Neurooncol 115: 71–77
46 Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M et al (2000) PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. Neurology 54: 1707–1708
47 Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al (2006) Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. Ann Oncol 17: 1141–1145
48 Rubenstein JL, Formaker PF, Wang X (2015) Lenalidomide is highly active in recurrent CNS lymphomas: phase I investigation of lenalidomide plus rituximab and outcomes of lenalidomide as maintenance monotherapy. Hematol Oncol 33: 1–20
49 Dunleavy K, Lai C, Roschewski M et al (2015) Phase I/II Study of TEDDI-R with ibrutinib in unreated and relapsed/refractory primary cns lymphoma. Hematol Oncol 33: 1–20
50 Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM et al (2005) Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 23(7): 1507–1513
51 Rubenstein JL, Li J, Chen L et al (2013) Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. Blood 121: 745–751
52 Skiest DJ, Crosby C (2003) Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. Aids 17(12): 1787–1793
53 Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG et al (1997) Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. Aids 11: 1725–1730
54 Wieters I, Atta J, Kann G et al (2014) Autologous stem cell transplantation in HIV-related lymphoma in the rituximab era – a feasibility study in a monocentric cohort. J Int AIDS Soc 17(4 Suppl 3): 19648
55 Wolf T, Kiderlen T, Atta J et al (2014) Successful treatment of AIDS-associated, primary CNS lymphoma with rituximab- and methotrexate-based chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Infection 42: 445–447

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Intradurale spinale Tumoren

S. Zausinger, A. Muacevic, M. Wostrack

Abstrakt

Intradurale spinale Tumoren bzw. primäre Tumoren des Rückenmarks sind seltene Läsionen, welche jedoch infolge der limitierten Platzverhältnisse im Spinalkanal und ihrer engen Lagebeziehung zu Rückenmark und Nervenwurzeln schwerwiegende Symptome verursachen können: Durch die tumorbedingte progrediente Kompression der nervalen Strukturen und die damit einhergehende lokale Reizreaktion und Perfusionsstörung können Schmerzen, Sensibilitäts- und Koordinationsbeeinträchtigungen, Lähmungen und letztlich auch lebensbedrohliche Störungen entstehen. Intradurale spinale Tumoren werden entsprechend ihrer anatomischen Lokalisation als intradural extramedullär oder intradural intramedullär, evtl. bei enger Lagebeziehung zu einer Nervenwurzel als intraforaminal klassifiziert. Während bei extraduralen Tumoren der Wirbelsäule maligne Tumoren in Form von Metastasen vorherrschen, überwiegen bei den intraduralen Tumoren benigne Tumoren: Extramedullär bilden Meningeome, Neurinome (Schwannome) und Ependymome ca. 80 % der Tumoren, intramedullär überwiegen deutlich Ependymome und niedriggradige Astrozytome. Diagnostisch kommt in erster Linie die kontrastmittelangehobene MRT zum Einsatz. In Anbetracht der zumeist günstigen Prognose hinsichtlich Ausmaß und Risiko der Tumorresektion bildet die Operation mit intraoperativem elektrophysiologischem Monitoring auch bei kleineren Tumoren und intramedullären Läsionen in der Regel die Therapie der ersten Wahl. Ausnahmen sind Patienten mit multiplen Tumoren oder asymptomatische Patienten, die jedoch regelmäßig klinisch und bildgebend kontrolliert werden sollten. Eine postoperative Strahlentherapie oder, noch seltener, Chemotherapie sind nur in Ausnahmefällen bei maligner Histologie oder nicht resektablen Resttumoren/Rezidiven indiziert.

Einleitung

Das Prävalenzverhältnis zwischen spinalen und intrakraniellen Neoplasien beträgt 1 : 4, wobei nur circa 15 % aller primären ZNS-Neoplasien intraspinal lokalisiert sind. Intradurale Tumoren, d. h. Tumoren des Rückenmarks, der Meningen und der Cauda equina machen nur ca. 10 % aller spinalen Tumoren aus und sind insgesamt selten: Die Inzidenz beträgt 0,97 pro 100 000 Personen pro Jahr. Man unterscheidet extramedulläre und intramedulläre Neoplasien. Die häufigsten extramedullären Entitäten (ca. 90 % aller intraduralen Tumoren) sind spinale Meningeome und Nervenscheidentumoren (Schwannome und Neurofibrome). Die Mehrheit aller intraduralen extramedullären Tumoren sind gutartige Entitäten, sie treten überwiegend im Erwachsenenalter auf. Mit 5–10 % von allen spinalen und lediglich 2–4 % von allen ZNS-Tumoren sind intramedulläre Neoplasien ausgesprochen selten. Wesentlich häufiger als im Erwachsenenalter treten intramedulläre Tumoren im Kindesalter auf, männliche Individuen sind häufiger betroffen. Die häufigsten Entitäten sind mit ca. 90 % Rückenmarksgliome: Intramedulläre Ependymome und Astrozytome [8, 28].

Die wichtigsten Entitäten, deren epidemiologische und klinische Merkmale sind in den Tabellen 1a und 1b zusammengefasst.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1a. Intradurale extramedulläre Tumoren.

Meningeome
− häufigster intraduraler Tumor − > 30 % aller intraduralen Tumoren im Erwachsenenalter − Altersgipfel: zwischen 5. und 6. Lebensdekade − Geschlechterverteilung: Frauen (75–85 %) >> Männer (15–25 %), bei lumbaler Lokalisation kaum geschlechtsspezifische Unterschiede − 80 % thorakale Lokalisation, 10 % mit extraduraler Beteiligung − meist lateral/dorsolateral lokalisiert (weil in der Regel ausgehend von arachnoidalen Deckzellen nahe der Nervenwurzel) − keine Beteiligung knöcherner Strukturen bei spinalen Meningeomen − weit überwiegend WHO-Grad I − bei Neurofibromatose auch multipel auftretend
Periphere Nervenscheidentumoren (Schwannome, Neurofibrome)
− ca. 25 % aller intraduralen Tumoren − Altersgipfel: zwischen 4. und 6. Lebensdekade − Geschlechterverteilung: Frauen = Männer − überwiegend zervikale und lumbale Lokalisation − Schwannome: meist exzentrisch von der dorsalen Nervenwurzel ausgehend, verursacht i. d. R. keine Aufweitung des Nerven − Neurofibrome: Nervenfasern verlaufen innerhalb des Tumorstromas, fusiforme Aufweitung der zumeist betroffenen ventralen Nervenwurzel − 10–15 % wachsen nach extradural über das Neuroforamen (Sanduhrschwannome); 1 % sind intramedullär − maligne Transformation bei ca. 3 % (meistens bei Neurofibromatose) − primärer maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) selten spinal (Neurofibromatose)
Filum terminale Ependymom (40 % aller spinalen Ependymome)
− 10 % aller intraduralen Tumoren im Erwachsenenalter − Altersgipfel: 3. bis 5. Lebensdekade − Geschlechterverteilung: Frauen : Männer = 1 : 2 − meist myxopapilläre Ependymome WHO-Grad I
Seltene extramedulläre Pathologien
− Einschlussläsionen (embryonaler Herkunft): Dermoid, Epidermoid, Lipom, Teratom − hypervaskularisierte Läsionen: Kavernom (nichtneoplastisch), Hämangioblastom − Karzinommetastasen (nur 4 % aller spinalen Metastasen) − primäres intradurales extramedulläres Lymphom (sehr selten, nur einzelne Fallberichte) − seltene Filum-terminale-Tumoren: Astrozytom, Oligodendrogliom, Paragangliom

Klinische Beschwerden

Intradurale Tumoren sind mehrheitlich gutartig und wachsen langsam, sodass sich die Symptomatik zumeist schleichend entwickelt und häufig erst spät (> 2 Jahre nach Symptombeginn) die Diagnosestellung erfolgt. Eine frühere klinische Manifestation mit rasch progredienten neurologischen Defiziten weisen die äußerst seltenen malignen Entitäten auf, wie z. B. intradurale Metastasen oder höhergradige spinale Astrozytome. Eine akute neurologische Verschlechterung kann Folge einer Tumoreinblutung sein, was bei Ependymomen, Hämangioblastomen oder insbesondere Kavernomen vorkommen kann [2, 17, 18].

Das häufigste Initialsymptom extramedullärer Tumoren sind lokale oder radikulär ausstrahlende Schmerzen (80–90 %). Im weiteren Verlauf entwickeln sich meist langsam progrediente neurologische Defizite: sensible und motorische Ausfälle (30–40 %), spastisch-ataktische Gangstörungen durch Myelonkompression, seltener auch vegetative Beschwerden bei Lokalisation im Bereich der Cauda equina oder des Conus medullaris.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1b. Intradurale intramedulläre Tumoren.

Ependymome
− häufigster intramedullärer Tumor bei Erwachsenen (60 %), ca. 50 % aller ZNS-Ependymome sind spinal lokalisiert − Altersgipfel: zwischen 4. und 6. Lebensdekade − Ursprung: Ependymzellen des Zentralkanals (80 % zervikal/zervikothorakal) − meist histologisch benigne (WHO-Grad II), häufig intratumorale Zysten/Nekrosen/Hämorrhagien − MRT: meist zentromedullär lokalisiert, gut begrenzt, KM-aufnehmend − keine Infiltration umliegenden Myelongewebes
Astrozytome
− häufigster intramedullärer Tumor bei Kindern (60 %), bei Erwachsenen seltener (15 %) − männlich : weiblich = 3 : 2 − 90 % WHO-Grad I (pilozytisch) oder WHO-Grad II (fibrillär), sehr selten maligne WHO-Grad III/IV (Glioblastom), dann häufig leptomeningeale Aussaat − Altersgipfel: erste drei Lebensdekaden − MRT: meist unregelmäßig begrenzt, zystisch, unregelmäßig kontrastanreichernd, zentromedullär lokalisiert, meist zervikal/thorakal − infiltratives Wachstum, intraoperativ meist keine sichere Trennschicht zum Myelonparenchym
Hämangioblastome
− benigne, Häufigkeit 5–10 %, meist junges Erwachsenenalter − Ursprung: Gefäßzellen, bei ⅓ Assoziation mit Morbus von Hippel-Lindau − MRT: scharf begrenzter, oft zystischer, stark kontrastanreichernder, meist posterolateraler intra-/extramedullärer Tumor, häufig Hydrosyringomyelie − Angiografie: starke Vaskularisation, die Embolisation ist riskant und wird nur bei sehr ausgedehnten Befunden empfohlen
Verschiedene intramedulläre Pathologien
− Metastasen (2 % aller intramedullären Tumoren) − nichtneoplastisch: v. a. vaskuläre Malformationen − Kavernome: ca. 5 % aller intramedullären Läsionen, ♀ > ♂, Blutungsrisiko 2–5 %/Jahr, höher nach Erstblutung, deutlich gehäuft bei multiplen (familiär gehäuften) Kavernomen, assoziiert mit Mutationen der Gene CCM1, CCM2 oder CCM3

Auch bei intramedullären Tumoren überwiegen lokale Schmerzen als Erstsymptom, meist von drückendem oder brennendem Charakter mit nichtradikulärer, bilateraler Ausstrahlung und begleitenden Missempfindungen. Im Verlauf entwickeln sich gehäuft neurologische Defizite, wie Ataxie, Sensibilitätsstörungen (z. B. als Brown-Séquard-Syndrom mit ipsilateraler Parese und gestörter Lage- und Vibrationsempfindung bei kontralateral gestörter Schmerz- und Temperaturempfindung), spastische Paresen und Blasen-/Mastdarmstörungen (Pollakisurie, Restharnbildung und Überlaufblase) sowie Beeinträchtigung der Sexualfunktion. Bei Kindern äußert sich die Erkrankung anfangs gehäuft mit Koordinationsstörungen, zumeist als Gangataxie oder als Verlust von bereits erworbenen Fähigkeiten (z. B. freies Laufen, Einbeinstand) [37].

Der funktionelle Status der Patienten mit intraduralen Tumoren wird quantifiziert mithilfe der Einteilung nach McCormick (siehe Tabelle 2) [18]. Die meisten Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine oder eine geringe funktionelle Behinderung (McCormick-Grade I und II).

Essentials

- Die Symptome sind in der Regel mild aufgrund der überwiegend gutartigen Dignität der Tumoren.
- Das häufigste Symptom sind lokale oder radikuläre Schmerzen, im Verlauf können sich radikuläre oder myelopathische Defizite entwickeln.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Funktioneller Status von Patienten mit intraduralen Tumoren, Einteilung nach McCormick.

Grad	Modifizierte Einteilung nach McCormick
I	intakte Neurologie, Mobilisation unbeeinträchtigt, ggf. minimale Dysästhesie möglich
II	mildes motorisches oder sensibles Defizit, funktionelle Unabhängigkeit
III	moderates Defizit, Einschränkung der Funktionalität, unabhängig mit externer Hilfe
IV	schweres motorisches oder sensibles Defizit, Einschränkung der Funktionalität, angewiesen auf permanente externe Hilfe
V	Para- oder Tetraplegie, ggf. mit Faszikulationen

Diagnostik

Magnetresonanztomografie

Die Standarduntersuchung in der Initialdiagnostik und Verlaufskontrolle spinaler Tumoren ist die multiplanare Kernspintomografie mit Gabe paramagnetischer Kontrastmittel. Einige intradurale Tumoren (z. B. Ependymome) können disseminiert auftreten oder Abtropfmetastasen bilden. Bei entsprechender Verdachtsdiagnose sollte eine holospinale und eine zerebrale MRT durchgeführt werden, ggf. in Kombination mit einer zytologischen Liquoruntersuchung. Bei Vorliegen von beurteilungsrelevanten Artefakten (z. B. durch Spondylodese-Implantate aus Titan), von Kontraindikationen zur MRT (inkorporierte metallische Fremdkörper oder Impulsgeber/Stimulatoren, Herzschrittmacher) oder zur gezielten Beurteilung insbesondere von knöchernen Strukturen können additive Untersuchungen notwendig sein.

Computertomografie (ohne/mit Kontrastmittel), Myelografie

Die CT ermöglicht eine hervorragende Darstellung knöcherner Strukturen und ist zur Diagnostik spinaler Tumoren, die von knöchernen Strukturen ausgehen oder diese infiltrieren, eine wichtige Ergänzung zur MRT. Daneben kann die CT bei der Verdachtsdiagnose eines Meningeoms sinnvoll sein, da diese Tumoren Verkalkungen aufweisen können, was die Zugangswahl und Resektionsplanung beeinflussen kann. Vor allem das Ausmaß der tumorbedingten knöchernen Arrosion der Wirbelsäule und die evtl. daraus resultierende statische Instabilität können CT-basiert in der Regel sicherer beurteilt werden. Nach Kontrastmittelgabe ist häufig eine hinreichende Darstellung von extraduralen (z. B. Metastasen) und extramedullären Tumoren (z. B. Meningeom, Schwannom) möglich, sodass in der Regel auch bei fehlender MRT-Möglichkeit eine ausreichende Behandlungsgrundlage besteht. In Ausnahmefällen kann es erforderlich sein, die Weite des Subduralraums nach Kontrastmittelgabe (Myelografie, Post-Myelo-CT) zu beurteilen, um eine Kompression des Myelons oder der Nervenwurzeln zu detektieren.

Native Röntgenaufnahmen

Native Röntgenaufnahmen spielen bei der Diagnostik spinaler Läsionen zumeist nur noch eine Rolle zur Beurteilung einer etwaigen Instabilität und im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen nach instrumentierten Wirbelsäulenoperationen.

Angiografie/endovaskuläre Techniken

Die spinale Angiografie zeigt Art und Ausmaß der Tumorvaskularisation und kann bei präoperativem Verdacht auf das Vorliegen einer stark vaskularisierten Läsion (z. B. Filia eines Nierenzell- oder Schilddrüsenkarzinoms, Hämangioblastom) zur Operationsplanung, zur präoperativen endovaskulären Embolisation oder zum Stenting eines tumorangrenzenden Gefäßes indiziert sein.

Elektrophysiologie

Bei subtilen, klinisch nicht eindeutig fassbaren Defiziten oder zur Dokumentation des Ausgangsbefundes bei geplanter Tumorresektion unter intraoperativem elektrophysiologischem Monitoring können neurophysiologische Untersuchungen ergänzend eingesetzt werden: Dazu zählen somatosensibel oder motorisch evozierte Potenziale (SSEP, MEP), Elektromyografie (EMG) sowie Neurografie peripherer Nerven.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nuklearmedizinische Diagnostik

In einzelnen kleinen Serien und Fallberichten werden in der letzten Zeit auch die diagnostischen Möglichkeiten der PET-Untersuchung zur präoperativen histologischen Einordnung intramedullärer Tumoren beschrieben [41]. Vorteile dieser Untersuchung müssen jedoch in größeren Serien evaluiert werden.

Essentials

- MRT ± Kontrastmittel ist die diagnostische Methode der ersten Wahl. Ergänzend können CT, Katheterangiografie oder Liquorzytologie, je nach Tumorentität, sinnvoll sein.

Therapie

Operative Therapie

Indikation

Die optimale Behandlung für die meisten *intraduralen extramedullären Tumoren* ist die chirurgische Entfernung; die vollständige Resektion stellt dabei in den meisten Fällen eine kurative Therapie dar. Die Häufigkeit operationsbedingter permanenter Defizite ist insgesamt sehr gering und beträgt in erfahrenen Zentren circa 3 %; über 90 % der operierten Patienten erfahren eine signifikante Verbesserung der Symptome [21], wobei die postoperative Lebensqualität zumeist als gut eingestuft wird, in erster Linie abhängig vom Vorliegen neurologischer Defizite [40]. Dabei korreliert das klinische Ergebnis der Operation eng mit dem präoperativen Zustand, sodass Patienten mit ausgeprägten oder über Jahre bestandenen Ausfällen nur in Ausnahmefällen eine postoperative Zustandsbesserung erfahren, auch ist deren postoperative Morbidität deutlich höher, verglichen mit der von oligosymptomatischen Patienten [28].

In der Konsequenz wird bei Erstdiagnose eines extramedullären Tumors zumeist die frühzeitige Resektion empfohlen, auch wenn der betroffene Patient nur geringe Beschwerden aufweist. Ausnahmen sind z. B. alte oder multimorbide Patienten mit kleinen Zufallsbefunden, in diesen Fällen ist ein konservatives Vorgehen mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen gerechtfertigt. Komplett asymptomatische Patienten müssen auf die bei einer Tumorbeobachtung verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Dignität des Tumors, das in der Regel progrediente Wachstum und eventuelle Behandlungsalternativen hingewiesen werden. Bei Patienten mit Neurofibromatose werden bei Vorliegen multipler spinaler Nervenscheidentumoren nur symptomatische Läsionen entfernt, die sonstigen Tumoren werden regelmäßig klinisch und bildgebend kontrolliert.

Ein wichtiger Risikofaktor hinsichtlich der operativen Morbidität ist die Lokalisation des Tumors in Relation zum Myelon. So lassen sich posterior lokalisierte extramedulläre Tumoren meistens unproblematisch entfernen, anterior lokalisierte Befunde dagegen sind mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen verbunden. In einer kürzlich publizierten Serie von 96 Patienten traten schwerwiegende Komplikationen, wie ein neues neurologisches Defizit, postoperative Nachblutung und Liquorleck, in 40,6 % bei Eingriffen an anterior lokalisierten intraduralen extramedullären Tumoren auf, dagegen nur in 4,4 % bei lateralen und 0 % bei dorsalen Befunden [20].

Intramedulläre Tumoren dehnen sich häufig über mehrere Wirbelkörpersegmente aus (Stiftgliome) und sind gehäuft mit einer raumfordernden Syrinx assoziiert. Zumeist ergibt sich die OP-Indikation aus der myelopathischen Symptomatik, wie Paresen, vegetativen Störungen oder Ataxie, allerdings konnte konsistent eine klare Korrelation des postoperativen neurologischen Outcomes mit dem präoperativen Neurostatus gezeigt werden, sodass bei resektablen Tumoren in der Regel auch bei fehlender oder milder Symptomatik zur frühzeitigen Operation geraten wird [9]. In Anbetracht des bei intramedullären, im Vergleich zu intrazerebralen Kavernomen deutlich höheren spontanen Erst- und Reblutungsrisikos besteht in der Regel die Indikation zur operativen Exstirpation [2].

Intradurale Abtropfmetastasen, z. B. bei Medulloblastomen oder Ependymomen, oder solide Tumoren im Rahmen einer Meningeosis carcinomatosa stellen selten eine sinnvolle Indikation für eine operative Entfernung dar. In diesen Fällen werden in erster Linie chemotherapeutische oder strahlentherapeutische Maßnahmen eingesetzt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Vorbereitung, Lagerung, elektrophysiologisches intraoperatives Monitoring (IOM)

Vor elektiven Eingriffen sollte eine Einnahmelatenz von Thrombozytenaggregationshemmern von mindestens fünf Tagen eingehalten werden, ggf. mit Kontrolle der ex-vivo-Blutungszeit. Zur Reduktion des radikulären/medullären Ödems können für ein bis drei Tage präoperativ Steroide (Dexamethason 4–12 mg pro Tag) gegeben werden, intraoperativ erfolgt eine weitere Steroidgabe. Unmittelbar präoperativ wird die Infektionsprophylaxe mit einem Breitspektrumantibiotikum (z. B. Cefuroxim) durchgeführt, ggf. mit Wiederholung bei prolongierter OP-Dauer (über sechs Stunden).

Die weitaus meisten Tumorentfernungen erfolgen in Bauchlage und Intubationsnarkose über einen dorsalen Zugang. Wesentlich ist eine ventrale Rumpfentlastung zur Reduktion des abdominellen Drucks und nachfolgend des intraspinalen Venendrucks. Bei zervikalen Tumoren erfolgt ggf. eine Kopffixation in der Mayfield-Klemme. Aufgrund der Interferenz von Inhalationsnarkotika mit intraoperativem neurophysiologischem Monitoring (IONM) wird die Narkose meistens als propofolbasierte total-intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt; aus demselben Grund wird die Gabe von Muskelrelaxanzien lediglich auf eine kurze Applikation bei der Einleitung und Intubation beschränkt.

Obwohl IONM während der Resektion intramedullärer Tumoren ein unverzichtbares Standardmonitoring darstellt [10, 35], wird dessen Notwendigkeit bei der Resektion extramedullärer Tumoren noch diskutiert, wobei sich zunehmend der Nutzen des IONM hinsichtlich des Resektionsausmaßes und v. a. bezüglich der geringeren Rate an postoperativen neuen Defiziten zeigt [11, 14]. Das Standard-IONM beinhaltet die kortikale Ableitung der somatosensiblen (SSEP) und motorischen (MEP) Bahnen nach peripherer bzw. transkranieller elektrischer Stimulation. Insbesondere bei radikulär lokalisierten Tumoren wird die intraoperative Elektromyografie zur Überwachung der Sphinkterfunktion und beteiligter Nervenwurzeln durchgeführt.

Als stärkster Prädiktor für das Auftreten einer postoperativen neurologischen Verschlechterung gilt heutzutage die während der direkten epiduralen MEP-Ableitung erfasste Wanderwelle (D-Welle) [6], die von einer schnell leitenden Faserpopulation in der Pyramidenbahn abgeleitet wird. Beim Abfall der D-Wellenamplitude auf etwa 50 % des Ausgangswertes sollte die Resektionsstrategie geändert werden, da im Falle eines weiteren Amplitudenabfalls mit einem permanenten Defizit zu rechnen ist. Nachteilig ist, dass die D-Welle in der Regel nicht mehr unterhalb der unteren BWS ableitbar ist, zudem ist die Ableitung bei ca. einem Drittel der Fälle aufgrund von Desynchronisationsprozessen nicht möglich. Die Sensitivität der Detektion einer symptomatischen Nervenbahnläsion bei gleichzeitiger Ableitung von MEP, SSEP und der D-Welle liegt bei ca. 82 %, die Spezifität bei 95 % [11, 14, 29, 35].

Operativer Zugang und Tumorresektion

Für die Resektion der meisten *intraduralen extramedullären Tumoren* eignen sich dorsale Zugänge wie eine mono- bzw. mehrsegmentale Laminotomie/Laminektomie je nach der Tumorausdehnung im sagittalen Durchmesser. Für umschriebene Pathologien mit lokalisatorischer Seitenbetonung ist oft eine Hemilaminektomie oder interlaminäre Fensterung ausreichend. Auch minimalinvasive Zugänge sind vereinzelt für selektierte kleine Befunde beschrieben [15]. Bei großen oder verkalkten, schwer mobilisierbaren und ventral lokalisierten Prozessen in thorakalen und zervikalen Wirbelsäulenabschnitten werden anteriore oder anterolaterale Zugänge gewählt, um einen manipulativen Myelonschaden zu vermeiden. Die intraoperative transdurale Ultrasonografie erlaubt die präzise Tumorlokalisation nach Duraexposition – gerade Caudatumoren können sich gegenüber der präoperativen Bildgebung erheblich verlagern. Darüber hinaus kann dadurch das Ausmaß der Tumorresektion, insbesondere bei intramedullären Prozessen, kontrolliert werden [46].

Die Durotomie soll mit einem Abstand von einigen Millimetern über die Tumorgrenzen hinaus durchgeführt werden, um ausreichend Raum für die intraoperative Tumormanipulation und die anschließende Duranaht zu gewährleisten. Bei mittellinienfernen Tumoren kann die Durainzision entsprechend lateralisiert über dem Tumor zentriert erfolgen. Bei Sanduhrneurinomen mit Ausdehnung bis in das Neuroforamen wird eine transverse Inzision im Verlauf der entsprechenden Nervenwurzel durchgeführt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei der Operation spinaler Meningeome wird insbesondere bei ventrolateralen Befunden eine Simpson-II-Resektion durchgeführt (der Tumoransatz an der Dura wird koaguliert oder der oberflächlich infiltrierte Duralayer reseziert, wobei die Dura belassen wird). Gründe sind die technisch aufwendige und hinsichtlich einer Myelonläsion gefährliche Durarekonstruktion sowie das assoziierte erhöhte Risiko für ein postoperatives Liquorleck. Nachteilig ist die meist noch nachweisbare Tumorzellinfiltration der Dura; belegt ist eine höhere Rezidivrate der Meningeome nach Simpson-II-Resektion im Vergleich zur Totalentfernung der duralen Tumormatrix (Simpson I) [24, 44]. Zumeist ist bei der Operation von Nervenscheidentumoren der Erhalt der Nervenwurzel möglich, gegebenenfalls müssen bei einer Tumorausdehnung bis distal des Spinalganglions additive Maßnahmen (z. B. Radiochirurgie) ergriffen werden.

Größere Tumoren sollten zunächst zentral dekomprimiert und verkleinert werden, wozu sich ein Ultraschallaspirator (CUSA) eignet, um Zug- oder Druckbelastungen des Myelons zu minimieren. Anschließend können die Tumorgrenzen präpariert, vaskuläre Zuflüsse koaguliert und der Tumor entfernt werden. Lipome, Dermoide, Epidermoide oder Teratome gehen meist mit Dysraphien einher, sodass Resektionen oft mit weiteren Maßnahmen, z. B. einer Adhäsiolyse der Cauda equina oder des Myelons, verbunden sind. Die Rate an Komplettresektionen bei Meningeomen und Neurinomen liegt bei 80–95 %, bei Ependymomen bei circa 75 % [24, 27, 40].

Bei *intramedullären Tumoren* stellt die mediane Duro- und Myelotomie nach Laminektomie/Laminoplastie den dominierenden Zugang dar, es sei denn, der Tumor erreicht die Pia, dann wird exzentrisch an dieser Stelle vorgegangen. Vor Eröffnung der Dura erfolgt die Kontrolle mittels Ultraschall zur Darstellung von Lokalisation und Grenzen des Tumors. Nach Eröffnung der Pia mater wird zwischen den Hintersträngen das Mark eröffnet, die weitere Präparation geschieht stumpf mit Mikrodissektoren. Ausnahmen bilden exophytisch wachsende Tumoren, bei denen die Präparation eng entlang der Tumorgrenzen in die Tiefe erfolgt. Die weitere Präparation richtet sich nach dem Abgrenzungsgrad des Tumors gegen das umgebende Parenchym und eventuellen Änderungen des Signals des elektrophysiologischen Monitorings: Bei infiltrativ wachsenden Prozessen, z. B. Astrozytomen, ist keine klare Tumor/Myelon-Grenze zu erwarten und die Operation dient häufig nur der zentralen Dekompression, Gewinnung histologischer Proben und eventuellen Entlastung einer intramedullären Syrinx. Bei soliden, abgegrenzten Tumoren, z. B. Ependymomen, werden die Tumorgrenzen nach zentraler Aushöhlung des Tumors, z. B. mittels Mikro-CUSA, nach Koagulation und Durchtrennung tumorversorgender Gefäße dargestellt und der Prozess nach Möglichkeit *in toto* entfernt.

Wesentliches Ziel der Operation ist die weitgehende Funktionserhaltung. Dies bedeutet vor allem bei intramedullären Tumoren, dass abhängig von Tumorausdehnung, elektrophysiologischem Signal und präoperativen neurologischen Defiziten nicht in jedem Fall eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden kann. Abschließend erfolgt nach Adaptation der Pia mater die wasserdichte Duranaht. Bei fortbestehender intramedullärer Raumforderung sind eine Duraerweiterungsplastik und dorsale ossäre Dekompression zu erwägen.

Während bei Ependymomen gute Erfolgsraten hinsichtlich einer vollständigen Tumorentfernung berichtet werden (> 80 %) [9, 10, 35], können Astrozytome aufgrund des infiltrativen Wachstums seltener komplett entfernt werden, wobei die Literaturangaben diesbezüglich stark variieren (15–70 %) [9, 11, 29]. Das funktionelle postoperative klinische Ergebnis hängt wesentlich vom präoperativen neurologischen Status und der Tumorausdehnung ab: Während bei 30–50 % aller Patienten mit einer temporären neurologischen Verschlechterung gerechnet werden muss, liegt die operationsbedingte permanente neurologische Morbiditätsrate bei präoperativ gehfähigen Patienten bei circa 8 %, Patienten mit ausgeprägter Myelopathie erfahren jedoch in circa 30 % der Fälle eine weitere Verschlechterung [3, 5, 9].

Stabilität

Bei der Wahl des ossären Zuganges muss das Risiko für die Entwicklung einer sekundären Instabilität und Deformität der Wirbelsäule berücksichtigt werden, welches nach mehrsegmentaler Laminektomie und v. a. bei Kindern deutlich erhöht ist. Oft wird in diesen Fällen eine Laminoplastik mit Wiedereinsetzen und Fixation des temporär entfernten Wirbelbogens zur Vermeidung einer Deformität empfohlen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Allerdings wurden im Rahmen klinischer Untersuchungen bislang keine eindeutigen Vorteile dieses Verfahrens hinsichtlich des Erhalts des spinalen Alignments belegt. Eine zuletzt publizierte, größere retrospektive Serie zeigte lediglich eine signifikante Reduktion der postoperativen Liquorfisteln und Verkürzung des stationären Aufenthaltes nach Laminoplastik im Vergleich zur Laminektomie [19]. In Fällen von mehrsegmentalen Laminektomien kann eine zusätzliche Stabilisierung mittels Fixateur interne erwogen werden, jedoch kann dadurch die Beurteilbarkeit der MRT-basierten Verlaufskontrolle durch metallbedingte Artefakte beeinträchtigt sein.

Essentials

- Die mikrochirurgische Resektion ist der Goldstandard in der Therapie intraduraler extramedullärer Tumoren. Eine komplette Entfernung ist in ca. 90 % der Fälle möglich. Das Ausmaß der Resektion wird im Wesentlichen bestimmt durch die anatomische Lage des Tumors, das IONM und die histologische Diagnose. Das Risiko für eine postoperative neurologische Verschlechterung liegt bei < 5 %; über 90 % der Patienten erfahren eine deutliche Besserung der Symptome. Anteriore Lokalisation des Tumors sowie ausgeprägte präoperative neurologische Defizite sind ungünstige prognostische Faktoren für die perioperative Morbidität.
- Die Therapie der Wahl von intramedullären Tumoren und Kavernomen ist ebenfalls die chirurgische Resektion, wobei die vollständige Entfernung bei Ependymomen, Hämangioblastomen und Kavernomen zumeist möglich ist, die Operation von Astrozytomen dient meist der Diagnosesicherung und Dekompression. Eine vorübergehende neurologische Verschlechterung ist aufgrund der Rückenmarksmanipulation häufig zu beobachten, permanente neurologische Ausfälle sind die Ausnahme.
- Die Prognose hängt in erster Linie vom Schweregrad der präoperativen Ausfälle und der histologischen Diagnose ab.

Nachsorge und Prognose

Bei der weit überwiegenden Mehrheit der intraduralen extramedullären Tumoren handelt es sich um gutartige Befunde entsprechend der WHO-Klassifikation. Allerdings erleiden ca. 10 % der an Meningeomen oder Nervenscheidentumoren operierten Patienten ein Tumorrezidiv. Eine der wichtigsten Prognosedeterminanten bei Meningeomen ist das Ausmaß der Resektion: Mehr als 30 % der Patienten mit Simpson-Grad-III/IV-Resektion eines spinalen Meningeoms haben innerhalb der ersten 5 Jahre ein Tumorrezidiv. Die Rezidivrate bei Patienten mit Grad-I/II-Resektion liegt bei 9,7 %, allerdings entwickeln ca. 30 % der Patienten mit Simpson Grad-II-Resektion ein Rezidiv nach durchschnittlich 12 Jahren [24].

Eine sekundäre Malignisierung zum Neurofibrosarkom ist bei benignen spinalen Nervenscheidentumoren extrem selten, dennoch in ca. 3 % möglich. Mehr als die Hälfte dieser Fälle tritt bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 auf. Primäre intradurale maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) – hochmaligne sarkomatöse Tumoren ausgehend von den Schwann-Zellen – kommen gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 vor, dabei liegt das lebenslange Risiko bei 10 %. Die Prognose dieser Entitäten ist im Vergleich zu benignen Nervenscheidentumoren schlecht: Die 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei jeweils 48 %, 32 % und 21 %; nur 30 % der Patienten mit hochgradigen MPNST überleben das erste Jahr nach der Erstdiagnose [47].

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) nach chirurgischer Resektion eines spinalen Ependymoms liegt im Durchschnitt bei 83 Monaten, das 5-Jahres-PFS bei 70–89 %, das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei > 88 %. In Abhängigkeit vom WHO-Grad ergeben sich weitere Unterschiede: Das PFS für Grad-I/II-Ependymome beträgt ca. 15 Jahre, jedoch nur 3,7 Jahre für Grad III. Die Tumorkomplettresektion ist ein wichtiger, günstiger Prognosefaktor [39]. Eine schlechtere Prognose als oft vermutet haben mutmaßlich gutartige, überwiegend extramedullär im Bereich des Filum terminale lokalisierte myxopapilläre Ependymome. Gründe dafür sind die höheren Raten einer postoperativen Verschlechterung, seltenere Komplettresektionen und ein damit einhergehendes höheres Risiko für Lokalrezidive [5, 34, 38, 39, 47].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Aufgrund der Gefahr der Rezidivbildung sollen Patienten mit intraduralen Tumoren lebenslang kontrolliert werden. Die erste Wiedervorstellung erfolgt bei unauffälligem klinischen Verlauf drei Monate postoperativ. Zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine erste postoperative MRT durchgeführt werden, als Ausgangsbefund für die weitere radiografische Verlaufsbeurteilung. In den ersten 5 Jahren werden weitere Nachuntersuchungen bei gutartigen Entitäten jährlich veranlasst (Cave: bei Simpson ≥ II-resezierten Meningeomen, MiB-Index > 2 %, Ki-67-Index > 5 % ggf. längere Dauer der jährlichen Kontrollen), danach, bei regelrechten Verläufen, werden die Abstände auf 2, später auf 5 Jahre verlängert [24, 36].

Höhergradige intramedulläre Gliome werden, ähnlich wie die entsprechenden intrakraniellen Befunde, alle 3 bzw. 6 Monate je nach WHO-Grad kontrolliert. Circa 7 % aller Patienten mit spinalen Ependymomen zeigen eine holospinale Dissemination im Verlauf der Erkrankung [45].

Essentials

- Die Prognose intraduraler Tumoren ist in der Regel sehr günstig, die Rezidivrate ist insgesamt gering, hängt aber stark von der histologischen Entität sowie von dem Resektionsausmaß ab.
- Klinische und MRT-Kontrollen sind lebenslang obligat.

Strahlentherapie

Konventionelle Strahlentherapie

Meningeome und Schwannome des Spinalkanals werden in der Regel komplett reseziert, sodass eine postoperative Strahlentherapie nur in den seltenen Fällen einer malignen Histologie oder von nichtresektablen Resttumoren/Rezidiven indiziert ist. Intra- oder extramedulläre Ependymome werden nach inkompletter Resektion strahlentherapeutisch behandelt, wenn keine weitere Resektionsoption besteht. Nach inkompletter Entfernung von Ependymomen der WHO-Grade I und II ist eine „wait and see"-Strategie vertretbar, insbesondere bei Kindern oder evtl. möglicher erneuter Operation. Die Gesamtdosis beträgt 50–54 Gy in konventioneller Fraktionierung. Das Bestrahlungsvolumen beinhaltet einen kranio-kaudalen Sicherheitsabstand von jeweils 2 cm. Bei positiver Liquorzytologie ist eine komplette Bestrahlung der Neuroachse mit 36 Gy á 1,8 Gy mit Dosisboost im Primärtumorbereich bis zu einer Gesamtdosis von 50–54 Gy indiziert. Bei anaplastischen Ependymomen wird aufgrund der Neigung zur Liquoraussaat auch ohne Nachweis von malignen Zellen im Liquor von manchen Zentren eine Bestrahlung der Neuroachse empfohlen. Aufgrund des Auftretens intraspinaler Rezidive auch nach Strahlentherapie der Neuroachse und in Anbetracht der Nebenwirkungen dieser Behandlung wird dies in der Literatur kontrovers diskutiert. Die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Ependymom liegt nach inkompletter Tumorresektion und Strahlentherapie zwischen 50 % (bei diffusem Befall) und 93 % (bei umschriebenem Befall).

Im Rahmen der Strahlentherapie von Astrozytomen und Glioblastomen des Spinalkanals wird die Tumorregion auf der Basis der MRT mit je 2 cm Sicherheitsabstand nach kranial und kaudal behandelt. Die Gesamtdosis ist aufgrund der limitierten Rückenmarkstoleranz auf 50–54 Gy begrenzt. Bei inkomplett resezierten niedermalignen Astrozytome leben ca. 90 % der Patienten zehn Jahre nach der Strahlentherapie, bei WHO-Grad-III- und -IV-Gliomen beträgt die Rezidivrate nahezu 100 %, die Prognose der Patienten ist vergleichbar der von Betroffenen mit intrazerebraler Tumorlokalisation. Bei einer Reihe anderer gutartiger Veränderungen, wie Gefäßmissbildungen, Lipomen, Hämangiomen, Teratomen oder Dermoidzysten, ist der Stellenwert der Strahlentherapie unklar. Die Strahlentherapie der gesamten Neuroachse wird nach einem standardisierten Verfahren mit mehreren dorsalen Stehfeldern sowie seitlichen Gegenfeldern im Kopfbereich durchgeführt.

Die bedrohlichste Nebenwirkung der Strahlentherapie ist die postradiogene Myelopathie. Eine transiente Myelopathie tritt typischerweise zwei bis sechs Monate nach Bestrahlung auf. Das klassische Zeichen ist das Lhermitte-Syndrom, welches keiner Therapie bedarf und sich nach einigen Wochen spontan zurückbildet. Eine chronische, progressive oder verzögerte Myelopathie kann sich Monate bis Jahre nach einer Strahlentherapie manifestieren. Die Inzidenzmaxima liegen bei 13 Monaten und 29 Monaten. Die Myelopathie ist charakterisiert durch eine fortschreitende motorische Schwäche, Parästhesie und Verlust des Schmerz- oder Temperatur-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

empfindens mit schlechter Rückbildungschance. Differenzialdiagnostisch kommt ein Tumorprogress infrage, dieser sollte mittels Bildgebung ausgeschlossen werden, wobei die Differenzierung zwischen Bestrahlungsfolgen (Ödem, Nekrose, Demyelinisierung) und Tumorprogress im Einzelfall schwierig sein kann.

Die therapeutischen Möglichkeiten einer strahleninduzierten Myelopathie sind begrenzt. Es wird die Gabe von 10 mg Dexamethason i. v. pro Tag mit anschließender Reduktion bis zur Erhaltungsdosis empfohlen.

Ob im Falle eines Rezidivs eine Zweitbestrahlung mit Überlappung im vorbehandelten Abschnitt des Myelons sinnvoll und möglich ist, sollte vom behandelnden Strahlentherapeuten entschieden werden. Zur Risikoeinschätzung der zu erwartenden Nebenwirkungen kann z. B. der von *Nieder* et al. publizierte Score verwendet werden [25].

Spinale Radiochirurgie

Die Radiochirurgie (Linearbeschleuniger, CyberKnife) ist ein strahlentherapeutisches Verfahren, welches sich inzwischen insbesondere bei der Behandlung intrakranieller Tumoren etabliert hat (Hirnmetastasen, Akustikusneurinome, Schädelbasismeningeome). Der jüngste Fortschritt – die rahmenlose Radiochirurgie (z. B. CyberKnife) – ermöglicht auch Behandlungen außerhalb des Gehirns (z. B. der Wirbelsäule) mit einer Systemgenauigkeit, die der rahmenbasierten Radiochirurgie entspricht.

Für Wirbelsäulentumoren wird keine Maske oder Vakuumlagerungshilfe benötigt. Die Patientenreferenzierung wird im Falle der Wirbelsäulenbehandlung über knöcherne Landmarken (Schädelbasis, Nebenhöhlen, Wirbelkörper) durchgeführt [22]. Für jede Behandlung wird eine CT und gegebenenfalls MRT angefertigt. Entsprechend der individuellen Krankheitskonstellation kann diese Untersuchung unmittelbar vor oder schon Tage vor der eigentlichen Behandlung durchgeführt werden. Die Behandlungsplanung ist auf eine inverse Dosisplanung ausgelegt, wobei die Dosis im Zielvolumen über die Toleranzdosis der benachbarten Risikostrukturen definiert wird. Die Behandlung erfolgt ambulant am wachen, mit Videokameras überwachten Patienten und dauert ein bis drei Stunden, abhängig von Zahl, Größe und geometrischer Form der zu behandelnden Zielstrukturen. Während der Behandlung fährt im Falle der CyberKnife-Anwendung der Roboter etwa 100–150 definierte Knotenpunkte an, die homogen um das Zielgebiet verteilt sind und als virtueller Helm um den Patienten verstanden werden können. Von jedem dieser Knotenpunkte aus kann der Strahl in jede Richtung innerhalb des Behandlungsvolumens gerichtet werden (non-isozentrische Bestrahlung).

Neben den Studien zur Systemgenauigkeit liegen derzeit die größten Behandlungserfahrungen bei spinalen Metastasen unterschiedlicher Primärorgane vor [13, 42]. Hierbei hat sich die Radiochirurgie als sicheres und zuverlässiges Verfahren herausgestellt, mit dem vor allem der metastasenassoziierte Schmerz effektiv behandelt werden kann [42]. Bei spinalen Tumoren anderer Histologie (MPNST, benigne Tumoren) liegen bisher nur relativ kleine Serien vor, die aber insbesondere bei Tumorresten bzw. Rezidiven nach chirurgischer Therapie gute Ergebnisse zeigen [7, 16, 30]. Mehrere Arbeiten haben sich mit der Strahlentoleranz des Myelons bei hohen Einzeldosen beschäftig. Es zeigte sich, dass Dosen bis zu 10 Gy auf 1 cm^3 als sicher anzusehen sind, auch wenn für eine abschließende Beurteilung noch weitere Untersuchungen erforderlich sind [31, 33]. Eine interessante therapeutische Option ergibt sich für die spinale Radiochirurgie auch bei bereits konventionell vorbestrahlten Wirbelkörpermetastasen. Hier kann in Rezidivsituationen trotz der Vorbelastung nochmals radiochirurgisch effektiv und risikoarm behandelt werden [26, 32].

Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann bei malignen spinalen Tumoren diskutiert werden, wobei in diesen wenigen Fällen in erster Linie die Strahlentherapie zur Anwendung kommt. Bei spinalen Astrozytomen kann das für zerebrale Astrozytome etablierte Vorgehen übertragen werden, wobei die Studienlage insgesamt sehr limitiert und die Ansprechraten niedrig sind. In der Rezidivsituation kommen bei Ependymomen nach Ausschöpfen aller operativen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten Vincristin, Etoposid oder platinhaltige Substanzen (z. B. Cisplatin) infrage. Eine Sonderstellung nimmt die Chemotherapie bei der Behandlung von Kindern ein (siehe Kapitel „ZNS-Tumoren im Kindesalter“). Auch Erwachsene mit typischen kindlichen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumoren (z. B. Abtropfmetastasen bei Medulloblastom, Ependymom) werden analog den meist in Studienprotokollen festgelegten Schemata für Kinder behandelt.

Nachsorge

Bei Vorliegen von Defiziten nach Abschluss der stationären Behandlung ist eine gezielte, ggf. stationäre neurologische Rehabilitation indiziert, ebenso wie die Anbindung an die Tumorsprechstunde der primär behandelnden Fachabteilung (z. B. Neurochirurgie), wo bei regelrechtem klinischen Verlauf die erste poststationäre Wiedervorstellung nach drei Monaten stattfindet. Bei postoperativ persistierenden oder neuen Kopfschmerzen nach Exstirpation eines intraduralen Tumors muss an die Möglichkeit eines subduralen Hygroms/Hämatoms (durch Liquorverlust) oder eines Hydrocephalus malresorptivus (durch hohen Proteingehalt im Liquor bei manchen Tumoren) gedacht und gegebenenfalls eine entsprechende Schädelbildgebung veranlasst werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl intradurale Tumoren nur einen geringen Anteil der Tumoren des Nervensystems ausmachen, können diese in Anbetracht der stark limitierten intraspinalen Platzverhältnisse und der hohen funktionellen Dichte von Myelon und Nervenwurzeln neben Schmerzen auch bei geringer Tumorgröße erhebliche neurologische Defizite verursachen. Es überwiegen extramedulläre und gutartige Tumoren, sodass die mikrochirurgische Operation mit intraoperativem elektrophysiologischem Monitoring in der Regel eine sichere und dauerhafte Therapie ermöglicht. Wesentliche Outcome-Prädiktoren sind der präoperative klinische Status, die Tumorgraduierung und das Resektionsausmaß. Radiotherapie und Chemotherapie kommen nur in Ausnahmefällen bei nichtoperablen Rest- und Rezidivtumoren oder bei malignen oder disseminierten Tumoren zum Einsatz.

Erwachsene und Kinder mit spinalen WHO-Grad-II-Ependymomen zeigten postoperativ einen günstigeren Verlauf als solche mit myxopapillären WHO-Grad-I-Ependymomen [38, 39]. Aktuelle Studien ergaben eine Reihe chromosomaler und genetischer Tumoralterationen als potenzielle verlaufsbestimmende Tumormerkmale [23, 45], sodass möglicherweise eine Modifikation der WHO-Graduierung auf Basis von molekularbiologischen Faktoren zu erwarten ist.

Die Protonenbestrahlung bei Patienten mit spinalen Ependymomen ergab eine mit der konventionellen Bestrahlung vergleichbare Kontrollrate, verbunden mit einer deutlich reduzierten strahlenassoziierten Toxizität. Diese Konstellation könnte insbesondere bei Kindern Vorteile erbringen [1].

Eine Verbesserung der intraoperativen Überwachung mit dem Ziel der Reduktion der zugangsbedingten Morbidität bei intramedullären Tumoren ist möglicherweise durch eine Weiterentwicklung elektrophysiologischer Methoden zu erwarten. Es existieren vielversprechende Daten zum „dorsal column mapping“ zur Identifikation der exakten Rückenmarksmittellinie zwischen den Hinterstrangbahnen [21], daneben auch zur intraoperativen Direktmikrostimulation und damit zur lokalisatorischen Identifikation motorischer Bahnen [12].

Literatur

1 Amsbaugh MJ, Grosshans DR, McAleer MF et al (2012) Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. Int J Rad Oncol Biol Phys 83(5): 1419–1424

2 Badhiwala JH, Farrokhyar F, Alhazzani W et al (2014) Surgical outcomes and natural history of intramedullary spinal cord cavernous malformations: a single-center series and meta-analysis of individual patient data: Clinic article. J Neurosurg Spine 21(4): 662–676

3 Bostrom A, von Lehe M, Hartmann W et al (2011) Surgery for spinal cord ependymomas: outcome and prognostic factors. Neurosurgery 68(2): 302–308

4 Brotchi J, Fischer G (1998) Spinal cord ependymomas. Neurosurg Focus 4(5): e2

5 Chang UK, Choe WJ, Chung SK et al (2002) Surgical outcome and prognostic factors of spinal intramedullary ependymomas in adults. J Neurooncol 57(2): 133–139

6 Costa P, Peretta P, Faccani G (2013) Relevance of intraoperative D wave in spine and spinal cord surgeries. Europ Spine J 22(4): 840–848

7 Dodd RL, Ryu MR, Kamnerdsupaphon P et al (2006) CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. Neurosurgery 58(4): 674–685

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

8 Duong LM, McCarthy BJ, McLendon RE et al (2012) Descriptive epidemiology of malignant and nonmalignant primary spinal cord, spinal meninges, and cauda equina tumors, United States, 2004–2007. Cancer 118(17): 4220–4227

9 Eroes CA, Zausinger S, Kreth FW et al (2010) Intramedullary low grade astrocytoma and ependymoma. Surgical results and predicting factors for clinical outcome. Acta Neurochir 152(4): 611–618

10 Forster MT, Marquardt G, Seifert V et al (2012) Spinal cord tumor surgery-importance of continuous intraoperative neurophysiological monitoring after tumor resection. Spine 7(16): E1001–1008

11 Ghadirpour R, Nasi D, Iaccarino C et al (2015) Intraoperative neurophysiological monitoring for intradural extramedullary tumors: why not? Clin Neurology Neurosurg 130: 140–149

12 Gandhi R, Curtis CM, Cohen-Gadol AA (2015) High-resolution direct microstimulation mapping of spinal cord motor pathways during resection of an intramedullary tumor. J Neurosurg Spine 22(2): 205–210

13 Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC et al (2009) Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. Neurosurgery 64(2 Suppl): A67–A72

14 Korn A, Halevi D, Lidar Z et al (2015) Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of intradural extramedullary spinal cord tumors: experience with 100 cases. Acta Neurochir 157(5): 819–830

15 Lu DC, Chou D, Mummaneni PV (2011) A comparison of mini-open and open approaches for resection of thoracolumbar intradural spinal tumors. J Neurosurg Spine 14(6): 758–764

16 Marchetti M, De Martin E, Milanesi I et al (2013) Intradural extramedullary benign spinal lesions radiosurgery. Medium- to long-term results from a single institution experience. Acta Neurochir 155(7): 1215–1222

17 McCormick PC, Post KD, Stein BM (1990) Intradural extramedullary tumors in adults. Neurosurg Clin North America 1(3): 591–608

18 McCormick PC, Torres R, Post KD et al (1990) Intramedullary ependymoma of the spinal cord. J Neurosurg 72(4): 523–532

19 McGirt MJ, Garces-Ambrossi GL, Parker SL et al (2010) Short-term progressive spinal deformity following laminoplasty versus laminectomy for resection of intradural spinal tumors: analysis of 238 patients. Neurosurgery 66(5): 1005–1012

20 Mehta AI, Adogwa O, Karikari IO et al (2013) Anatomical location dictating major surgical complications for intradural extramedullary spinal tumors: a 10-year single-institutional experience. J Neurosurg Spine 19(6): 701–707

21 Mehta AI, Mohrhaus CA, Husain AM et al (2012) Dorsal column mapping for intramedullary spinal cord tumor resection decreases dorsal column dysfunction. J Spinal Disord Tech 25(4): 205–209

22 Muacevic A, Staehler M, Drexler C et al (2006) Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery. J Neurosurg Spine 5(4): 303–312

23 Nagasawa DT, Trang A, Choy W et al (2013) Genetic expression profiles of adult and pediatric ependymomas: molecular pathways, prognostic indicators, and therapeutic targets. Clin Neurol Neurosurg 115(4): 388–399

24 Nakamura M, Tsuji O, Fujiyoshi K et al (2012) Long-term surgical outcomes of spinal meningiomas. Spine 37(10): E617–623

25 Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH et al (2006) Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(5): 1446–1449

26 Nikolajek K, Kufeld M, Muacevic A et al (2011) Spinal radiosurgery-efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. Radiat Oncol 6: 173

27 Oh MC, Kim JM, Kaur G et al (2013) Prognosis by tumor location in adults with spinal ependymomas. J Neurosurg Spine 18(3): 226–235

28 Parsa AT, Lee J, Parney IF et al (2004) Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. J Neuro-Oncol 69(1–3): 291–318

29 Rajshekhar V, Velayutham P, Joseph M et al (2011) Factors predicting the feasibility of monitoring lower-limb muscle motor evoked potentials in patients undergoing excision of spinal cord tumors. J Neurosurg Spine 14(6): 748–753

30 Sachdev S, Dodd RL, Chang SD et al (2011) Stereotactic radiosurgery yields long-term control for benign intradural, extramedullary spinal tumors. Neurosurgery 69(3): 533–539

31 Sahgal A, Ma L, Gibbs I et al (2010) Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(2): 548–553

32 Sahgal A, Ma L, Weinberg V et al (2012) Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1): 107–116

33 Sahgal A, Weinberg V, Ma L et al (2013) Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(2): 341–347

34 Sakai Y, Matsuyama Y, Katayama Y et al (2009) Spinal myxopapillary ependymoma: neurological deterioration in patients treated with surgery. Spine 34(15): 1619–1624

35 Sala F, Bricolo A, Faccioli F et al (2007) Surgery for intramedullary spinal cord tumors: the role of intraoperative (neurophysiological) monitoring. Europ Spine J 16 Suppl 2: S130–139

36 Sohn S, Chung CK, Park SH et al (2013) The fate of spinal schwannomas following subtotal resection: a retrospective multicenter study by the Korea spinal oncology research group. J Neurooncol 114(3): 345–351

37 Spacca B, Giordano F, Donati P et al (2015) Spinal tumors in children: long-term retrospective evaluation of a series of 134 cases treated in a single unit of pediatric neurosurgery. Spine J 15(9): 1949–1955

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

38 Stephen JH, Sievert AJ, Madsen PJ et al (2012) Spinal cord ependymomas and myxopapillary ependymomas in the first 2 decades of life: a clinicopathological and immunohistochemical characterization of 19 cases. J Neurosurg Pediatrics 9(6): 646–653
39 Tarapore PE, Modera P, Naujokas A et al (2013) Pathology of spinal ependymomas: an institutional experience over 25 years in 134 patients. Neurosurgery 73(2): 247–255
40 Tarantino R, Donnarumma P, Nigro L et al (2014) Surgery of intradural extramedullary tumors: retrospective analysis of 107 cases. Neurosurgery 75(5): 509–514
41 Tomura N, Ito Y, Matsuoka H et al (2013) PET findings of intramedullary tumors of the spinal cord using [18F] FDG and [11C] methionine. AJNR 34(6): 1278–1283
42 Wowra B, Zausinger S, Drexler C et al (2008) CyberKnife radiosurgery for malignant spinal tumors: characterization of well-suited patients. Spine 33(26): 2929–2934
43 Wiedemayer H, Fauser B, Sandalcioglu IE et al (2002) The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases. J Neurosurg 96(2): 255–262
44 Yamamuro K, Seichi A, Kimura A et al (2012) Histological investigation of resected dura mater attached to spinal meningioma. Spine 37(22): E1398–1401
45 Yang I, Nagasawa DT, Kim W et al (2012) Chromosomal anomalies and prognostic markers for intracranial and spinal ependymomas. J Clin Neurosci 19(6): 779–785
46 Zhou H, Miller D, Schulte DM et al (2011) Intraoperative ultrasound assistance in treatment of intradural spinal tumours. Clin Neurol Neurosurg 113(7): 531–537
47 Zhu B, Liu X, Liu Z et al (2012) Malignant peripheral nerve sheath tumours of the spine: clinical manifestations, classification, treatment, and prognostic factors. Europ Spine J 21(5): 897–904

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Primäre und sekundäre Tumoren der Wirbelsäule

F. Ringel, N. Buchmann, G. Habl, S. Zausinger

Abstrakt

Unter Wirbelsäulentumoren versteht man die aus dem Knochen kommenden extraduralen Tumoren der Wirbelsäule. Davon abzugrenzen sind die intraduralen spinalen Tumoren. Den größten Anteil der Wirbelsäulentumoren machen sekundäre Tumoren, d. h. spinale Metastasen, aus, die einer kleinen, heterogenen Gruppe von primären Wirbelsäulentumoren gegenüberstehen. Das Kapitel gibt einen Überblick über die einzelnen Tumorerkrankungen, deren Diagnostik und Behandlungsmodalitäten.

Epidemiologie

Spinale Tumoren sind mit einer Inzidenz von 1–2/100 000 Einwohnern seltene Entitäten. Hierbei stellen spinale Metastasen, also sekundäre Wirbelsäulentumoren, mit ca. 50 % den weitaus größten Anteil dar. Von den extraduralen spinalen Tumoren machen Wirbelsäulenmetastasen 90 % aus. Vermutlich entwickeln bis zu 70 % aller Karzinompatienten im Laufe ihrer Erkrankung spinale Metastasen, klinisch relevant werden sie bei 10–30 % aller Tumorerkrankungen. Dabei nimmt die Inzidenz von Wirbelsäulenmetastasen deutlich zu, bedingt durch eine Zunahme der Primärtumorerkrankungen, bessere Tumortherapien, verbesserte bildgebende Diagnostik und routinemäßige Staginguntersuchungen.

Primäre Knochentumoren der Wirbelsäule dagegen sind eine Rarität und machen nur ca. 10 % der extraduralen spinalen Tumoren aus. Insgesamt nur 0,2 % aller neu diagnostizierten Tumoren entstammen primär dem Knochen und hiervon sind wiederum nur 5 % in der Wirbelsäule lokalisiert. Erwachsene zeigen hierbei zumeist maligne (80 %), Kinder eher benigne Läsionen (60 %).

Essentials

- Spinale Metastasen sind mit Abstand die häufigsten Wirbelsäulentumoren.

Klinische Beschwerden

Häufigstes Symptom von Wirbelsäulentumoren sind Schmerzen. Sie können sich lokal äußern als Stauchungs- oder Kompressionsschmerzen bei Belastung, aber auch in Ruhe. Diese werden in den meisten Fällen durch die verminderte Stabilität des tumorbefallenen Knochens verursacht, können aber auch durch eine epidurale Raumforderung mit Irritation des hinteren Längsbandes bzw. der Dura bedingt sein.

Bei epiduralem Tumorwachstum und dadurch bedingter Kompression von Nervenwurzeln oder Myelon können ebenfalls Schmerzen und eine neurologische Symptomatik auftreten. Bei Nervenwurzelkompressionen entstehen in erster Linie ein radikulärer Schmerz entsprechend des Versorgungsgebietes der betroffenen Nervenwurzel und ggf. neurologische Defizite im Sinne von Sensibilitätsstörungen oder Paresen. Bei Tumoren mit Rückenmarkskompression kommt es häufig als erstes neurologisches Defizit zu einer spinalen Ataxie, bei weiterem Progress zu einem fortschreitenden Querschnittssyndrom. Auch bei klinisch milder Symptomatik kann bereits eine hochgradige Kompression nervaler Strukturen vorliegen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Plötzliche Verschlechterungen mit kurzfristiger Entwicklung höhergradiger Paresen oder einer Querschnittssymptomatik werden oft durch pathologische Frakturen der befallenen Wirbelkörper oder Dekompensation einer tumorbedingten Stenose des Spinalkanals verursacht. Auch vaskuläre Ereignisse können für eine akute Verschlechterung ursächlich sein.

Essentials

- Führendes Symptom sind lokale oder radikuläre Schmerzen, bei zunehmender Kompression neurologische Defizite.
- Der Beginn kann schleichend oder plötzlich sein.

Diagnostik

Die Diagnostik von Wirbelsäulentumoren beruht in erster Linie auf einer ausführlichen, gegebenenfalls multimodalen Bildgebung. Erster Schritt ist jedoch selbstverständlich eine genaue Anamneseerhebung und klinische, insbesondere neurologische Untersuchung.

Radiologische Diagnostik

Grundsätzlich ist in der Diagnostik spinaler Tumoren ein multimodales Vorgehen sinnvoll.

MRT: Die Magnetresonanztomografie stellt den Goldstandard der Diagnostik spinaler Tumoren dar. Hierbei ist die Anfertigung multiplanarer Rekonstruktionen mit Gabe eines Kontrastmittels zu fordern. Diese Modalität stellt die Weichteile und insbesondere den Inhalt des Spinalkanals gut dar, Tumorausdehnung und Kompression nervaler Strukturen sind hier ideal beurteilbar. Die Schwäche der MRT liegt in der Artefaktbildung durch metallische Implantate (z. B. durch Wirbelsäulenimplantate). Bei bildgebender Diagnose eines Tumors in einem Abschnitt der Wirbelsäule sollte immer eine holospinale Ergänzung der MR-Bildgebung erfolgen, um weitere Tumormanifestationen zu diagnostizieren bzw. auszuschließen.

CT: Die Computertomografie gehört zur Aufarbeitung spinaler Tumoren ergänzend zur MRT zu den Standarduntersuchungen. Die exzellente Darstellung der knöchernen Strukturen macht diese Modalität unverzichtbar, insbesondere zur Darstellung knöcherner Destruktionen. Hierdurch ist die Einschätzung einer etwaigen Instabilität und damit einer operativen Stabilisierungsindikation möglich. Durch intrathekale Kontrastmittelgabe (Myelografie mit Post-Myelo-CT) können die intraduralen Platzverhältnisse bzw. der Spinalkanal gut dargestellt werden. Dies ist im Falle von Kontraindikationen für eine MRT eine sinnvolle Alternative.

Röntgen: Native Röntgenaufnahmen sind als Funktionsaufnahmen zur Beurteilung einer etwaigen Instabilität sinnvoll. Daneben zeigen native WS-Gesamtröntgenaufnahmen die Stellung der WS sagittal und koronar und können damit in der Diagnostik und Quantifizierung von Deformitäten hilfreich sein.

Angiografie: Die Angiografie kann genauen Aufschluss über das Vaskularisationsmuster oder die Lagebeziehung eines Tumors zu größeren Blutgefäßen bringen. Da einige Tumoren typischerweise eine sehr starke Vaskularisation zeigen, ist bei entsprechendem Verdacht eine präoperative Angiografie, gegebenenfalls mit Tumorembolisation, sinnvoll.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Szintigrafie und Positronenemissionstomografie dienen zur Detektion fokaler tumorbedingter Stoffwechselsteigerungen und damit zum Staging bei Verdacht auf spinale Metastasen.

Tumorbiopsie

Bei Unklarheit über die vorliegende Entität und der Möglichkeit einer nichtoperativen Behandlung des Tumors kann eine perkutane Probeentnahme CT- oder röntgengesteuert erfolgen. Dies ist bei spinalen Metastasen nur in Einzelfällen notwendig, da die Tumorentität zumeist durch eine entsprechende Vorgeschichte bekannt ist oder die Notwendigkeit einer operativen Versorgung unabhängig von der vorliegenden Entität besteht. Bei Verdacht auf einen primären Wirbelsäulentumor sollte vor einer Therapie eine perkutane Biopsie erfolgen. Dabei muss darauf geachtet werden, die Biopsie mit einem Trokarsystem durchzuführen, um eine Absiedelung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

von Tumorzellen zu vermeiden. Erst nach histologischer Diagnosestellung sollte bei Primärtumoren die weitere Therapie geplant werden.

Elektrophysiologie

Die elektrophysiologische Diagnostik spielt im Zusammenhang mit spinalen extraduralen Tumoren eine untergeordnete Rolle. Sinnvoll kann diese zur Eingrenzung radikulärer Symptome sein oder beispielsweise zur Abgrenzung der tumorbedingten Symptomatik von einer chemotherapieinduzierten Polyneuropathie.

Intraoperativ kann die Elektrophysiologie zur Überwachung der Myelonfunktion durch motorisch oder somatosensorisch evozierte Potenziale genutzt werden.

Essentials

- Goldstandard der Diagnostik ist die MRT, bei Prozessen mit Knochenbeteiligung in Kombination mit der CT. Durch Letztere kann eine etwaige Instabilität gut beurteilt werden.

Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen verschiedene Techniken der Strahlentherapie und der operativen Behandlung, daneben bei einer Reihe von Tumoren chemotherapeutische Behandlungen. Dabei kommen häufig multimodale Konzepte zum Einsatz. Diese sollten idealerweise individuell in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden.

Tabelle 1 gibt einen Gesamtüberblick der verschiedenen spinalen extraduralen Tumoren, deren Therapie und Verlauf.

Die Ziele der Behandlungen unterscheiden sich je nach Tumorentität. Prinzipiell zu unterscheidende Ziele sind:

- Erhalt/Wiederherstellung neurologischer Funktionen
- Erhalt/Wiederherstellung der Stabilität der Wirbelsäule
- Korrektur von Deformitäten
- Schmerzlinderung
- Verbesserung der onkologischen Prognose, ggf. Heilung der Tumorerkrankung

Faktoren, die in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden sollen, sind:

- Gesamtprognose der Erkrankung (Entität des Primärtumors, Metastasierungsstatus, Allgemeinzustand und Behandlungsprioritäten des Patienten)
- neurologischer Status (Schweregrad radikulärer Beschwerden, Querschnittssymptomatik)
- epidurale Raumforderung
- Strahlensensitivität des Tumors
- Vorbehandlung
- Instabilität/Deformität der Wirbelsäule

Zur Berücksichtigung dieser Faktoren wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Scores zur Einschätzung der Stabilität/Instabilität der Wirbelsäule als auch der Prognose entwickelt, um davon Behandlungsindikationen abzuleiten. Hinsichtlich der Stabilität/Instabilität ist dies der „spinal instability in neoplastic disease score“ (SINS), hinsichtlich der onkologischen Prognose bestehen verschiedene Scores, wie z. B. der Tomita-, Tokuhashi- oder Gasbarrini-Score. Diese erlauben eine Klassifikation der Prognose und, darauf aufbauend, eine Planung des Umfangs der operativen oder nichtoperativen Therapie [1–5].

Operative Therapie

Operative Techniken, Indikationen, Timing, Embolisation

Die zur Verfügung stehenden operativen Techniken umfassen:

- Kypho-/Vertebroplastie
- Dekompression alleine
- Stabilisierung alleine
- Dekompression und Stabilisierung +/- Rekonstruktion der ventralen Säule
- Resektionen des Tumors (piecemeal vs. en bloc, intraläsional vs. extraläsional)

Dabei kommen sowohl dorsale als auch ventrale Zugänge zu allen Abschnitten der Wirbelsäule zum Einsatz.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Spinale extradurale Tumoren.

Tumor	Pathologie	Epidemiologie	Lokalisation	Symptomatik	Therapie	Verlauf
A. Primäre spinale Tumoren – 10 % der extraduralen spinalen Tumoren						
A1. Benigne						
Vertebrales Hämangiom	hamartöse vaskuläre Läsion	4.–6. Dekade m = w Prävalenz 10–20 %	meist Wirbelkörper nur 10–15 % in dorsalen Strukturen 66 % solitär 34 % multipel	meist inzidentelle Befunde, nur ~1 % symptomatisch: Schmerzen, pathol. Fraktur, neurol. Defizite	bei symptomatischen Befunden indiziert, keine einheitliche Empfehlung: Embolisation, Vertebroplastie, Dekompression, Resektion, Bestrahlung denkbar, vor Resektion immer Embolisation anstreben	meist langsam wachsend, selten aggressiv progrediente Hämangiome
Osteoidosteom/Osteoblastom	gutartiger osteoblastischer Tumor, Osteoidproduktion, Osteoblastom = Osteoidosteom > 1,5 cm	meist Kinder und Adoleszenten m : w = 2–3 : 1	20 % in Wirbelsäule, typischerweise in Wirbelbögen, meist lumbal	lokale Schmerzen v.a. nächtlich, gutes Ansprechen auf Salicylate	bei konservativ therapierefraktären Befunden operative Resektion oder Radiofrequenzablation, en bloc Resektion aggressiver Osteoblastome	in der Regel gutartiger Verlauf, selbstlimitierender Verlauf möglich, Osteoblastome können lokal aggressiv wachsen
Aneurysmatische Knochenzyste (AKZ)	expansiv wachsende blutgefüllte Zyste, primär oder sekundär (z .B. bei Osteoblastom, Hämangiom, Riesenzelltumor)	0,14/100 000 pro Jahr meist Adoleszenten m = w	20 % in Wirbelsäule (lumbal > thorakal = zervikal) alle WK-Anteile möglich, häufiger in Lamina	meist Schmerz, selten Neurologie, Ausbildung einer Deformität (Skoliose, Kyphose)	Biopsie zwingend erforderlich zum Ausschluss sekundärer AKZ, vollständige intraläsionale Resektion nach Embolisation oder en bloc Resektion	prog. Wachstum mit patholog. Fraktur, Selbstlimitation und Regression möglich, hohe Rezidivneigung nach Therapie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Fortsetzung.

Tumor	Pathologie	Epidemiologie	Lokalisation	Symptomatik	Therapie	Verlauf
Osteochondrom = kartilaginäre Exostose	Hamartom aus: fibröser Kapsel – Knorpel – reifender Knochen	Teenager und junge Erwachsene m >> w	selten in Wirbelsäule, 49 % zervikal, 30 % thorakal, 20 % lumbal, eher posteriore Elemente, Wachstum in Spinalkanal möglich	Kompression von Rückenmark oder Nervenwurzeln	operative Resektion bei Symptomatik oder wenn Knorpelkappe > 1,5 cm wg. Risiko der Malignisierung	Malignisierung zu Chondrosarkom möglich
Eosinophiles Granulom	granulomatöse Wucherung des Retikulumzellsystems, als lokalisierte Histiozytose oder im Rahmen einer Histiozytosis X	v. a. Kindes- und Jugendalter < 15 Jahre		Osteolysen mit WK-Sinterungen möglich → vertebra plana typisch, Schmerzen, Instabilität, neurol. Defizite möglich	Kortisoninjektionen, operative Resektion bei Instabilität oder Neurologie, Chemotherapie bei disseminierter Histiozytose	
A2. Semimaligne						
Riesenzelltumor	osteoklastenartige Riesenzellen, mononukleäre Stromazellen, sekundäre AKZ möglich	m < w 3.–4. Dekade	50 % in Sakrum, 54 % Wirbelkörper, 17 % Wirbelbogen, 29 % Wirbelkörper und -bogen, häufig intraspinales Wachstum	Schmerzen ggf. neurol. Defizite	extraläsionale en bloc Resektion	lokal aggressiv, hohe Rezidivrate, selten pulmonale Metastasierung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Fortsetzung.

Tumor	Pathologie	Epidemiologie	Lokalisation	Symptomatik	Therapie	Verlauf
A3. Maligne						
Osteosarkom	häufigster primärer maligner Knochentumor	Jugend- und junges Erwachsenenalter, m < w	meist posteriore Wirbelsäulenanteile (80 %)	unspezifische Beschwerden, selten neurolog. Defizite	Biopsie, präoperative Chemotherapie, extraläsionale en bloc Resektion, postoperative Chemotherapie, selten Strahlentherapie	meist hoch maligne → frühe pulmonale Metastasierung, selten low-grade, mittleres Überleben ~23 Monate
Ewing-Sarkom	kleiner blauer rundzelliger Tumor (Mesenchymzellen des Knochenmarks)	junge Männer am häufigsten betroffen, mittleres Alter 19 Jahre, m > w	50 % in Sakrum, Befall der paravertebralen Weichteile, intraspinale Komponente möglich	unspezifische Beschwerden, Rückenschmerzen, Allgemeinsymptome, häufiger als bei Osteosarkomen neurologische Defizite	Biopsie, präoperative Chemotherapie, extraläsionale en bloc Resektion, postoperative Chemotherapie und Strahlentherapie	hoch maligne → frühe pulmonale Metastasierung, mittleres Überleben 5 Jahre
Chondrosarkom	de novo Tumor oder aus Osteochondrom	mittleres Erwachsenenalter, 5.–7. Dekade, m ≥ w	35 % zervikal, 51 % thorakal, 14 % lumbal		extraläsionale en bloc Resektion Chemotherapie-resistent	low-grade Tumor, > 95 % Lokalrezidiv bei intraläsionaler Resektion, mittleres Überleben > 10 Jahre
Chordom	Tumor aus Resten der Chorda dorsalis	4. und 7. Dekade m : w = 2 : 1	Clivus, HWS, Sakrum		extraläsionale en bloc Resektion postoperative Strahlentherapie	niedrig maligne, späte Metastasierung in 5–40 % möglich, 66–88 % Lokalrezidive, mittleres Überleben ~6–8 Jahre

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Fortsetzung.

Tumor	Pathologie	Epidemiologie	Lokalisation	Symptomatik	Therapie	Verlauf
B. Sekundäre spinale Tumoren (Metastasen) – 90 % der extraduralen spinalen Tumoren						
Wirbelsäulen-metastasen	Primärtumoren: - Lunge - Brust - Prostata - Niere - Schilddrüse - Melanom - GI Tumoren - etc. osteolytisch (Brust, Lunge, Niere, Schild-drüse) osteoblastisch (Pros-tata, Karzinoid, Blase) gemischt (Lunge, Brust, Zervix, Ovar)	WS-Metastasen bei 70 % aller Karzi-nompatienten 15 % epidural	10 % zervikal, 70 % thorakal, 20 % lumbal, 85 % in Wir-belkörper, 10–15 % Pedi-kel, 5 % Lamina	Schmerzen und/ oder neurologische Defizite, Instabilität, patho-log. Fraktur	individuell sehr unterschiedlich, abhängig von Prognose, Stabili-tät, epiduraler Tumorkompo-nente, Tumorart (Strahlensensi-bilität), Neurologie, Schmerzen prinzipiell: OP + Strahlentherapie vs Strah-lentherapie alleine OP: Dekompression und Stabilisie-rung, Zementaugmentation, Radiofrequenzablation	abhängig von Primär-tumor

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Therapie spinaler Metastasen

Eine klassische Indikation zur operativen Therapie spinaler Metastasen stellt eine Querschnittssymptomatik dar. Vorrangiges Ziel der Behandlung ist es, die Gehfähigkeit des Patienten zu erhalten oder wiederherzustellen. Dabei gilt allgemein eine komplette Querschnittssymptomatik seit mehr als 48 h als Kontraindikation für eine operative Behandlung, da eine Besserung durch die operative Behandlung nicht mehr zu erwarten ist. Allerdings kann in Ausnahmefällen davon abgewichen werden.

Über Dekaden hinweg erfolgte typischerweise bei spinalen Metastasen mit epiduraler Raumforderung und neurologischer Symptomatik eine dorsale Dekompression über eine weite Laminektomie mit dorsaler Tumorresektion und anschließender Bestrahlung. Allerdings konnten mehrere Studien zeigen, dass dieses Vorgehen der alleinigen Strahlentherapie nicht überlegen ist, bei einer allerdings zusätzlichen OP-assoziierten Morbidität. Aus diesem Grund ist eine alleinige dorsale Dekompression mittels Laminektomie heute als obsolet anzusehen.

Um einen der alleinigen Strahlentherapie überlegenen Effekt der OP + Strahlentherapie hinsichtlich der Wiederherstellung bzw. des Erhalts der Gehfähigkeit zu erreichen, ist eine zirkumferente Dekompression des Spinalkanals notwendig, d. h. auch im ventralen Spinalkanal muss eine suffiziente Dekompression erfolgen. Dies kann über eine Laminektomie mit Pedikulotomie erreicht werden. Die Überlegenheit dieser Technik in Hinblick auf das neurologische Ergebnis konnte in einer prospektiv randomisierten Studie belegt werden, in der bei symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen die alleinige Strahlentherapie mit einer zirkumferenten operativen Dekompression und Strahlentherapie verglichen wurde [6]. Das kombinierte Vorgehen lieferte eine deutlich bessere Erholung bzw. häufigeren Erhalt der Gehfähigkeit. Eine spätere, systematische Literaturanalyse konnte dies bestätigen [7].

Das heißt, bei neurologischer Indikation ist in der Regel die zirkumferente ventrodorsale Dekompression mittels Laminektomie mit Pedikulotomie angezeigt. Bei Vorliegen einer häufig additiv bestehenden metastasen- oder zugangsbedingten Instabilität sollte eine begleitende dorsale Stabilisierung erfolgen.

Bei akutem Verlust der Gehfähigkeit sollte die operative Versorgung notfallmäßig durchgeführt werden. Je früher dekomprimiert wird, desto höher ist die Erholungswahrscheinlichkeit der neurologischen Symptomatik [8].

Um bei ventral im Wirbelkörper liegenden Metastasen längerfristig eine suffiziente Stabilität der Wirbelsäule zu erreichen, ist eine Rekonstruktion der ventralen Säule sinnvoll. Hierfür kann über ventrale oder auch dorsale Zugänge (z. B. Kostotransversektomie) eine partielle Wirbelkörperresektion und Abstützung der ventralen Säule mit einem Implantat (i. d. R. Titandistraktionscage) erfolgen. Die Notwendigkeit der ventralen Abstützung ist dabei von der Lokalisation der Metastase (BWS vs. LWS), der Destruktion des Wirbelkörpers und der Gesamtprognose der Erkrankung abhängig.

Während obige Ausführungen zur Dekompression primär für die thorakale und lumbale Wirbelsäule gelten, kommen in der HWS unterschiedliche ventrale Verfahren mit Korpektomien und dorsale Dekompressionen zum Einsatz.

Das Ausmaß der Tumorresektion an der Wirbelsäule reicht von einfachen „piecemeal“ Dekompressionen, intraläsionalen „piecemeal“ Resektionen, zu intraläsionalen en bloc bis hin zu extraläsionalen en bloc Resektionen [9]. Eine komplette Resektion des Tumors steht bei der Metastasenchirurgie aufgrund der zumeist nicht scharf begrenzten Erkrankung in der Regel nicht im Vordergrund. Vielmehr ist hier die zirkumferente Dekompression des Spinalkanals bei neurologischer Symptomatik vorrangiges Behandlungsziel. Nur in Ausnahmefällen solitärer Metastasen kann eine komplette operative Resektion möglicherweise sinnvoll sein. So wird von manchen Gruppen eine en bloc Resektion von solitären Nierenzellkarzinom- oder Schilddrüsenkarzinommetastasen propagiert, allerdings gibt es bislang keine ausreichenden Belege für einen Vorteil dieser Strategie [10].

Typischerweise sind Metastasen eines Nierenzellkarzinoms oder Schilddrüsenkarzinoms stark vaskularisiert, sodass operative Resektionen dieser Tumoren mit einem hohen Blutverlust einhergehen können. Aus diesem Grund sollte versucht werden, bei diesen Entitäten präoperativ eine Embolisierung der Gefäßversorgung zu erreichen, die den intraoperativen Blutverlust deutlich reduzieren kann [11].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei reinen Instabilitätsbeschwerden oder pathologischen Frakturen ohne neurologisches Defizit kann eine ausschließliche Stabilisierung der Wirbelsäule ausreichend sein. Diese kann durch eine Vertebro-/Kyphoplastie oder alleinige Stabilisierung mittels Fixateur interne erfolgen [12].

Operative Therapie primärer Wirbelsäulentumoren

Die primären Wirbelsäulentumoren sind eine relativ heterogene Gruppe aus benignen, semimalignen und malignen Läsionen [13, 14]. Dementsprechend sind die Indikationen zur operativen Therapie und das operative Vorgehen sehr unterschiedlich. Während bei benignen Läsionen intraläsionale Resektionen zum Einsatz kommen, stehen bei semimalignen und malignen Tumoren extraläsionale en bloc Resektionen, d. h. Resektionen im Gesunden, im Vordergrund. Dabei handelt es sich um eine technisch anspruchsvolle Resektion einzelner oder mehrerer ganzer Wirbelkörper oder Wirbelsäulenanteile, die i. d. R. auch eine dorsale Stabilisierung und ventrale Rekonstruktion der Wirbelsäule erforderlich macht [15]. Präoperativ sollte bei Verdacht auf einen semimalignen oder malignen primären Wirbelsäulentumor immer eine Biopsie mit einem Trokarsystem erfolgen, um eine Tumorzellverschleppung zu vermeiden. Bei Bestätigung der Diagnose eines malignen primären Wirbelsäulentumors wird dann die Biopsietrajektorie in den Resektionsblock mit eingeschlossen.

Strahlentherapie allein oder additiv, Radiochirurgie

Die Strahlentherapie ist ein integraler Bestandteil multimodaler neuroonkologischer Therapiekonzepte von Wirbelsäulentumoren. Sie spielt sowohl in der Primärbehandlung als auch in der Rezidivtherapie eine zentrale Rolle und kann je nach zugrunde liegender Erkrankung in kurativer oder palliativer Intention erfolgen. Das Risiko einer strahlenbedingten Myelo- oder Neurotoxizität kann durch Beachtung der Toleranzdosen von Myelon und Caudafasern mittlerweile gut abgeschätzt werden. Unter Berücksichtigung strahlenbiologischer Erfahrungen und Einsatz moderner Strahlentherapiemodalitäten zur Planung und Durchführung der Radiotherapie können Nebenwirkungen zwar reduziert, je nach Lage des Tumors jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

Indikationen zur alleinigen oder additiven Strahlentherapie

Primäre benigne Tumoren der Wirbelsäule

Die Indikation zur Strahlentherapie gutartiger Wirbelsäulentumoren sollte gründlich im Konsens mit Operateuren und Patient/-in eruiert werden. Aufgrund des meist günstigen Verlaufes müssen alternative Herangehensweisen evaluiert und dargelegt werden.

Wirbelkörperhämangiome sind zu etwa 10 % in Autopsieserien zu finden, sind jedoch nur in einem Prozent klinisch apparent. Meist sind sie im Bereich der Lendenwirbelsäule lokalisiert. Bei einer akuten neurologischen Symptomatik ist eine operative Versorgung vorzuziehen. Bei alleiniger Schmerzsymptomatik oder nur geringer neurologischer Symptomatik ist eine Strahlentherapie mit 30–40 Gy in 15–20 Fraktionen indiziert. Die Ansprechraten liegen bei 60–80 % [16].

Wenn die vollständige Resektion eines Osteoblastoms nicht durchführbar ist, sollte man die intraläsionale Chirurgie mit einer additiven Radiotherapie kombinieren. Eine alleinige Strahlentherapie kann bei inakzeptabler operativer Morbidität angeboten werden.

Primäre maligne Tumoren der Wirbelsäule

Die Indikation zur alleinigen bzw. definitiven Strahlentherapie der primären malignen Wirbelsäulentumoren ist bei Inoperabilität des Tumors zu stellen. Aufgrund der schwierigen anatomischen Verhältnisse kann eine komplette Exzision des Tumors, zumindest mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe, oft nicht erreicht werden, woraus in der Regel die Indikation zur additiven Strahlentherapie resultiert.

Chordome

Chordome sind meist langsam wachsende, lokal destruierende Tumoren ausgehend von der Chorda dorsalis. Sie sind am häufigsten an der Schädelbasis (Clivus) oder sakral (Os sacrum) lokalisiert. Eine komplette R0-Resektion gelingt selten. Eine Kombination aus Operation und additiver Strahlentherapie gilt einer alleinigen Operation als überlegen, da ohne additive Strahlentherapie in 50 % Rezidive entstehen. Eine alleinige Strahlentherapie von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Chordomen mit Photonen (66 Gy) führt in ca. 50 % zu einer lokalen Kontrolle nach 5 Jahren [17]. Die besten Ergebnisse wurden mit Partikeln (Protonen und Kohlenstoffionen) erreicht [18–20]. Die Behandlung dieser Tumoren sollte aufgrund der anspruchsvollen Zielvolumendefinition nur in Zentren mit ausreichender Erfahrung in der Therapie von Chordomen erfolgen, da der Therapieerfolg und die resultierende Prognose entscheidend von der lokalen Kontrolle abhängen.

Chondro-, Ewing-, und Osteosarkome, Riesenzelltumoren

Chondrosarkome treten meist beim älteren Patienten auf und sollten bei entsprechender Resektabilität primär operiert werden. Eine Strahlentherapie ist bei Tumorrest oder bei Inoperabilität indiziert.

Ewing-Sarkome treten meist im Kindesalter oder der frühen Adoleszenz auf. Die Behandlung erfolgt gemäß des Ewing 2008-Protokolls, welches eine Resektion mit perioperativer Chemotherapie vorsieht sowie eine definitive/additive/adjuvante Strahlentherapie.

Osteosarkome treten bevorzugt im jungen Erwachsenenalter auf. Die Therapie beinhaltet zumeist die Resektion sowie eine perioperative Chemotherapie. Die Strahlentherapie wird bei Vorliegen eines Resttumors oder bei Inoperabilität erwogen. Studien, die den Stellenwert einer Partikeltherapie eruieren, laufen aktuell.

Riesenzelltumoren werden in der Regel operativ angegangen, eine Strahlentherapie kann bei Tumorrest oder Inoperabilität erfolgen.

Sekundäre Tumoren der Wirbelsäule

Die Indikation zur palliativen Strahlentherapie ossärer Metastasen der Wirbelsäule ist zu stellen, wenn der Patient über medikamentös nicht beherrschbare Schmerzen klagt. Eine weitere Indikation für eine Strahlentherapie ossärer Metastasen der Wirbelsäule ist eine höhergradige Stabilitätsminderung, wie z. B. Kortikalisarrosion > 50 % oder Hinterkantenbefall v. a. der LWS, welche zu einer Fraktur mit drohendem Querschnitt führen könnte. Bestehen bereits neurologische Defizite, liegt prinzipiell, wie oben ausgeführt, eine OP-Indikation vor. Nach einer Dekompression des Spinalkanals sollte eine additive Radiotherapie postoperativ erfolgen.

Techniken der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie rückenmarksnaher Tumoren zählt wegen der Gefahr einer Myelotoxizität und deren weitreichenden Folgen zu den herausforderndsten Behandlungen in der Radioonkologie. Mithilfe moderner Strahlentherapietechniken, verschiedener Strahlarten, Lagerungshilfen sowie anderer Hilfsmittel zur besseren Abgrenzung des Myelons ist eine hochfokussierte Bestrahlung wirbelsäulennaher Tumoren möglich.

Stereotaktische Strahlentherapie/Radiochirurgie

Geprägt wurde der Begriff der Stereotaxie, welcher auf Arbeiten des Neurochirurgen Lars Leksell zurückgeht. Die punktgenaue bildgeführte Strahlentherapie mit chirurgischer Präzision wird auch Radiochirurgie genannt. Die Radiochirurgie ist ein stereotaktisches Verfahren. Neben der Einzeit-Radiotherapie kann auch eine fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT) durchgeführt werden. Durch die Fraktionierung werden strahlenbiologische Reparaturprozesse im gesunden Gewebe ausgenutzt, um Nebenwirkungen weiter zu minimieren.

Die stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie für die Behandlung von primären und sekundären Wirbelsäulentumoren gewinnt immer mehr an Bedeutung. Diese hochkonformale Technik verbindet hohe Strahlendosen (typischerweise > 5 Gy/Fraktion) mit hoher Präzision durch optimale Bildführung (Hochpräzisionsstrahlentherapie). Die zur Verfügung stehenden Techniken können grob in zwei Gruppen unterteilt werden: Cyberknife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, USA) und Multileaf Kollimator (MLC) Linearbeschleuniger (LINAC) Systeme.

Das radiochirurgische Behandlungsprinzip appliziert die gesamte Dosis in einer einzigen Behandlungssitzung. Der Tumor bzw. die Metastase wird hier inaktiviert bzw. nekrotisiert. Insbesondere bei der Behandlung im Rahmen einer oligometastasierten Erkrankung, welche auf Kuration durch komplette ablative Therapie von Primärtumor aber auch Metastasen abzielt, spielt diese Strahlentherapietechnik eine besondere Rolle. Die hohe örtliche Präzision wird durch ein zielführendes Koordinatensystem bewerkstelligt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapie von Chordomen

Da sowohl bei der definitiven als auch additiven Radiotherapie von Chordomen sehr hohe Bestrahlungsdosen (biologisch ca. 70 Gy) erforderlich sind, muss eine exakte Bestrahlungsplanung und Positionierungsgenauigkeit stattfinden. Ein besonderer Stellenwert kommt der image-guidance (Bildführung) vor jeder Bestrahlungssitzung zu. Da das Rückenmark bzw. Nervenfasern meist im Zielgebiet liegen, deren zulässige Toleranzdosis aber mit der verabreichten Gesamtdosis überschritten würde, muss mit einem scharfen Dosisgradienten zu den neuralen Strukturen geplant werden. Umso wichtiger erscheint hier die tägliche Verifikation der exakten Positionierung.

Zur besseren Demarkierung und damit Schonung von Myelon oder sakralen Nervenfasern kaudal des Conus medullaris kann eine Bestrahlungsplanung nach erfolgter Myelografie hilfreich sein. Zur Zielvolumendefinition werden dann die native Computertomografie in Bestrahlungsplanungsposition mit der Computertomografie nach Myelografie fusioniert und zunächst Myelon und/oder Caudafasern konturiert.

In der Primärsituation ohne vorangegangene Operation kann die Bestrahlung in spezialisierten Zentren mit Partikeln (Protonen oder Kohlenstoffionen) vorgenommen werden. Nach stattgehabter Operation kann eine Partikeltherapie oft nicht mehr angeboten werden. Gründe hierfür sind Dosisungenauigkeiten in der Berechnung aufgrund der starken Metallartefakte durch das eingebrachte Stabilisierungsmaterial. Eine Berechnung mittels Photonen ist hier weniger anfällig und liefert Werte mit höherer Validität. Eine Bestrahlung wird dann meist in IMRT/IGRT-Technik angeboten, welche auch bis Dosen von 70 Gy gut möglich ist (z. B. Tomotherapie, Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, USA).

Strahlentherapie von Wirbelsäulenmetastasen

Die Strahlentherapie von Wirbelkörpern wird heutzutage meist 3-D-geplant in 1–20 Fraktionen durchgeführt. Die Anzahl der gewählten Bestrahlungsfraktionen ist abhängig von mehreren Faktoren: Indikation (Schmerz, Osteolyse, Fraktur), Weichteilprozess, Stabilität, Feldgröße, Allgemeinzustand des Patienten, Prognose, Begleittherapien, systemischer Druck, Histologie u. a.

Bezüglich der analgetischen Wirkung zeigt sich prinzipiell keine Abhängigkeit des Fraktionierungsschemas, d. h. bei reiner analgetischer palliativer Indikation ohne Weichteilprozess, nicht zu großem Bestrahlungsareal und nicht guter Prognose kann ein hypofraktioniertes Schema wie 1×8 Gy, 3×7 Gy, 4×5 Gy oder 5×4 Gy problemlos angewendet werden. Soll ein länger anhaltender analgetischer Effekt erzielt werden, sind Bestrahlungsdosen von $10–13 \times 3$ Gy zu bevorzugen. Bei guter Prognose können auch 20×2 Gy verschrieben werden. Insbesondere wenn eine Rekalzifizierung angestrebt wird, sind längere Bestrahlungsschemata vorzuziehen.

Nach neurochirurgischer Dekompression mit maximalem Debulking wird postoperativ eine additive Radiotherapie mit $10–13 \times 3$ Gy angeschlossen. Bei sehr großen Bestrahlungsfeldern (gesamtes OP-Gebiet) kann das Bestrahlungsschema auf $14 \times 2{,}5$ Gy oder 20×2 Gy protrahiert werden. Die postoperative Strahlentherapie kann nach Abschluss der Wundheilung (ca. 2 Wochen nach Operation) begonnen werden.

Besondere Bestrahlungsfeldkonfigurationen oder die Absicht einer Myelonschonung, bei z. B. Vorbestrahlungen, können eine Mehrfelder-3-D- oder intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erforderlich machen.

Strahleneffekte am Rückenmark

Toleranzdosis

In konventioneller Fraktionierung von 1,8–2,0 Gy beträgt das Risiko einer Myelopathie aufgrund einer Strahlenbehandlung bei einer Gesamtdosis (GD) von 50–55 Gy ca. 1 %, bei einer GD von 55–60 Gy ca. 5 % [21]. Nach einem Jahr oder längerer Latenz zu einer Bestrahlungsserie sind nochmals mindestens 40 % der Toleranzdosis applizierbar. Die Länge des bestrahlten Rückenmarkes, welches mit einer GD unter 50 Gy bestrahlt wird, hat keinen relevanten Einfluss auf die Toleranzdosis des Myelons. Bei Anwendung höherer Gesamtdosen tritt ein signifikanter Volumeneffekt auf. Durch Reduktion der Einzeldosen, wie z. B. bei einer Neuroachsenbestrahlung oder aber auch bei hyperfraktionierten Konzepten (Zeitintervall zwischen den Bestrahlungssitzungen > 6 h), kann das Schadensrisiko gesenkt werden. Die Gesamtbehandlungszeit

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

hat bei Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy in den relevanten Bereichen ebenfalls eine untergeordnete Rolle.

Nebenwirkungen

Akute und subakute Rückenmarksschädigungen nach Strahlentherapie sind bei Einhaltung der Toleranzdosen erfreulicherweise seltene Ereignisse. Die Myelopathie (Strahlennekrose in der weißen Substanz) tritt nach mehreren Monaten auf, die mediane Latenzzeit liegt bei ein bis zwei Jahren. Erste Anzeichen gehen meist mit dem Lhermitte'schen Phänomen einher.

Zunächst müssen aber Tumorprogress bzw. Tumorrezidiv ausgeschlossen werden. Meist ist der Verlauf der Strahlenmyelopathie progredient, ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden sollte unternommen werden. In Einzelfallberichten konnte auch die hyperbare Sauerstofftherapie zu einer klinischen Verbesserung führen.

Es soll an dieser Stelle nochmals betont werden, dass es sich bei der Diagnose „Strahlenmyelopathie“ um eine Ausschlussdiagnose handelt, welche nicht ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Strahlenbiologie gestellt werden sollte. Neben bildgebender und Liquordiagnostik müssen auch Faktoren wie Gesamtdosis/Einzeldosis, Fraktionierung, Bestrahlungsfeld, v. a. Länge des bestrahlten Myelons, und auch der zeitliche Abstand zur Bestrahlung berücksichtigt werden. Daher sollte die Diagnosestellung immer im Konsens mit der (behandelnden) Strahlentherapie erfolgen. Die wichtigsten bildgebenden Verfahren sind die MRT und im Zweifelsfall auch die PET.

Chemotherapie

Die Chemotherapie sekundärer spinaler Tumoren (Metastasen) richtet sich nach der Entität des Primarius und wird im Rahmen der systemischen Therapie vorgenommen.

Bei primären Wirbelsäulentumoren bleibt die Chemotherapie den malignen Tumoren vorbehalten.

Osteosarkome werden durch eine neoadjuvante Chemotherapie präoperativ behandelt. Nach der operativen Therapie wird ein Polychemotherapieprotokoll angewandt.

Die Chemotherapie beim Ewing-Sarkom erfolgt derzeit entsprechend des Protokolls der Ewing 2008-Studie. Hierbei wird zunächst eine Induktionschemotherapie mit 4 Substanzen verabreicht (VIDE), nach Lokaltherapie wird mit einer Hochdosis- oder Konsolidierungstherapie fortgefahren.

Chordome sprechen schlecht auf zytotoxische Chemotherapien an. Studien mit Immuntherapeutika wie Imatinib, Sorafenib, Lapatinib scheinen einen Effekt im Sinne einer reduzierten Wachstumsgeschwindigkeit zeigen zu können

Die Chemotherapie beim Plasmozytom wird bei symptomatischen Patienten indiziert. Es erfolgt eine Hochdosistherapie mit verschiedenen Wirkstoffkombinationen, gefolgt von einer autologen und/oder allogenen Stammzelltransplantation. Hierfür nicht geeignete Patienten erhalten alleinige Polychemotherapieprotokolle.

Chondrosarkome reagieren nur schlecht auf Chemotherapie. Daher wird diese in der Regel nur im Rezidivfall oder bei Metastasierung erwogen. Die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Chondrosarkomen ist jedoch bislang nicht ausreichend nachgewiesen.

Aneurysmatische Knochenzysten gelten zwar als benigne Tumoren, aufgrund der Rezidivneigung bei inkompletter Resektion kann hier jedoch eine adjuvante Therapie notwendig werden. Hierzu liegen derzeit Studien zur Wirksamkeit von Denosumab vor, größere Serien müssen hier jedoch noch untersucht werden.

Da es sich bei den primären Wirbelsäulentumoren um sehr seltene Entitäten handelt, sollten diese nur an spezialisierten Zentren und im Rahmen von Studienprotokollen behandelt werden. Gerade auf dem Gebiet der Chemotherapie mit molekularen Targets ist eine sehr rasche Weiterentwicklung festzustellen. Daher stellt dieser Überblick lediglich eine Momentaufnahme dar.

Nachsorge und Prognose

Neben der Früherkennung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen dient die Nachsorge auch der Erkennung und Behandlung von akuten (bis 6 Monate nach Therapie) und chronischen Nebenwirkungen. Die Zeitintervalle der Nachsorge richten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sich nach der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei den primär gutartigen Wirbelsäulentumoren sind Untersuchungen von Lokalkontrolle und therapiebedingten Nebenwirkungen in halbjährlichem Intervall, bei malignen Prozessen vierteljährlich zu empfehlen. Meist ist die MRT der CT im Wirbelsäulenbereich überlegen, bei metallbedingten Artefakten, kann aber auch die CT aussagekräftiger sein. Um den Verlauf besser beurteilen zu können, sollte man bei einer Aufnahmemodalität bleiben. Bei gutem Therapieverlauf kann das Zeitintervall nach 3 Jahren erweitert werden.

Der Nachsorgeturnus vieler Sarkompatienten ist in den entsprechenden Studienprotokollen geregelt (insbesondere Ewing 2008) bzw. sollte analog dieser erfolgen.

Der Bedarf einer psychoonkologischen Betreuung sollte bei allen Patienten evaluiert werden.

Chordome

Die erste bildgebende Nachsorge zur Verlaufsbeobachtung der Primärtumorregion (CT bzw. MRT) sollte 6–8 Wochen nach Therapieende erfolgen, anschließend alle 3–4 Monate im ersten Jahr, im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate, ab dem 4. Jahr jährlich.

Eine alleinige Strahlentherapie von Chordomen mit Photonen (66 Gy) führt in ca. 50 % der Fälle zu einer lokalen Kontrolle nach 5 Jahren [17]. Die lokale Kontrollrate nach 70 GyE Protonentherapie (Villigen/Schweiz, Orsay/Frankreich, Boston/USA) liegt bei 60–80 %. Die Behandlung mit Kohlenstoffionen (Heidelberg) scheint noch bessere lokale Kontrollraten zu erzielen (82 %, 72 % und 54 % nach 3, 5 und 10 Jahren) [20].

Chordome entwickeln in bis zu 20 % der Fälle Metastasen, hauptsächlich Lungenmetastasen, worauf man in der Nachsorge hier insbesondere ein Augenmerk richten sollte. Festgelegte Schemata, wann eine Schnittbildgebung des Thorax erfolgen sollte, gibt es nicht. Die CT ist dem konventionellen Röntgen hinsichtlich der Sensitivität zur Detektion von Lungenmetastasen natürlich weit überlegen. In der metastasierten Situation gilt die Therapie mit Imatinib (Tyrosinkinaseinhibitor) am vielversprechendsten. Zu erwarten ist eine Stabilisierung der Erkrankung in 50–70 % der Fälle.

Wirbelsäulenmetastasen

Die Nachsorge von Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen findet aufgrund des palliativen Charakters rein klinisch statt. Ziel der operativen bzw. radioonkologischen Therapie ist eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik, sowie eine analgetische und stabilitätswiederherstellende Wirkung zu erzielen; häufig ist auch eine psychoonkologische Anbindung sinnvoll. Auf diese Effekte sollte man sich im Bereich der Nachsorgen auch konzentrieren. Bildgebende Untersuchungen werden meist im Rahmen des Re-Stagings der jeweiligen primärtumorbezogenen Systemtherapien vereinbart und sollten außerhalb dieser nur symptomgetriggert stattfinden. Sollte eine Bisphosphonattherapie initiiert worden sein, ist in der Nachsorge auch auf deren Weiterführung zu achten.

Eine Bestrahlung führt bezüglich der analgetischen Wirkung in 70–80 % zu einem Erfolg. Ein großer Teil der osteolytischen Metastasen rekalzifiziert nach Wochen bis Monaten. Bei ca. einem Drittel der Patienten wird nach einem Jahr eine Re-Bestrahlung nötig. Die Prognose richtet sich in der Regel an der Behandlung des Primarius und seiner Organmetastasen aus.

Zusammenfassung und Ausblick

Die häufigsten Wirbelsäulentumoren sind Metastasen, die etwa 90 % der extraduralen spinalen Tumoren ausmachen. Die Therapie der spinalen Metastasen richtet sich nach der Symptomatik des Patienten und der Prognose der Tumorerkrankung. Indikationen für eine operative Therapie sind neurologische Beschwerden, Schmerzen oder eine Instabilität der Wirbelsäule. Nach einer operativen Behandlung erfolgt in der Regel eine additive Strahlentherapie. Neben Metastasen, d. h. sekundären Wirbelsäulentumoren, gibt es eine heterogene Gruppe seltener primärer, meist benigner, jedoch auch semimaligner und maligner Wirbelsäulentumoren mit stark unterschiedlichen therapeutischen Konzepten. Neben der bereits weit entwickelten chirurgischen und strahlentherapeutischen Therapie von Wirbelsäulentumoren ist für die zunehmend älteren Patienten zu erwarten, dass in Zukunft vermehrt schonende und weniger invasive Methoden wie z. B. fokussierte und dadurch die Umgebung schonende radio-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

chirurgische Verfahren oder die Tumoren gezielt attackierende immuntherapeutische Methoden zur Verfügung stehen und eingesetzt werden.

Literatur

1 Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC et al (2010) A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine 35(22): E1221–1229

2 Gasbarrini A, Li H, Cappuccio M et al (2010) Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. Spine 35(15): 1466–1470

3 Laufer I, Rubin DG, Lis E et al (2013) The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist 18(6): 744–751

4 Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S et al (1990) Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine 15(11): 1110–1113

5 Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al (2001) Surgical strategy for spinal metastases. Spine 26(3): 298–306

6 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 366(9486): 643–648

7 Kim JM, Losina E, Bono CM et al (2012) Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision +/- radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. Spine 37(1): 78–84

8 Quraishi NA, Rajagopal TS, Manoharan SR et al (2013) Effect of timing of surgery on neurological outcome and survival in metastatic spinal cord compression. European Spine Journal 22(6): 1383–1388

9 Choi D, Crockard A, Bunger C et al (2010) Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. European Spine Journal 19(2): 215–222

10 Cloyd JM, Acosta FL Jr, Polley MY et al (2010) En bloc resection for primary and metastatic tumors of the spine: a systematic review of the literature. Neurosurgery 67(2): 435–444, discussion 444–445

11 Manke C, Bretschneider T, Lenhart M et al (2001) Spinal metastases from renal cell carcinoma: effect of preoperative particle embolization on intraoperative blood loss. American Journal of Neuroradiology 22(5): 997–1003

12 Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P et al (2011) Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncology 12(3): 225–235

13 Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW et al (2011) Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological, and imaging findings, Part I: benign tumors. Neurosurgery 69(6): 1171–1180

14 Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW et al (2012) Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors. Neurosurgery 70(1): 211–219, discussion 219

15 Yamazaki T, McLoughlin GS, Patel S et al (2009) Feasibility and safety of en bloc resection for primary spine tumors: a systematic review by the Spine Oncology Study Group. Spine 34(22 Suppl): S31–38

16 Sakata K, Hareyama M, Oouchi A et al (1997) Radiotherapy of vertebral hemangiomas. Acta oncologica 36(7): 719–724

17 Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al (2000) Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. International Journal of Radiation Oncology 47(3): 591–596

18 Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP et al (1994) Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992. International Journal of Radiation Oncology 29(4): 647–655

19 Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O et al (2002) Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. International Journal of Radiation Oncology 53(1): 36–42

20 Uhl M, Mattke M, Welzel T et al (2014) Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results. Cancer 120(21): 3410–3417

21 Emami B, Lyman J, Brown A et al (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. International Journal of Radiation Oncology 21(1): 109–122

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Innovative Behandlungskonzepte

O. Schnell, A. Rühm, F. W. Kreth

Abstrakt

Die Therapie maligner Gliome war in den vergangenen Jahren geprägt von klassischen Therapieansätzen wie Tumorresektion, konformaler fraktionierter Bestrahlung und systemischen Chemotherapien. Zunehmend wurden jedoch auch antikörperbasierte, zielgerichtete Therapiestrategien in klinischen Studien getestet, konnten bislang allerdings noch nicht den erhofften Erfolg erzielen. Als konsequente Weiterentwicklung dieser Verfahren werden aktuell vermehrt immunologische Ansätze untersucht. So haben erste Impfstudien bei ausgewählten Patienten bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt, welche in den kommenden Jahren weiter validiert werden sollen. Unabhängig davon hat die Behandlung mit alternierenden elektrischen Feldern, den sogenannten tumor treating fields (TTF), in den letzten beiden Jahren vermehrt von sich reden gemacht. Mit dieser neuartigen Therapieform, welche zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie aus Strahlen- und Chemotherapie angewendet wird, konnten in einer Interimsanalyse signifikant bessere Überlebenszeiten erreicht werden. Sollten sich diese sehr guten Ergebnisse in der endgültigen Auswertung bestätigen, könnte dies einen neuen Standard in der Behandlung des Glioblastoms darstellen.

Das folgende Kapitel soll einerseits den bei Drucklegung aktuellen Stand der klinischen Studienlage zusammenfassen und einen Ausblick über die für die kommenden Jahre geplanten Studien zu neuen Therapieansätzen geben.

Aktuelle Studienlage

Die EORTC/NCIC-Studie zur kombinierten Strahlen-/Chemotherapie mit Temozolomid und anschließender Temozolomid-Chemotherapie aus dem Jahr 2005 bildet noch immer die Grundlage für die weltweite Standardtherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM) [1, 2]. Trotz vielversprechender Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur antiangiogenen bzw. antitumoralen Therapie mithilfe des Integrin-Inhibitors Cilengitide [3], konnte die anschließende Phase-III-Studie keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe dieser zielgerichteten Anti-Integrin-Therapie nachweisen [4]. Auch die beiden nahezu zeitgleich in Europa bzw. den USA durchgeführten Phase-III-Studien zur antiangiogenen Therapie bei malignen Gliomen mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab konnten trotz einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens keine signifikante Prognoseverbesserung des Gesamtüberlebens aufzeigen [5, 6]. Damit sind die vielversprechendsten, großen internationalen Studien zur Primärtherapie maligner Gliome der vergangenen Jahre gescheitert, auch wenn die genauen Ursachen oder ein Einsatz in der Rezidivsituation weiterhin intensiv diskutiert werden [7, 8].

Eine der wenigen Neuerungen in der Therapie neu diagnostizierter Glioblastome hat sich allerdings bei älteren Patienten ergeben, nachdem in zwei unabhängigen Studien gezeigt werden konnte, dass ältere Patienten (> 65–70 Jahre) mit methyliertem MGMT-Promotor insgesamt eine bessere Gesamtprognose aufweisen als ältere Patienten mit nichtmethyliertem MGMT-Promotor. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit methyliertem MGMT-Pro-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

motor und alleiniger Temozolomid-Chemotherapie oder hypofraktionierter Bestrahlung keinen prognostischen Nachteil gegenüber einer konventionellen Strahlentherapie befürchten müssen, sodass diese beiden Optionen nun als Standardtherapie bei älteren Patienten mit Glioblastom angesehen werden sollten [9, 10].

Tumor treating fields (TTFields)

Einen völlig neuen Therapieansatz, jenseits der bisher etablierten Verfahren von Tumorresektion, Strahlentherapie oder zytotoxischer Chemotherapie, verfolgt die Tumorbehandlung mit niedrigintensiven alternierenden elektrischen Feldern intermediärer Frequenz (200 kHz). Das wechselnde elektrische Feld führt dabei zu einer Oszillation der Dipole geladener Teilchen und intrazellulärer Proteine, was insbesondere in der Mitosephase sich teilender Zellen zu einer Veränderung des Spindelapparates führt. Hierdurch kann die Zellteilung nicht regulär stattfinden, was nachfolgend zur Einleitung eines programmierten Zelltodes und Apoptose führt.

So haben diese sogenannten „tumor treating fields“ (TTFields) durch die Veränderung des Aufbaus der intrazellulären Mikrotubuli in vitro zu einer Hemmung des Tumorzellwachstums geführt [11], was sich auch in vivo im Tiermodell sowie bei einer klinischen Pilotstudie bei Glioblastompatienten bestätigen ließ [12]. In der nachfolgend durchgeführten klinischen Phase-III-Studie wurde die Anwendung der alternierenden elektrischen Felder zunächst über ein portables System (NovoTTF-100A) bei Patienten mit Glioblastomen in der Rezidivsituation gegen eine chemotherapeutische Rezidivtherapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzte verglichen [13]. Hierbei zeigt sich zwar kein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil durch Anwendung des Systems, jedoch zeigte sich durchaus eine vergleichbare Aktivität und Effizienz bei gleichzeitig deutlich reduzierter Toxizität gegenüber einer klassischen Zytostatikabehandlung. Trotz der Notwendigkeit zur kompletten Kopfrasur zur Anbringung der Klebeelektroden und der Mitführung des transportablen Stromgenerators ergab die Auswertung der Lebensqualitätsuntersuchung einen deutlichen Vorteil zugunsten des NovoTTF-Systems, da einerseits die typischen chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust sowie Durchfall oder Verstopfung wegfielen und andererseits sogar bessere Ergebnisse in den Bereichen Neurokognition und emotionaler Aspekte erzielt werden konnten.

In diesem Jahr wurden nun auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Ergebnisse der Interimsanalyse von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom vorgestellt [13a]. Insgesamt wurden 700 Patienten in einer 2 : 1-Randomisierung zwischen 2009 und 2014 eingeschlossen und erhielten entweder Standardtherapie (SOC) sowie zusätzlich die Behandlung mit TTFields oder SOC entsprechend des EORTC/NCIC-Protokolls. Insgesamt wurde bei 87 % der Patienten zunächst eine Tumorresektion durchgeführt. Die weiteren Patientencharakteristika waren hierbei ausgeglichen: das mediane Alter der Patienten lag bei 57 bzw. 56 Jahren, der MGMT-Promotorstatus lag bei 39 % bzw. 35 % in der methylierten Form vor und die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Studienrandomisierung lag bei 3,7 bzw. 3,8 Monaten. Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Randomisierung lag für die kombinierte Therapie aus SOC/TTFields bei 7,1 Monaten, wohingegen die Gruppe der nach Standard behandelten Patienten nur 4,2 Monate erreichte (HR 0,694; 95 %-KI 0,0558–0,863; log rank p = 0,0010). Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Behandlungsgruppe 19,6 Monate und lag somit signifikant über dem der Standardtherapie mit 16,6 Monaten (HR 0,754; 95 %-KI 0,595–0,955; p = 0,0222). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 43 % (KI 36–50 %) bzw. 29 % (KI 21–38 %). Eine erhöhte Toxizität für die zusätzliche Behandlung mit TTFields ergab sich nicht, die Lebensqualitäts- und neurokognitiven Untersuchungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zum ersten Mal seit der Veröffentlichung der Daten der EORTC/NCIC-Studie konnte somit eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um ca. 3 Monate für die Gesamtpopulation der Glioblastompatienten, unabhängig von der MGMT-Promotormethylierung oder anderen molekularbiologischen Markern gezeigt werden. Sollten sich diese sehr vielversprechenden Daten der aktuellen Interimsanalyse tatsächlich bei der finalen Auswertung nach Abschluss der Studie bestätigen, besteht die Möglichkeit, dass die bisherige Standardtherapie um den Einsatz des NovoTTF-Systems, welches zwischenzeitlich unter dem Namen Optune verfügbar

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ist, im Rahmen eines neuen Therapiestandards ergänzt werden muss. Die Zulassung zur Anwendung des Systems in Deutschland liegt bereits vor, sodass der Einsatz bei Kostenübernahme durch den Versicherungsträger bereits jetzt möglich ist.

Essentials

- Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom führt die zusätzliche Behandlung mit niedrigintensiven alternierenden elektrischen Feldern (TTFields) in einer aktuellen Studie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und könnte sich als neuer Therapiestandard etablieren.

Immunologische Therapieansätze

Die Immuntherapie findet bislang insbesondere bei malignen Gliomen Anwendung, wobei verschiedene Ansätze unterschieden werden können. Neben der passiven Immunisierung mit Antikörpern gegen tumorspezifische Antigene oder Checkpoint-Rezeptoren kommen die passive Immunstimulation mit Zytokinen und die Behandlung mit stimulierten T-Zellen zum Einsatz. Darüber hinaus werden dendritische Zellen als antigenpräsentierende Zellen für die aktive spezifische Immuntherapie eingesetzt.

Tumorspezifische Antigene

Die Deletionsmutation Variante III des epidermalen Wachstumsfaktors (epidermal growth factor receptor variant III, EGFRvIII) kommt in ca. 25–30 % der Glioblastome vor [14], was unabhängig von anderen Faktoren mit einer schlechteren Langzeitprognose verbunden sein soll [15]. Die EGFRvIII-Expression ist in Glioblastomen zwar heterogen verteilt, jedoch können EGFRvIII-positive Tumorzellen zytokinvermittelt auch zu einer Proliferationssteigerung von EGFRvIII-negativen Tumorzellen in der Nachbarschaft führen [16].

Rindopepimut ist ein Impfstoff, der designt wurde, um eine spezifische Immunantwort gegen EGFRvIII-positive Tumorzellen auszulösen [17]. Nachdem bereits zwei kleinere einarmige Studien (ACTIVATE, ACT II) die gute Verträglichkeit einer Vakzinierung mit Rindopepimut bei Patienten mit resezierten, EGFRvIII-positiven Glioblastomen bei gleichzeitig vielversprechenden Ergebnissen in Hinsicht auf das progressionsfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben gezeigt hatten [18, 19], wurden kürzlich die Auswertungen einer multizentrischen Phase-II-Studie (ACT III) veröffentlicht [20]. Hierin konnten die Ergebnisse der beiden vorherigen Studien im Rahmen einer Untersuchung an 65 Patienten mit neu diagnostiziertem GBM aus 24 teilnehmenden Zentren bestätigt werden. Das progressionsfreie Überleben nach 5,5 Monaten (8,5 Monate nach Diagnosestellung) lag hier bei 66 %, das mediane Gesamtüberleben bei 21,8 Monaten und die 36-Monate-Überlebensrate bei 26 %. Interessanterweise kam es bei bis zu 85 % der Patienten zu einem Anstieg der Anti-EGFRvIII-Antikörper-Titer, wobei insbesondere Patienten mit einem frühen Anstieg der Titer profitierten. Zudem zeigte sich auch, dass knapp ⅔ der Patienten nach mehr als 3 Monaten keine EGFRvIII-Expression mehr aufwiesen, was durch Wegfallen dieser Schrittmachermutation zu einer Verbesserung des PFS und OS in Patienten mit initial ungünstigerer Prognose führen könnte.

Diese Ergebnisse werden aktuell in einer großen, multizentrischen, doppelverblindeten und randomisierten Phase-III-Studie (ACT IV) bei Patienten mit EGFRvIII-positivem und neu diagnostiziertem GBM überprüft. Zudem werden auch die endgültigen Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit erstem oder zweitem Rezidiv eines EGFRvIII-positiven GBM (ReACT) mit Spannung erwartet. Vorläufige Daten lassen auch hier auf ein verlängertes Gesamtüberleben hoffen, wenn Rindopepimut in Kombination mit Bevacizumab verabreicht wird [21]. Weitere Studien mit anderen EGFR-Antikörpern (z. B. ABT-414) sind ebenfalls bereits in Planung (EORTC 1410) [39].

Checkpoint-Inhibitoren des Immunsystems

Neben einer Vakzinierung mit Antikörpern gegen tumorspezifische Antigene sind in den letzten Jahren zunehmend auch Schüsselspieler des Immunsystems, sog. „Checkpoints“ als Zielstrukturen für den Einsatz spezifischer Inhibitoren in den Fokus gerückt. Zwei solcher Checkpoints sind das programmierte Zelltodprotein PD-1 und das zytotoxische T-Lymphozytenantigen CTLA-4 [22]. Entsprechende Antikörper gegen PD-1 (Nivolumab) und CTLA-4 (Ipilimumab) befinden sich bereits in der klinischen Prüfung bei verschiedenen soliden

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumoren. So hat Nivolumab in einer kürzlich publizierten Studie zum nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 6 auf 9,2 Monate erzielt sowie zu einer Verdoppelung der 1-Jahres-Überlebensrate von 24 % auf 42 % geführt [23]. Ipilimumab wird bereits seit Längerem in der Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt, nachdem eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 6,4 auf 10 Monate erreicht werden konnte [24].

Aktuell werden Ipilimumab und/oder Nivolumab in Kombination mit Temozolomid bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder Gliosarkom untersucht [40], wobei erste Ergebnisse für 2016 erwartet werden. Darüber hinaus ist bereits eine Studie zu Nivolumab in Kombination mit einer Vakzinierung mit dendritischen Zellen geplant [41], die Patientenrekrutierung hat hier aber noch nicht begonnen (Stand: 30.09.2015).

Aktive Immunisierung mit tumorassoziierten Antigenen

Durch aktive Immunisierung mit tumorassoziierten Antigenen (TAA) kann das körpereigene Immunsystem zur Krebstherapie stimuliert werden. Allerdings ist die Immunantwort im Gehirn aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften maligner Gliome sowie der häufig parallel eingesetzten Chemotherapie und der Behandlung mit Steroiden eingeschränkt. Für eine vakzinierungsinduzierte Immunantwort bedarf es daher sowohl einer effizienten Präsentation der TAA, meist durch antigenpräsentierende Zellen, als auch ko-stimulatorischer Signale. Häufig wird hierfür rekombinanter Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) eingesetzt, der sowohl die Rekrutierung als auch die Reifung von dendritischen Zellen fördert und bereits in mehreren klinischen Studien sicher eingesetzt wurde.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur personalisierten Vakzinierung gegen rezidivierende, inkomplett resezierte Glioblastome wurde eine Kombination aus autologen Antigenen, welche aus dem resezierten Tumorgewebe extrahiert wurden, und allogenen Antigenen, welche von Glioblastomen anderer Patienten gewonnen wurden, eingesetzt. Mit dieser Impfstoffherstellung (Gliovac™) konnte bei 9 Patienten die 6-Monats-PFS-Rate von 33 % in der Kontrollgruppe auf 100 % erhöht werden [25]. Zudem wurde die 40-Wochen-Überlebensrate von 10 % auf 77 % erhöht. Die Toxizität der Darreichung war dabei niedrig, sodass aufgrund dieser aussichtsreichen Ergebnisse eine Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem GBM initiiert wurde [42].

Dendritische Zellen

Dendritische Zellen (DC) gehen entweder aus Monozyten oder Vorläufern der B- und T-Zellen hervor. Sie gelten als eine der wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen, weshalb ihr Einsatz in der Immuntherapie zur Behandlung maligner Gliome bereits seit einiger Zeit verfolgt wird [26]. Entsprechend liegen bereits einige klinische Phase-I/II-Studien zur Vakzinierung mit dendritischen Zellen vor, welche die weitere Erforschung dieser Therapieform aussichtsreich erscheinen lassen.

Beim DCVax®-L Impfstoff handelt es sich um eine Immunisierungsplattform, welche neben anderen Tumorerkrankungen auch beim Glioblastom im Rahmen einer aktuellen Phase-III-Studie untersucht wird. Dabei werden tumorspezifische Antigene oder Tumorzellextrakte eingesetzt, welche zum Zeitpunkt der Tumorresektion vom Patienten gewonnen werden.

ICT-107 hingegen ist ein multi-Epitopen-pulsiertes Zellvakzin, welches die TAA-Epitope HER2, TRP-2, gp100, MAGE-1, IL13Ra2 und AIM-2 umfasst und bei Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen untersucht wird. In einer Phase-I-Studie an 21 Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 33 %, ein medianes PFS von 16,9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 38,4 Monaten [27]. Zum Zeitpunkt des medianen Follow-up von 40,1 Monaten zeigten 6 von 16 Patienten noch keinen Hinweis auf ein Rezidiv. Diese Ergebnisse werden in den kommenden Jahren in einer geplanten Phase-III-Studie geprüft werden. Sollten sich die bisherigen Resultate bestätigen, wäre dies ein wichtiger und großer Schritt in Richtung einer risikoarmen und effizienten immunologischen Tumortherapie.

Genvermittelte Immuntherapie

Einen weiteren neuartigen Therapieansatz stellt die genvermittelte Immuntherapie dar, bei der ein bestimmtes Agens über unterschiedliche Trägersys-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

teme in den Tumor transportiert wird [28]. Neben Viren (z. B. Adenoviren, Herpes simplex Virus-1) kommen auch Nanopartikel oder Liposomen/Mizellen, aber auch neurale oder mesenchymale Stammzellen und andere intelligente Systeme als Träger zum Einsatz, wobei jedes System, wie auch die Agentien, die es transportiert, Vor- und Nachteile aufweist.

Basierend auf ermutigenden präklinischen Untersuchungen wurden kürzlich vielversprechende vorläufige Ergebnisse von zwei noch laufenden klinischen Studien berichtet [43, 44]. Mithilfe des replizierenden retroviralen Vektors Toca 511 in Kombination mit 5-Fluorocytosin (5-FC) wurde bei 68 Patienten eine höhere Überlebensrate nach 6 und 12 Monaten erreicht. Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass es nach Toca 511-Behandlung zu einer Aktivierung der Immunantwort gegen den vorhandenen Resttumor kommt. Zukünftige Studien wollen diese antitumorale Immunaktivierung mit anderen therapeutischen Agentien wie onkolytischen Viren oder wirkstoffbeladenen Nanopartikeln kombinieren.

Essentials

- Immunologische Therapieansätze mit Impfstoffen gegen tumorspezifische Antigene, Checkpoint-Inhibitoren, aktiven Immunisierungen mit tumorassoziierten Antigenen, dendritischen Zellen und genvermittelter Immuntherapie liefern vielversprechende Ergebnisse und werden die Studienlandschaft in den kommenden Jahren prägen.

Photodynamische Therapien

Einen nicht primär immuntherapeutischen Ansatz, der jedoch eine unterstützende Immunantwort auslösen könnte, stellt die photodynamische Therapie (PDT) dar. Dabei werden durch Lichteinstrahlung aus intrazellulärem molekularem Sauerstoff reaktive Sauerstoffspezies erzeugt, welche eine Zellschädigung hervorrufen, die im Erfolgsfall zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose führt. Voraussetzung für die Entfaltung einer solchen phototoxischen Wirkung ist eine ausreichende intrazelluläre Anreicherung eines lichtabsorbierenden Stoffes, eines sogenannten Photosensibilisators, welcher das eingestrahlte Licht absorbieren und die dadurch akquirierte Anregungsenergie an den intrazellulären Sauerstoff weitergeben und diesen dabei in eine reaktive Form überführen kann.

Im Falle des GBM hat sich insbesondere Protoporphyrin IX (PpIX) als geeigneter Photosensibilisator erwiesen [29, 30], welcher als Zwischenstufe der Hämsynthese prinzipiell in allen Zellen gebildet wird. Eine selektive Anreicherung dieser Substanz in den Tumorzellen kann bei durchbrochener Blut-Hirn-Schranke, d. h. ausschließlich bei hochgradigen Gliomen, durch systemische Verabreichung der Vorläufersubstanz 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), üblicherweise in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht [29, 31], erreicht werden. Aus der Kinetik der PpIX-Anreicherung im Hirngewebe ergibt sich ein optimaler Zeitpunkt für die therapeutische Lichtanwendung von ca. 4 bis 5 Stunden nach der systemischen 5-ALA-Verabreichung [32]. Die Selektivität der PpIX-Anreicherung in Tumorzellen gegenüber gesundem Hirngewebe ergibt sich dabei aus dem veränderten Metabolismus der Tumorzellen [33]. Diese Selektivität stellt, abgesehen von der prinzipiell minimalinvasiven Anwendbarkeit dieses Therapieansatzes, den entscheidenden Vorteil gegenüber einer Resektion des gesamten vom Tumor betroffenen Hirnareals dar. Sie ermöglicht es, Tumorzellen durch Lichteinstrahlung abzutöten, dabei aber zugleich normale funktionstragende Zellen weitestgehend zu schonen, da in Letzteren die intrazelluläre PpIX-Konzentration zu gering ist, um eine phototoxische Wirkung zu entfalten.

5-ALA ist für die offene fluoreszenzgestützte Resektion (FGR) von Glioblastomen zugelassen [31], um Tumorgewebe im Resektionsbett sichtbar zu machen, welches sich bei Bestrahlung mit UV-Licht durch rote PpIX-Fluoreszenz vom Hintergrund abhebt. Dies ermöglicht eine vollständigere Resektion des Tumorgewebes. Um darüber hinaus auch die photodynamische Wirkung des PpIX auszunutzen, werden in diesem Zusammenhang neue Therapieansätze diskutiert. Zum Beispiel ist eine Nachbestrahlung des Resektionsbettes zu therapeutischen Zwecken denkbar, um vereinzelte, im Resektionsbett verbliebene Tumorzellen zu zerstören. In diesem Fall bietet eine Bestrahlung mit rotem Licht den Vorteil einer höheren Eindringtiefe ins Gewebe, die zumindest im Bereich von einigen Millimetern liegt. Die Lichteinstrahlung kann dabei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

großflächig von außen oder über ins Gewebe eingeführte Lichtleiter erfolgen. Bei der stereotaktischen interstitiellen PDT (iPDT) werden lichtleiterbasierte zylindrische Lichtapplikatoren zum Teil auch mehrere Zentimeter weit ins Gewebe vorgeschoben, um tiefliegende Tumoren mit dem Therapielicht erreichen zu können. Im Falle des GBM könnte dieser Therapieansatz künftig eine Behandlungsoption für anderweitig nicht oder nur unter extremem Risiko therapierbare Tumoren, zum Beispiel im Bereich des Sprachzentrums, eröffnen.

In einer Pilotstudie zur stereotaktischen iPDT an GBM-Patienten wurden vor dem Hintergrund der Standardtherapie nach Stupp-Protokoll [1] überraschende Langzeittherapieerfolge bei 3 von 5 Patienten (progressionsfreies Überleben 29, 30 und 36 Monate) beobachtet [30]. Dieser Therapieerfolg korrelierte dabei mit einem hohen PpIX-Anreicherungsgrad in biopsiertem Gewebe aus dem Tumorvolumen. Als mögliche Erklärung für die erzielten Langzeiterfolge wird diskutiert, dass das beim Therapieansatz der iPDT nicht resezierte, sondern nach der Lichtbestrahlung in großer Menge im Körper verbleibende Gewebe eine intensive adaptive Immunantwort auslösen könnte [34–38]. Trifft diese Erklärung zu, so wäre davon auszugehen, dass der Immunkompetenz der Patienten für den Langzeitbehandlungserfolg eine hohe Bedeutung zukommt. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen erfordert derzeit noch weitere Forschung.

Essentials

- Die interstitielle photodynamische Therapie führte in einer Pilotstudie überdurchschnittlich häufig zu Langzeittherapieerfolgen, welche durch eine intensive adaptive Immunantwort vermittelt sein könnten. Sie stellt eine vielversprechende Therapieoption für ausgewählte Patienten dar.

Basket trials

Klinische Studien waren bislang meist darauf ausgerichtet, die Wirksamkeit einer bestimmten Prüfsubstanz bei einer histopathologisch gesicherten und einheitlichen Krebserkrankung nachzuweisen bzw. deren Überlegenheit gegenüber einer bisherigen Standardtherapie zu zeigen. In neuerer Zeit stehen in der Onkologie dabei nicht mehr die klassischen Zytostatika im Vordergrund, sondern vielmehr zielgerichtete Therapieformen gegen eine meist genetisch bedingte Veränderung. Das Therapieansprechen von Patienten bei solchen Substanzen kann jedoch trotz gleicher histopathologischer Erkrankung sehr unterschiedlich sein, wohingegen zielgerichtete Therapieformen bei Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen aber gleicher spezifischer Zielstruktur ein vergleichbar positives Ansprechen aufweisen können.

Bei den sogenannten „basket trials“ werden nun neue Studiendesigns verwendet, um gerade Patienten mit seltenen Erkrankungen, welche jedoch beispielsweise eine bekannte genetische Mutation aufweisen, innerhalb einer gemeinsamen Studie mit multiplen Studienarmen zu untersuchen. Hierzu können einerseits zunächst Patienten mit einer gemeinsamen histopathologischen Diagnose mit einer bestimmten zielgerichteten Substanz behandelt werden, um dann im weiteren Verlauf diejenigen Patienten zu identifizieren, welche besonders von der Therapie profitiert haben. Anhand einer umfangreichen genetischen Analyse sollen dann die Marker bestimmt werden, welche für das gute Ansprechen verantwortlich zeichnen, um bei nachfolgenden Untersuchungen Patienten mit eben diesem Markerprofil im Vorfeld zu identifizieren und entsprechend zielgerichtet zu behandeln.

Andererseits können diese umfangreichen molekulargenetischen Analysen aber auch vor Beginn einer Therapie durchgeführt werden, um von Anfang an Patienten entsprechend ihrer spezifischen molekularen Signatur innerhalb verschiedener und mutationsspezifischer Behandlungsarme zu gruppieren. Erste Studien mit diesem neuen Design wurden bereits bei bösartigen Lungen- und Brustraumerkrankungen durchgeführt und sind aktuell für weitere genetische Veränderungen bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen geplant. Zudem wird derzeit an einem der größten Krebszentren der USA eine entsprechende Studie initiiert, um Patienten fachübergreifend aus dem gesamten Bereich der onkologischen Erkrankungen zunächst umfassend genetisch zu testen und dann entsprechend des Markerprofils zu behandeln. Es ist somit zu erwarten, dass diese Studienform auch bei den neuroonkologischen Erkrankungen in den kommenden Jahren einen zunehmenden Stellenwert einnehmen wird.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zusammenfassung und Ausblick

Die Zeit der klassischen Chemotherapie scheint zwar noch nicht beendet zu sein, dennoch nehmen neuere und spezifischere Therapieansätze einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung maligner Gliome ein. Die Behandlung mit alternierenden elektrischen Feldern (TTFields) zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie könnte bei Bestätigung der Ergebnisse der aktuellen Interimsanalyse bald zu einem neuen Standard in der Therapie neu diagnostizierter Glioblastome werden. Unabhängig davon werden immer mehr immunologische Therapieansätze beschrieben, welche als konsequente Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapie mit inhibitorischen Peptiden oder Antikörpern gegen spezifische Tumorproteine verstanden werden können. Dies spiegelt sich auch in der zunehmenden Anzahl unterschiedlicher immunologischer Therapieformen wider, welche sowohl durch passive wie aktive Immunisierung die körpereigene Abwehr zum Kampf gegen den Tumor rekrutieren. Auch die aktuelle sowie zukünftige Studienlandschaft ist nach dem negativen Abschneiden der zuletzt mit großer Hoffnung verfolgten internationalen Studien zur antiangiogenen Therapie von diesen innovativen Therapieansätzen geprägt. Zudem soll durch neue Studiendesigns wie die sogenannten „basket trials“ versucht werden, gerade bei Patienten mit seltenen Erkrankungen systematisch Daten zu erheben, aber auch durch umfangreichere genetische Profilanalysen präzisere Therapieformen zu ermöglichen.

In Zusammenschau mit den aktuellen Erkenntnissen molekularbiologischer Subspezifizierungen und der immer breiteren Verfügbarkeit molekularbiologischer Diagnostik in der klinischen Routine wird sich in den kommenden Jahren sicherlich eine Vielzahl weiterer neuer und innovativer Therapieansätze entwickeln lassen. Damit wird auch das Ziel der personalisierten onkologischen Therapie weiter in den Mittelpunkt rücken.

Literatur

1 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352(10): 987–996

2 Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10(5): 459–466

3 Stupp R, Hegi ME, Neyns B et al (2010) Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol 28(16): 2712–2718

4 Stupp R, Hegi ME, Gorlia T et al (2014) Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15(10): 1100–1108

5 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370(8): 699–708

6 Chinot OL, Wick W, Cloughesy T (2014) Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370(21): 2049

7 Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM et al (2014) Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 15(9): 943–953

8 Sandmann T, Bourgon R, Garcia J et al (2015) Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: Retrospective analysis of the AVAglio trial. J Clin Oncol 33(25): 2735–2744

9 Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C et al (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13(9): 916–926

10 Wick W, Platten M, Meisner C et al (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13(7): 707–715

11 Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R et al (2004) Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. Cancer Res 64(9): 3288–3295

12 Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F et al (2007) Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. Proc Natl Acad Sci USA 104(24): 10152–10157

13 Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al (2012) NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer 48(14): 2192–2202

13a Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al (2015) Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma – first report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. 2015 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 33(Suppl): abstr 2000

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

14 Humphrey PA, Wong AJ, Vogelstein B et al (1990) Anti-synthetic peptide antibody reacting at the fusion junction of deletion-mutant epidermal growth factor receptors in human glioblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 87(11): 4207–4211

15 Pelloski CE, Ballman KV, Furth AF et al (2007) Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. J Clin Oncol 25(16): 2288–2294

16 Inda MM, Bonavia R, Mukasa A et al (2010) Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. Genes Dev 24(16): 1731–1745

17 Heimberger AB, Crotty LE, Archer GE et al (2003) Epidermal growth factor receptor VIII peptide vaccination is efficacious against established intracerebral tumors. Clin Cancer Res 9(11): 4247–4254

18 Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE et al (2010) Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol 28(31): 4722–4729

19 Sampson JH, Mitchell DA (2011) Is cytomegalovirus a therapeutic target in glioblastoma? Clin Cancer Res 17(14): 4619–4621

20 Schuster J, Lai RK, Recht LD et al (2015) A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. Neuro Oncol 17(6): 854–861

21 Neagu MR, Reardon DA (2015) Rindopepimut vaccine and bevacizumab combination therapy: improving survival rates in relapsed glioblastoma patients? Immunotherapy 7(6): 603–606

22 Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 12(4): 252–264

23 Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ (2015) Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. Future Oncol 11(9): 1307–1326

24 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 363(8): 711–723

25 Schijns VE, Pretto C, Devillers L et al (2015) First clinical results of a personalized immunotherapeutic vaccine against recurrent, incompletely resected, treatment-resistant glioblastoma multiforme (GBM) tumors, based on combined allo- and auto-immune tumor reactivity. Vaccine 33(23): 2690–2696

26 Van Gool S, Maes W, Ardon H et al (2009) Dendritic cell therapy of high-grade gliomas. Brain Pathol 19(4): 694–712

27 Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD et al (2013) Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. Cancer Immunol Immunother 62(1): 125–135

28 Kane JR, Miska J, Young JS et al (2015) Sui generis: gene therapy and delivery systems for the treatment of glioblastoma. Neuro Oncol 17(Suppl 2): ii24–ii36

29 Beck TJ, Kreth FW, Beyer W et al (2007) Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. Lasers in Surgery and Medicine 39(5): 386–393

30 Johansson A, Faber F, Kniebühler G et al (2013) Protoporphyrin IX fluorescence and photobleaching during interstitial photodynamic therapy of malignant gliomas for early treatment prognosis. Lasers in Surgery and Medicine 45(4): 225–234

31 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al; ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncology 7(5): 392–401

32 Johansson A, Kreth FW, Stummer W et al (2009) Interstitial photodynamic therapy of brain tumors. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics 16(4): 841–853

33 Stepp H, Beck T, Pongratz T et al (2007) ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment. J Environ Pathol Toxicol Oncol 26(2): 157–164

34 Kammerer R, Buchner A, Palluch P et al (2011) Induction of immune mediators in glioma and prostate cancer cells by non-lethal photodynamic therapy. PLoS One 6(6): e21834

35 Etminan N, Peters C, Lakbir D et al (2011) Heat-shock protein 70-dependent dendritic cell activation by 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic treatment of human glioblastoma spheroids in vitro. British Journal of Cancer 105(7): 961–969

36 Li F, Cheng Y, Lu J et al (2011) Photodynamic therapy boosts anti-glioma immunity in mice: a dependence on the activities of T cells and complement C3. Journal of Cellular Biochemistry 112: 3035–3043

37 Hübner M, Strauss G, Pohla H et al (2015) PDT-treated GBM cells increase effector functions of CD8+ T-Cells. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Karlsruhe, 07.–10.06.2015. Düsseldorf, German Medical Science GMS Publishing House, DocDI.03.04. doi: 10.3205/15dgnc108

38 Hübner M, Strauss G, Effinger D et al (2015) PDT-treated GBM cells increase effector functions of human CD8+ T-Cells. 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, San Antonio, Texas, 19.–22.11.2015, Poster Session, IMPS-15

39 NCT02343406: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma: A Randomized Phase II Study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC Protocol 1410-BTG); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343406

40 NCT02311920: Phase I Study of Ipilimumab, Nivolumab, and the Combination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02311920

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

41 NCT02529072: AVeRT: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab) in Combination With DC Vaccines for the Treatment of Recurrent Grade III and Grade IV Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02529072
42 NCT01903330: A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study of (ERC1671/GM-CSF/Cyclophosphamide) + Bevacizumab vs. (Placebo Injection/Placebo Pill) + Bevacizumab in the Treatment of Recurrent, Bevacizumab naïve Glioblastoma Multiforme Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903330
43 NCT01156584: A Phase 1 Ascending Dose Trial of the Safety and Tolerability of Toca 511 in Patients With Recurrent High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156584
44 NCT01470794: A P1 Ascending Dose Trial of Safety and Tolerability of Toca 511, a Retroviral Replicating Vector, Administered to Subjects at the Time of Resection for Recurrent High Grade Glioma & Followed by Treatment With Toca FC, Extended-Release 5-FC; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470794

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren

K. Jahn, M. Paulig

Abstrakt

Mit den Fortschritten in der Behandlung von Hirntumoren hat auch die Bedeutung der rehabilitativen Therapie der betroffenen Patienten zugenommen. In der Rehabilitation sind dabei drei Aspekte wichtig:

- die primäre Lokalisation und Ausdehnung des Tumors mit entsprechendem neurologischen Defizit
- die sekundären zerebralen und systemischen Folgen der Tumortherapie auf neurologischem und nichtneurologischem Gebiet
- die tertiären psychosozialen und environmentalen Faktoren mit Rückwirkung auf die Effektivität der angebotenen Therapiemaßnahmen

Das von der Lokalisation des Tumors abhängige neurologische Defizit kann sich nach Behandlung eines Hirntumors prinzipiell ähnlich gut und ähnlich schnell bessern wie das gleiche Defizit nach einem Schlaganfall. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Prognose ist in der Neurorehabilitation die Vereinbarung realistischer Therapieziele mit dem Patienten und seinem Umfeld sinnvoll. Die modernen Therapieschemata erfordern häufiger die Weiterführung einer Chemotherapie auch während der Rehabilitation und setzen entsprechende Expertise und Kontrollmöglichkeiten voraus. Die psychosoziale Beratung von Patienten und Familie hat bei Hirntumorpatienten große Bedeutung. Regelmäßig muss die Behandlung von Depression, Epilepsie, Fatigue und Schmerz mit in das multimodale Therapiekonzept eingebunden werden.

Einleitung

Obwohl Hirntumoren nur zwischen 1 % und 2 % der Malignome ausmachen, besitzen sie wegen der sehr häufigen motorischen und nichtmotorischen Defizite die größte Bedeutung für die rehabilitative Behandlung [29]. Ca. 80 % der Hirntumorpatienten benötigen eine Rehabilitation [16]. Die häufigsten neurologischen Defizite sind kognitive Einschränkungen (80 %), Paresen (75 %) und visuell-perzeptive Defizite (50 %) [18]. Einschränkungen verursacht nicht nur der Tumor selbst, sondern auch die vorübergehenden Folgen der chirurgischen Behandlung und die neurotoxischen Effekte von Bestrahlung und Chemotherapie sind relevant. Mit gebesserten 5-Jahres-Überlebensraten der malignen Hirntumoren (ca. 30 % über alle Altersgruppen; www.cancer.org) steigt der Bedarf an Rehabilitation. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Hirntumorpatienten bei der Rehabilitation ähnliche Fortschritte machen wie Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma [4, 7, 10, 11, 19]. Bei Patienten mit Glioblastom wurde gezeigt, dass ca. 95 % sich in Rehabilitationsprogrammen verbessern [26]. Der größte Funktionsgewinn wurde dabei in der Mobilität, Eigenständigkeit in der Körperpflege und Kommunikation erreicht. Die Evidenzlage für die Effektivität von multidisziplinärer Rehabilitation bei Hirntumorpatienten ist dennoch eingeschränkt [15].

Prinzipien der Neurorehabilitation

Wichtigstes Ziel der Neurorehabilitation ist die Wiederherstellung eingeschränkter oder ausgefallener alltagsrelevanter Funktionen. Wenn Nervenzel-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

len durch Hirntumoren oder das umgebende Ödem irreversibel geschädigt wurden, findet eine funktionelle Erholung statt, indem benachbarte und/oder funktionell ähnliche Neurone rekrutiert und in ein aktives, neu verknüpftes Netzwerk eingebunden werden. Diese Re-Organisationsvorgänge werden unter dem Begriff „neuronale Plastizität" zusammengefasst [21].

Die bei Hirntumorpatienten verwendeten Therapieverfahren sind symptomorientiert und unterscheiden sich daher nicht von denen anderer Schädigungsursachen. Abgesehen von der Behandlung begleitender Probleme, beispielsweise von Depression oder Schmerzen, spielt die Pharmakotherapie in der Rehabilitation eine untergeordnete Rolle bei der störungsspezifischen Therapie der Syndrome. Wichtig sind die klare Definition von Behandlungszielen und die regelmäßige Verlaufsevaluation, inwieweit die Ziele angesichts der Dynamik der Grunderkrankung erreicht werden können. Dies ist die Entscheidungsgrundlage für eine Fortführung oder Modifikation der Behandlung.

Für Hirntumorpatienten stehen rehabilitative Behandlungsmethoden zur Verfügung, die auf eine Verbesserung von Funktionen, alltäglicher Aktivität und sozialer Teilhabe abzielen. Konkret kann dies je nach Situation eine berufliche und soziale Wiedereingliederung oder aber auch „nur" präventive Maßnahmen hinsichtlich zu erwartender Komplikationen und Entlastung für betreuende Angehörige bedeuten [13]. Die Rehabilitation kann, den individuellen Bedürfnissen angepasst, im Anschluss an die Akutbehandlung stationär oder auch unter Verbleib des Patienten in seiner Alltagswelt und dem familiärem Umfeld teilstationär (Tagesklinik) oder ambulant erfolgen. Zur Anwendung kommen multidisziplinäre, symptomorientierte, überwiegend übende Verfahren [15, 29]. Bei Patienten mit malignen Tumoren kommt hinzu, dass die Betroffenen mit einer oft ungünstigen Prognose konfrontiert sind. Auch hierfür hält die Rehabilitationsbehandlung mit psychotherapeutischer und sozialpädagogischer Betreuung ein Instrumentarium vor, das Prozesse der Krankheitsverarbeitung günstig zu beeinflussen vermag und Komplikationen, wie Depressionen oder Fatigue, minimieren hilft.

Bei der Rehabilitation von Hirntumorpatienten sind spezifische, individuell unterschiedliche Situationen zu berücksichtigen, um zu entscheiden, welcher Patient wann, in welchem Setting, mit welchen Zielen und wie lange für eine Behandlung infrage kommt [20]. In der Regel unproblematisch ist die Lage bei komplikationslosen kurativ behandelten Tumoren, z. B. in toto resezierten Meningeomen, die ähnlich dem Schädel-Hirn-Trauma oder dem Schlaganfall als einmaliges Läsionsereignis aufgefasst werden können. Hier kann auch eine langfristige Rehabilitationsplanung sinnvoll sein und gegebenenfalls eine längere Hospitalisierung durch eine später zu erwartende bessere Reintegration in die alltägliche Lebenswelt aufgewogen werden. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit malignen Hirntumoren der Zeithorizont, in dem sie von einer rehabilitativen Restitution oder Kompensation profitieren können, oft eingeschränkt. In dieser Situation stehen kurzfristig zu erreichende Rehabilitationsziele mit kritischem Blick auf die Lebensqualität im Vordergrund. Dabei ist es besonders wichtig, persönliche Zielsetzungen von Patient und Angehörigen zu berücksichtigen. Eine rasche Entlassung nach Hause mit entsprechender Adaptation durch Hilfen kann im Einzelfall mehr Lebensqualität bedeuten als leichte funktionelle Verbesserungen durch ein längeres stationäres Training.

Folgendes Indikationsprofil für eine Rehabilitation bei Hirntumorpatienten kann als grobe Leitlinie dienen:

- Vorliegen eines relevanten neurologischen Defizits nach primärer Tumorbehandlung.
- Prognostische Einschätzung macht ein Erreichen eines individuell angepassten Rehabilitationszieles wahrscheinlich.
- Patient ist ausreichend belastbar oder kommunikationsfähig oder dieser Zustand ist erwartungsgemäß durch das Zwischenstadium einer basal orientierten Behandlung (z. B. Frührehabilitation von schwer bewusstseinsgestörten Patienten) erreichbar.
- Patient/Angehörige möchte(n) eine Rehabilitationsbehandlung.

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die durch die Rehabilitation erzielten Effekte nicht nur während oder kurz nach der stationären Behandlungsphase messbar waren, sondern auch nach längeren Zeiträumen von Monaten bis Jahren. Bislang wenig untersucht sind die Effekte ambulanter Rehabilitation bei Hirntumoren [15]. Aus der eigenen klinischen Erfahrung kann aber davon ausgegangen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

werden, dass ambulantes Training zumindest im Hinblick auf den Funktionserhalt und die Lebensqualität der Patienten eine wichtige Rolle spielt.

In Bezug auf die Messung der Therapieeffekte hat sich gezeigt, dass manche in der Onkologie geläufige Scores, wie der Karnofsky-Index, hinsichtlich der funktionellen Änderungen in der Neurorehabilitation keine ausreichende Sensitivität aufweisen [12]. Es existieren jedoch hinreichend sensitive und spezifische Messgrößen und -skalen, die zur Qualitätssicherung und Evaluation des Rehabilitationserfolges herangezogen werden können. In Deutschland spielt der einfach anzuwendende Barthel-Index (BI, lineare Skala von 0–100 Punkten in 5-Punkt-Abständen) in der Korrespondenz mit den Kostenträgern eine wichtige Rolle, um eine verhältnismäßig einfache Zuteilung der Patienten in Rehabilitationsphasen unterschiedlicher Schwere vornehmen zu können. Größte Schwäche des BI ist seine Betonung motorischer Funktionen, wohingegen kognitive Defizite und Sprachstörungen in ihm nicht abgebildet werden. Der BI ist jedoch auch im internationalen Schrifttum als Instrument zur prognostischen Beurteilung bei Tumorpatienten validiert.

Zur Ergänzung des BI um kognitive und psychosoziale Aspekte weist der erweiterte Barthel-Index (EBI) fünf Items (Verstehen, Verständlichkeit, soziale Interaktion, Problemlösen, Lernfähigkeit und Sehen/Neglekt) zusätzlich auf.

Der „functional independence measure“ (FIM) kompensiert ebenfalls die einseitige motorische Betonung des BI durch Hinzunahme von fünf kognitiven Items aus den Bereichen Kommunikation (Verstehen, Ausdruck/sich verständlich machen) und Soziales (soziales Verhalten, Problemlösefähigkeit, Gedächtnis). Zwölf motorische Items erweitern die Messparameter des BI in den Feldern Selbstversorgung, Kontinenz, Transfer und Fortbewegung. Aus der Summe der 17 Einzelscores ergibt sich somit ein Minimalwert von 17 bzw. ein Maximalwert von 126 mit einer dazwischen liegenden ordinalen Skala wesentlich höherer Trennschärfe als beim BI. Der FIM eignet sich gut, um Score-Änderungen auch über kürzere Zeiträume, z. B. einzelne Tage, erfassen und damit die Effektivität einer Behandlung valide abbilden zu können.

Essentials

- Primäres Ziel ist die Wiederherstellung alltagsrelevanter Funktionen in Abstimmung mit der individuellen Schwerpunktsetzung des Patienten und mit seinem Umfeld.

Neurorehabilitation spezifischer Defizite

Sensomotorik

Bei besonders schwer betroffenen, wenig mitwirkungsfähigen Patienten ist zunächst auf die Verhinderung von Sekundärschäden zu achten (ausreichend häufige Umlagerung zur Vermeidung von Dekubitus und Nervendruckläsionen; passive Mobilisation mit Dehnung von Muskeln, Sehnen und Gelenken, um der Tendenz von Muskel-, Sehnenverkürzungen und Gelenkkapselschrumpfung vorzubeugen; Schienenlagerung bei pathologischen Extremitätenstellungen durch die Ausbildung von Spastik, z. B. Spitzfuß, Flexionsmuster der Finger und des Handgelenkes). Eine Mobilisierung in den Sitz und bei kreislaufstabilen Patienten auch baldmöglichst in den Stand (gegebenenfalls mit Hilfsmitteln wie Stehbett, Stehbrett, Standing) beugt nicht nur der Spitzfußentwicklung und Entmineralisierung des Knochens vor, sondern führt auch zu einer physiologischen Kreislaufbelastung und stellt häufig einen Weckreiz mit verbesserter Kontaktfähigkeit des Patienten dar.

Beim mitwirkungsfähigen Patienten steht die funktionsorientierte Übungstherapie ganz im Vordergrund. Für die Übungstherapie ist eine minimale motorische Funktion Voraussetzung. Ist diese (noch) nicht gegeben, wird versucht, durch die Kombination von Willkürinnervation, Dehnung (Exzitation von Muskelspindeln) und sensibler Reize eine Reizsummation an der Vorderhornzelle zu erreichen und damit eine Kontraktion auszulösen. Die EMG-getriggerte Elektrostimulation basiert darauf, dass mit Oberflächenelektroden die Willkürinnervation weniger motorischer Einheiten detektiert wird und mit einer durch Elektrostimulation hervorgerufenen vollständigen Kontraktion des angesteuerten Muskels „belohnt“ wird. Das zielgerichtete repetitive motorische Üben gilt derzeit als effektivste Therapiemethode. Die traditionellen Konzepte der Physio- und Ergotherapie (z. B.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bobath-Methode, PNF – propriozeptive neuromuskuläre Faszilitation) inkorporieren diesen Therapieeinsatz zunehmend, sodass hier der Anteil aktiver, zielorientierter Übungstherapie zugunsten (immobilisierender) Elemente zur Tonusregulation zunimmt.

Gemeinsames Ziel aller Methoden ist die Erreichung eines möglichst physiologischen und effektiven Bewegungsablaufes. Allerdings steht für das aufgabenorientierte repetitive Training die Zielerreichung im Vordergrund. Bei leichteren Armfunktionsstörungen hat sich das Armfähigkeitstraining nach *Platz* [22] (mit Übungen zur Manipulation, Zielerreichung, Fingergeschwindigkeit usw.) bewährt. Bei schweren Paresen erleichtert ein bilaterales Training mit Initiierung symmetrischer Bewegungen die Ansteuerung des gelähmten Armes. Das Vorliegen einer einseitigen Armparese führt in der Regel zur Kompensation durch die nicht gelähmte Seite und resultiert nach *Taub* in einem „erlernten Nichtgebrauch" der gelähmten Extremität. Die Immobilisation der nicht gelähmten Seite für mehrere Stunden pro Tag ermöglicht durch den erzwungenen Gebrauch (forced use) der gelähmten Seite ein Wiedererlernen von Bewegungen auf der gelähmten Seite und damit eine Umkehr dieses Prozesses [21].

Auch die Rehabilitation des Gehens ist am erfolgreichsten, wenn frühzeitig mit einer hohen Repetitionsrate geübt wird. Das Laufbandtraining mit partieller Gewichtsentlastung ermöglicht den Beginn des Gangtrainings, noch bevor der Patient sein volles Körpergewicht tragen kann und sichert den Patienten durch einen Aufhängemechanismus vor Stürzen. Ein hochgradig paretisches Bein muss bei dieser Therapie durch den Therapeuten gesetzt werden und ein zweiter Therapeut ist gegebenenfalls nötig zur Stabilisation des Beckens. Robotergestützte Systeme wie der „Geo-Gangtrainer" [9] und der „Lokomat" (Hocoma, Schweiz) erzwingen durch eine maschinelle Führung auch des hochgradig paretischen Beines ein quasi physiologisches Bewegungsmuster und erlauben den Personaleinsatz während der Therapie auf einen Therapeuten zu beschränken. Leichtere Beinparesen manifestieren sich häufig in einem Defizit der Fußhebung. Dies kann durch zeitgerechte Stimulation des N. peronaeus (sogenannte funktionelle Elektrostimulation – FES) im Sinne einer Prothese ausgeglichen, aber auch therapeutisch eingesetzt werden. Dadurch lässt sich ein wesentlich flüssigerer Ablauf der Gangbewegung erreichen. Wesentlich für alle motorische Rehabilitation ist nach aktuellem Kenntnisstand eine hohe Übungsintensität bzw. Repetitionsrate.

Kognition und Wahrnehmung

Kognitive Defizite sind für viele Hirntumorpatienten ein relevantes Problem, beeinflussen die Lebensqualität entscheidend und sollten daher in der Rehabilitation unbedingt behandelt werden [1]. Computerassistierte kognitive Rehabilitationsmethoden werden in jüngster Zeit durch Training in virtuellen Umgebungen ergänzt und sind effektiv [32, 33]. Kognitive Rehabilitation verbessert die Alltagskompetenz der Tumorpatienten und ihre kognitiven Leistungen [35]. Oft bilden sich kognitive Defizite nicht ausreichend gut im klinisch neurologischen Untersuchungsbefund ab. Dies trifft vor allem für Aufmerksamkeitsstörungen zu, die zu den häufigsten Störungsbildern nach erworbenen Hirnschädigungen zählen. Eine differenzierte störungsspezifische Testung ist deshalb zur Planung einer kognitiven Rehabilitation erforderlich.

Vielfältige Faktoren haben bei Hirntumorpatienten Einfluss auf die Entwicklung neuropsychologischer Defizite. Hierzu zählen unter anderem Wachstumsverhalten und Lokalisation des Tumors. Kognitive Störungen können aber auch Folge der Primärbehandlung des Tumors sein [28]. Nach Strahlen- und nach neurotoxischer Chemotherapie können schleichend progrediente kognitive Einbußen bis hin zu demenzieller Entwicklung auftreten [25].

Tabelle 1 zeigt die wichtigsten neuropsychologischen Störungsbilder, bei welchen Tumorlokalisationen sie besonders zu erwarten sind und Beispiele zu deren rehabilitativer Behandlung [21].

Für neuropsychologische bzw. neurolinguistische Behandlungsverfahren stehen Einzeltherapien und Gruppentherapien zur Verfügung. Bei Hirntumorpatienten ist eine hohe Komorbidität mit Depression zu beachten, die wiederum Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Neben antidepressiver Pharmakotherapie sind eine psychotherapeutische Begleitung bzw. Gespräche zur Krankheitsverarbeitung, wie auch die Einbeziehung der Angehörigen von herausragender Bedeutung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Rehabilitative Behandlung neuropsychologischer Störungsbilder.

Syndrom	Läsionsort	Behandlungsbeispiele
Aufmerksamkeitsstörungen	unspezifisch; es gibt keine Hirnläsion, die prädiktorisch eine Aufmerksamkeitsstörung ausschließt; häufig jedoch bei quantitativ relevanten kortikalen und subkortikalen Schädigungen sowie bei Läsionen des Tegmentums des oberen Hirnstamms oder Thalamus	spezifisches Aufmerksamkeitstraining, vielfach PC-gestützt, Transfer in Alltagssituationen, Kompensationsstrategien
Gedächtnisstörungen	bei amnestischem Syndrom: Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Fornix, Corpora mamillaria, Nucleus anterior thalami, Septumkerne bei herausragender retrograder Amnesie: möglicherweise kombinierte Läsionen frontobasal und temporopolar	repetitives Üben mit dem Ziel einer Restitution der gestörten Gedächtnisleistung ist nicht hilfreich; Training kompensatorischer interner und externer Gedächtnisstrategien und Adaptation der Umwelt stehen im Vordergrund
Exekutivfunktionsstörungen	nach klassischer Ansicht vor allem nach dorsolateralen präfrontalen Läsionen, kommen allerdings auch nach extrafrontalen Läsionen vor	Informationsstrukturierung, Automatisierung wichtiger Abläufe, Training des planenden und problemlösenden Denkens, Feedback-orientierte Ansätze
Zentrale Sehstörungen, Störungen der Raumwahrnehmung und räumlich-konstruktive Störungen	Gesichtsfelddefekte: visuelle Afferenz bis primäre Sehrinde visuelle Agnosien: inferiorer temporo-okzipitaler Übergang räumliche Störungen: überwiegend parietal	Explorationstraining, Lesetraining, optokinetische Stimulation, räumlich-konstruktives Training, Feedback-orientierte Ansätze, mnemonisches Training
Neglekt	rechtshemisphärisch > linkshemisphärisch; parietal oder posterothalamisch, nach neueren Ergebnissen Insel und obere Temporalwindung	Explorationstraining, Nackenmuskelvibration, optokinetische Stimulation
Affektive Störungen und Störungen des Sozialverhaltens	unspezifisch; disinhibitorische Phänomene und Probleme bei emotionaler Entscheidungsfindung häufig bei ventromedianen frontalen Läsionen	Psychotherapie, kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze, Antidepressiva, gegebenenfalls Versuch mit Antikonvulsiva bei ausgeprägter Störung der Impulskontrolle
Mangelndes Störungsbewusstsein	unspezifisch; Anosognosie für Hemiplegie: rechtshemisphärisch > linkshemisphärisch	Awarenesstraining
Apraxie	weit überwiegend linkshemisphärisch, vor allem parietal; rein linksseitige Apraxie bei Balkendiskonnektion	ergotherapeutisches Training mehrgliedriger Alltagshandlungen
Aphasie	linkshemisphärisch >> rechtshemisphärisch; perisylvische Netzwerke, hohe interindividuelle Varianz	sprachsystematische und sprachpragmatische, nicht-sprachlich-kommunikationsorientierte Behandlungsverfahren
Sprechapraxie	linkshemisphärisch >> rechtshemisphärisch; anteriore Insel und Broca-Region	Training artikulatorischer Bewegungsabläufe, taktile Stimulation (TAKTKIN)
Schriftsprachliche Störungen (Dysgraphie, Dyslexie)	ähnliche Läsionsmuster wie Aphasien; bei reiner Alexie primäre Sehrinde links und Splenium des Balkens	modellorientierte Übungsbehandlungen, mnemotechnische Übungen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abgesehen von Antidepressiva hat die Pharmakotherapie bei der Behandlung von neuropsychologischen Syndromen klinisch nur eine geringe Bedeutung. Allerdings gibt es erste Hinweise, dass die bei der Alzheimer-Demenz wirksamen Cholinesterasehemmer auch bei Patienten mit Hirntumoren eine günstige Wirkung auf die Kognition haben könnten [27].

Schlucken

Die Angaben zur Häufigkeit von Dysphagien bei Hirntumorpatienten schwanken mit 15–63 % sehr stark [31]. Auftretenswahrscheinlichkeit und Schwere einer Dysphagie hängen wesentlich von der Tumorlokalisation ab. Schwere Schluckstörungen finden sich häufig bei Raumforderungen der Schädelbasis (besonders bei Affektion mehrerer Hirnnerven, etwa im Foramen-jugulare-Bereich), des Hirnstamms und des vierten Ventrikels. Besonders im letzteren Fall können Dysphagien erst postoperativ in Erscheinung treten, nämlich dann, wenn es bei der Ablösung des Tumors vom Boden der Rautengrube zu (vaskulären) Läsionen im Bereich der hinteren Medulla oblongata kommt – dort, wo sich die Schluckzentren des Hirnstammes befinden.

Führende klinische Symptome sind eine veränderte Stimmqualität und Husten oder respiratorische Störungen nach dem Schlucken, sowie die Unfähigkeit, den eigenen Speichel zu schlucken. Rezidivierende pulmonale Infekte bei fehlendem Husten nach dem Schlucken können auf eine „silent aspiration" verweisen. Die transnasale Videoendoskopie und die Videofluoroskopie des Schluckens helfen bei der Einschätzung des Dysphagieschweregrades [23].

Inzwischen ist für mehrere Verfahren der Schlucktherapie ein Wirksamkeitsnachweis erbracht worden [23]. Beispielsweise konnte in zwei randomisiert kontrollierten Studien gezeigt werden, dass das Shaker-Manöver (head rising exercise) bei Öffnungsstörungen des oberen Ösophagussphinkters wirksam ist. Oft sind diätetische Maßnahmen indiziert (etwa Andicken von Flüssigkeiten), unter Umständen ist die Anlage einer nasogastralen oder PEG-Sonde erforderlich. Wenn trotz oraler Nahrungskarenz Speichel in großen Mengen aspiriert wird, besteht meist die Indikation zum Einsetzen einer geblockten Trachealkanüle. Prospektive Studien zeigen nach Schlucktherapie bei Hirntumorpatienten eine signifikante und vom Ausmaß her anderen Schädigungsätiologien vergleichbare Verbesserung von Dysphagien [24].

Essentials

- Für die Lebensqualität sind die Erhaltung und Wiederherstellung der Mobilität (Motorik), die kognitive Autonomie und die selbständige Kontrolle ernährungsassoziierter Körperfunktionen (u. a. Schlucken) entscheidend.

Rehabilitation der Folgen der Tumortherapie

In Zusammenhang mit der chirurgischen Behandlung spielen in der Rehabilitationsphase in einigen Fällen die Stabilisierung von Respiration, Kreislauf, Blasen- und Darmfunktion und die Prävention von thrombembolischen, infektiologischen oder epileptologischen Komplikationen eine Rolle.

Als Folge der Strahlentherapie treten akute (innerhalb der ersten 2 Wochen), subakute (bis 4 Monate nach Bestrahlung) und chronische (> 4 Monate) Enzephalopathien auf, die aber mit den modernen Behandlungsprotokollen seltener geworden sind [2, 29]. In der akuten Phase sind Kopfschmerzen, Zunahme der Fokalneurologie und epileptische Anfälle typische Manifestationen der mit einer Hirnschwellung einhergehenden Enzephalopathie. Die Prophylaxe und Behandlung erfolgt regelhaft mit Steroiden. Im subakuten Stadium können Vigilanzschwankungen und kognitive Defizite typische Symptome sein [8]. Diese Zeichen sind prinzipiell rückbildungsfähig und müssen von Tumorprogress oder infektiologischen Komplikationen unterschieden werden. Bei Tumoren in der hinteren Schädelgrube können in dieser Phase auch vermehrt Hirnstammsymptome bis hin zum Koma auftreten. Oft ist in der Rehabilitation eine begleitende Steroidtherapie erforderlich, deren Dosierung wegen der Gefahr der Entwicklung von relevanten Nebenwirkungen (Steroidmyopathie) mit entsprechender Muskelschwäche regelmäßig überdacht werden sollte. In der chronischen Phase sind zunehmende kognitive Defizite typisch. Wenn eine strahlenassoziierte Leukenzephalopathie auftritt, so können weitere Symptome eine kleinschrittige Gangstörung mit Urininkontinenz und Entwicklung einer subkortikalen Demenz (analog zum Normaldruck-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

hydrozephalus oder der vaskulären Enzephalopathie) sein. In dieser Phase muss die Rehabilitation – häufig im ambulanten Rahmen – ein neuropsychologisches Training mit einschließen.

Die beim malignen Gliom eingesetzten Chemotherapeutika (z. B. Temozolomid) sind vergleichsweise gut verträglich, können aber die Rehabilitation durch die Induktion von Fatigue, Kopfschmerzen und allgemein verminderter Belastbarkeit beeinflussen. Bei Hirnmetastasen kommen zur Behandlung des Primärtumors weitere Chemotherapeutika zum Einsatz, die als relevante Nebenwirkung Polyneuropathien induzieren können (z. B. Taxotere, Vincristin, Cisplatin) oder die Herzfunktion beeinträchtigen (Anthrazykline).

Essentials

- Neben dem Tumor tragen auch die Therapiefolgen zur individuellen Einschränkung des Patienten bei und müssen behandelt werden.

Psychosoziale Aspekte in der Rehabilitation

Die Behandlung der psychologischen Folgen der Tumorerkrankung hat entscheidenden Einfluss auf Lebensqualität, Aktivität und Partizipation bei Hirntumorpatienten [14]. Durch das verbesserte Überleben sind psychologisches Wohlbefinden und Lebensqualität auch für einen längeren Zeitraum anzustreben [6]. Neben der Bewältigung einer neuen Lebenssituation mit Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei bestehenden neurologischen und neuropsychologischen Defiziten muss zusätzlich die Diagnose einer malignen Erkrankung verarbeitet werden.

Folgende Faktoren sind bei der Krankheitsbewältigung von Bedeutung:

- Prognose der Tumorerkrankung (z. B. kurze Lebenserwartung)
- Ausmaß der sensorischen, motorischen und neuropsychologischen Defizite
- belastende Behandlungen (z. B. Radiatio, Chemotherapie)
- vorhandenes Rehabilitationspotenzial
- prämorbide Persönlichkeit
- eigene psychosoziale Ressourcen
- familiäre Unterstützung und soziales Umfeld

Die Coping-Forschung hat den wichtigen Einfluss der Krankheitsverarbeitung auf Verlauf und Prognose von Tumorleiden als zentralen Teil einer vielschichtigen Vernetzung subjektiver und objektiver Faktoren belegt [5]. Da der Patient in besonderem Maße Akteur des Geschehens ist, führt kein Weg an seiner subjektiven Wahrnehmung und Bewertung der Situation vorbei, um seine Störungen und Defizite positiv beeinflussen zu können.

Eine zentrale Rolle spielt die Qualität der Aufklärung durch eine kompetente Instanz, in der Regel durch einen Arzt, der über Empathie, eine adäquate Gesprächsführungstechnik und spezifisches Fachwissen verfügt. So bietet sich die Chance, authentisch und an den Möglichkeiten und Bedürfnissen des Patienten orientiert, über Dignität, Verlauf und Prognose der Erkrankung zu informieren. Vor allem wenn ausgeprägte kognitive Defizite die bewusste Krankheitsverarbeitung des Patienten beeinträchtigen, kommt der Integration der Angehörigen als Ko-Therapeuten und Dolmetscher des Patienten im Rehabilitationsprozess eine erhebliche Bedeutung zu, besonders wenn es gelingt, auch sie in das interdisziplinäre Team einzubinden. Gerade in der Frühphase der Rehabilitation kann das Konzept des Rooming-in sehr hilfreich sein, bei dem nahe Verwandte mit in die Zimmersituation und den Rehabilitationsprozess eng einbezogen werden können. Dabei ist zu beachten, dass Angehörige als Mitbetroffene im Krankheitsverlauf oft selbst psychische Unterstützung benötigen [3].

Die Aufgabe der ärztlichen und psychologischen Psychotherapie besteht neben der Entlastung und dem „Holding“ des Patienten in der Unterstützung des Bewältigungsprozesses und in der Entwicklung individueller ressourcenorientierter Bewältigungsstrategien. Nur so lassen sich neue Lebensperspektiven entwickeln. Bei einer Tumorerkrankung steht im Mittelpunkt das gemeinsame Erarbeiten realistisch erreichbarer Ziele, im Sinne einer verbesserten Lebensqualität, einer optimierten häuslichen Betreuungssituation und in der Herausforderung, ein Leben mit oder trotz Handicap lebenswert zu gestalten. Deshalb ist eine detaillierte sozialpädagogische Beratung und Betreuung von Patient und Angehörigen während des gesamten rehabilitativen Prozesses unerlässlich.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Essentials

- Ohne Berücksichtigung psychosozialer Faktoren ist die volle Ausschöpfung des Rehabilitationspotenzials nicht mit Wahrscheinlichkeit zu erreichen.

Behandlung der Begleitsymptome

Fatigue und Depression

Zahlreiche Komponenten tragen beim Tumorpatienten zur Fatiguesymptomatik bei (z. B. metabolisch, endokrin, depressiv, medikamentös). Die Fatiguesymptome können im Rahmen der Rehabilitation mit stimulierenden Medikamenten gebessert werden (z. B. Methylphenidat, Modafinil) [17]. Die Behandlung von Fatigue, Schlafstörungen und Schmerzen ist auch wichtig zur Besserung depressiver Episoden.

Schmerz

Etwa 50–75 % der Hirntumorpatienten haben Kopfschmerzen [17]. Bei infratentoriellen Tumoren sind Kopfschmerzen häufiger als bei supratentoriellen Tumoren [34]. Wenn erhöhter Hirndruck die Ursache ist, so treten oft begleitend Übelkeit oder Erbrechen auf. Schmerzen sollten leitliniengerecht und ausreichend behandelt werden.

Symptomatische Epilepsie

Epileptische Anfälle sind in etwa 50 % das Erstsymptom eines Hirntumors und treten im Verlauf bei ca. 80 % auf. Bei niedriggradigen Gliomen sind epileptische Anfälle häufiger als bei malignen Gliomen [30]. Das Risiko eines Rezidivs nach dem ersten Anfall liegt bei > 75 %. Es stehen Medikamente ohne relevante Interaktionen (z. B. Levetiracetam), mit stimmungsstabilisierenden Eigenschaften (z. B. Lamotrigin) oder mit potenziell günstigem Effekt auf die Wirkung einer Chemotherapie (z. B. Valproinsäure) zur Verfügung. Etwa 70 % der Hirntumorpatienten werden unter der Behandlung anfallsfrei [30].

Sozialmedizinische Aspekte der Tumorrehabilitation

Derzeit wird dem Prozess der Neurorehabilitation in Zusammenarbeit mit den Kostenträgern ein sogenanntes Phasenmodell zugrunde gelegt, das in Abhängigkeit von bestimmten Assessmentkriterien (in der Regel Barthel-Index) eine Abgrenzung von rehabilitativen Stufen und Zuständigkeiten vornimmt. Hier gibt es jedoch Unterschiede in verschiedenen Bundesländern. Im Bereich der stationären Rehabilitation wird unterschieden:

Phase B (= Frührehabilitation)
Barthel-Index (BI) 0–30 (+ akutmedizinischer Behandlungsbedarf)

Phase C
BI 35–65

Phase D (= Anschlussheilbehandlung)
BI 70–100

Darüber hinaus stehen weiterführende teilstationäre (Tagesklinik) und ambulante Einrichtungen zur Verfügung, deren Ziel neben der Fortführung der störungsspezifischen Behandlung vor allem auch die alltagsnahe, soziale und, wo möglich, berufliche Reintegration ist (z. B. Supervision eines „therapeutischen Arbeitsversuchs“ unter fortlaufender Krankschreibung). Weitere Informationen zum Phasenmodell siehe Empfehlungen der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR): www.bar-frankfurt.de

Weitere Informationen zu Rehakliniken: www.rehakliniken.de

Teilweise wählt der Kostenträger die Klinik selbst aus.

Zusammenfassung und Ausblick

Hirntumorpatienten sollten am Defizit orientiert früh und intensiv rehabilitiert werden. Die Rehabilitation kann und soll parallel zur primären Tumortherapie beginnen. Im multimodalen Behandlungskonzept werden das primäre neurologische Defizit, die sekundären Folgen der Tumortherapie und die psychosozialen Faktoren berücksichtigt. Begleitsymptome wie Fatigue und Schmerz müssen behandelt werden, um die Rehabilitation sinnvoll durchzuführen. Das neurologische Defizit im Rahmen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

einer Tumorerkrankung bessert sich ähnlich gut wie das gleiche Defizit nach einem Schlaganfall. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Prognose ist in der Neurorehabilitation die Vereinbarung realistischer Therapieziele mit dem Patienten und seinem Umfeld sinnvoll.

Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren die Einschätzung gereift, dass auch Patienten mit malignen Hirntumoren von der Rehabilitation ihrer neurologischen Defizite profitieren. Es sind dringend hochwertige, kontrollierte Studien erforderlich, um die richtigen Patienten für die Therapieprogramme auszuwählen. Die wachsenden technischen Möglichkeiten (virtuelle Umgebungen, assistierte Lokomotionssysteme) werden die Rehabilitation für den Patienten effektiver machen und sie werden es ermöglichen, im Anschluss an ein stationäres Behandlungsprogramm eine am Bedarf orientierte ambulante oder häusliche Therapie fortzuführen.

Literatur

1 Bull KS, Kennedy CR (2013) Neurocognitive effects of CNS tumors. Handb Clin Neurol 112: 967–972
2 Dudel C (2014) Hirntumoren. In: Müller F, Walther E, Herzog J (eds) Praktische Neurorehabilitation. Kohlhammer, Stuttgart, pp 58–60
3 Gadomski M (1999) Die Rolle(n) der Angehörigen am Beispiel der Rehabilitation von Patienten mit schwerem erworbenen Hirnschaden. Neurol Rehab 5: 183–186
4 Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E et al (2009) Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: a comparative study. J Clin Neurosci 16: 74–78
5 Gerdes N, Weis J (1999) Zur Theorie der Rehabilitation. In: Bengel J, Koch U (eds) Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften. Springer, Heidelberg
6 Giovagnoli AR, Meneses RF, Silvani A et al (2014) Quality of life and brain tumors. J Neurol 261: 894–904
7 Greenberg E, Treger I, Ring H (2006) Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil 85: 568–573
8 Grimm SA, DeAngelis LM (2007) Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy. In: Aminoff MJ (ed) Neurology and General Medicine. Churchill Livingstone, New York, p 523
9 Hesse S, Liepert J (2004) Motorische Rehabilitation. In: Nelles G (ed) Neurologische Rehabilitation. Thieme, Stuttgart, pp 74–87
10 Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L (1998) Functional outcome after brain tumor and acute stroke: a comparative analysis. Arch Phys Med Rehabil 79: 1386–1390
11 Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L (2000) Functional outcomes in patients with brain tumor after inpatient rehabilitation: comparison with traumatic brain injury. Am J Phys Med Rehabil 79: 327–335
12 Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS (2001) Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. Arch Phys Med Rehabil 82: 1540–1546
13 Kirshblum S, O'Dell MW, Ho C et al (2001) Rehabilitation of persons with central nervous system tumors. Cancer 92: 1092–1138
14 Khan F, Amatya B (2013) Factors associated with long-term functional outcomes, psychological sequelae and quality of life in persons after primary brain tumor. J Neurooncol 111: 355–366
15 Khan F, Amatya B, Drummond K et al (2015) Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumor treatment. Cochrane Database Syst Rev 8: CD009509
16 Lehmann J, DeLisa JA, Warren CG et al (1978) Cancer rehabilitation assessment of need development and education of a model of care. Arch Phys Med Rehabil 59: 410–419
17 Lovely M (2004) Symptom management of brain tumor patients. Semin Oncol Nurs 20: 273–283
18 Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG et al (2001) Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. Am J Phys Med Rehabil 80: 346–350
19 O'Dell MW, Barr K, Spanier D et al (1998) Funtional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. Arch Phys Med Rehabil 79: 1530–1534
20 Paulig M (2006) Patienten mit Hirntumoren: spezielle Aspekte der Rehabilitation. Neurol Rehabil 12: 1–6
21 Paulig M, Herzog J, Koenig E et al (2007) Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren. In: Tonn JC et al (eds) Manual Hirntumoren und spinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München, pp 174–185
22 Platz Th (2004) Motor System Plasticity, Recovery and Rehabilitation (Special Issue). Restorative Neurology and Neuroscience 22: 137–398
23 Prosiegel M (federführend) (2012) Rehabilitation neurogener Dysphagien – Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). www.dgn.org
24 Prosiegel M, Heintze M, Wagner-Sonntag E et al (2002) Schluckstörungen bei neurologischen Patienten: Eine prospektive Studie zu Diagnostik, Störungsmustern, Therapie und Outcome. Nervenarzt 73: 364–370
25 Rao SM, Bieliauskas LA (1983) Cognitive rehabilitation two and one-half years post right temporal lobectomy. J Clin Neuropsychol 5: 313–320
26 Roberts PS, Nuno M, Sherman D et al (2014) The impact of inpatient rehabilitation on function and survival of newly diagnosed patients with glioblastoma. PM R 6: 514–521

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

27 Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr et al (2006) Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. J Clin Oncol 24: 1415–1420
28 Steinbach JP, Blaicher HP, Herrlinger U et al (2006) Surviving glioblastoma for more than 5 years: the patient's perspective. Neurology 66: 239–242
29 Vargo M (2011) Brain tumor rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil 90: S50–S62
30 Weller M, Stupp R, Wick W (2012) Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? Lancet Oncol 13: e375–382
31 Wesling M, Brady S, Jensen M et al (2003) Dysphagia outcomes in patients with brain tumors undergoing inpatient rehabilitation. Dysphagia 18: 203–210
32 Yang S, Chun MH, Son YR (2014) Effect of virtual reality on cognitive dysfunction in patients with brain tumors. Ann Rehabil Med 38: 726–733
33 Yoon J, Chun MH, Lee SJ et al (2015) Effect of virtual reality based rehabilitation on upper extremity function in patients with brain tumor: controlled trial. Am J Phys Med Rehabil 94: 449–459
34 Ziai W (2007) Headache and other neurological complications. In: Berger AM, Schuster JH, von Roenn JH (eds) Palliative Care and Supportive Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 401–414
35 Zucchella C, Capone A, Codella V et al (2013) Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. J Neurooncol 114: 93–100

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Palliativmedizinische Maßnahmen

C. Bausewein, G. D. Borasio, S. Lorenzl

Abstrakt

Patienten mit malignen Hirntumoren haben unterschiedlichste palliativmedizinische Bedürfnisse. Zu den körperlichen Symptomen zählen v. a. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, aber auch zunehmende Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Die psychosoziale Situation ist häufig geprägt von Kommunikationsproblemen und Persönlichkeits- und Wesensveränderungen. Palliativmedizinische Betreuung mit Symptomkontrolle und Unterstützung bei psychosozialen und spirituellen Problemen ist Aufgabe aller, die Patienten mit Hirntumoren behandeln. Bei besonders komplexen Problemen ist die Unterstützung durch spezialisierte Palliativbetreuung indiziert.

Einleitung

„Menschenwürdig leben bis zuletzt" ist der Leitgedanke der Hospizidee und der Palliativmedizin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Palliativmedizin als einen „Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind. Dies geschieht durch Prävention und Linderung von Leiden mittels Früherkennung und sorgfältiger Untersuchung und Behandlung von Schmerzen und anderen Problemen physischer, psychosozialer und spiritueller Natur" [1].

Palliativbetreuung

- bejaht das Leben und sieht Sterben als normalen Prozess an,
- beschleunigt das Sterben nicht und zögert den Tod nicht hinaus,
- bietet Unterstützung an, damit Patienten so aktiv wie möglich bis zum Tod leben können,
- bietet Unterstützung an, um der Familie während der Erkrankung des Patienten und in der Trauerphase zu helfen.

Das Konzept der Palliativbetreuung hat sich im Laufe der Entwicklung weit über die Betreuung in der Terminalphase ausgedehnt. Da palliativmedizinische Bedürfnisse auch schon früher im Krankheitsverlauf bestehen, ist eine Palliativbetreuung bei vielen Patienten auch oft schon lange vor dem Sterben notwendig. Dabei liegt die allgemeine Palliativversorgung in der Hand der Primärbehandler und nur bei komplexen Patientensituationen und Fragestellungen sollte die Begleitung durch ein multiprofessionelles Team der spezialisierten Palliativversorgung erfolgen [2].

Patienten mit Hirntumoren leiden unter verschiedenen Belastungen [3–6]:

- soziale Probleme
- funktionale Defizite, Unterstützungsbedarf bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- existenzielle Gedanken und Todesangst bei Patienten und Angehörigen
- emotionale Belastung der Angehörigen
- Informationsdefizite, Ungewissheit
- Einschränkung bei der Kommunikation, z. B. durch Persönlichkeitsveränderungen oder neuropsychiatrische Symptome

Essentials

- Palliativbetreuung zielt auf die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomkontrolle und Unterstützung bei psychosozialen und spirituellen Fragen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Kommunikation

Aufklärung

Die Aufklärung bei Patienten mit malignen Hirntumoren ist angesichts der meist schlechten Prognose eine Herausforderung für den betreuenden Arzt. Die oft quälend erlebte Hilflosigkeit auf beiden Seiten darf aber nicht zum Verschweigen von Informationen führen, die für die weitere Lebensplanung des Patienten wesentlich sind. Natürlich kann die Aufklärung kein standardisierbares Verfahren sein; eine frühzeitige und offene Aufklärung stellt allerdings den ersten Schritt zu einer erfolgreichen palliativen Therapie dar.

Folgende Punkte haben sich in der Praxis bewährt:

Initial-Aufklärung

Die Erstdiagnostik erfolgt in der Regel stationär in einer neurologischen oder neurochirurgischen Abteilung. Der stationäre Aufenthalt erlaubt eine stufenweise Initial-Aufklärung, bei welcher der Arzt dem Patienten sukzessive Informationen anbietet, mit der Möglichkeit zum Überlegen und Nachfragen über mehrere Tage. Das Abschlussgespräch vor Entlassung sollte im Beisein der Familie, insbesondere des Partners, erfolgen. Eine Aufklärung der Angehörigen in Abwesenheit des Patienten ist aus ärztlicher wie auch aus rechtlicher Sicht strikt abzulehnen [7]. Auf der anderen Seite haben Patienten wie Angehörige ein Recht auf Nichtwissen, das respektiert werden muss. Ein wichtiges Ziel des Abschlussgespräches ist es, den Patienten und ihren Familien die Botschaft zu vermitteln: „Wir sind für Sie da und wir werden Sie während Ihres gesamten Krankheitsverlaufs nicht im Stich lassen".

Art der Diagnosemitteilung

Für die Übermittlung schlechter Nachrichten hat sich im klinischen Alltag das SPIKES-Modell nach *Baile* und *Buckman* bewährt [8]. SPIKES steht für:

1. setting up the interview (Vorbereitung des Interviews)
2. assessing the patient's perception (Feststellung der Sicht des Patienten von seiner Krankheit)
3. obtaining the patient's invitation (Einladung zur Mitteilung der Informationen)
4. giving knowledge and information to the patient (dem Patienten Wissen und Informationen vermitteln)
5. addressing the patient´s emotions with empathic responses (empathische Reaktion auf die Emotionen des Patienten)
6. strategy and summary (weiteres Vorgehen und Zusammenfassung)

Das richtige Setting (ruhig, ohne Unterbrechungen und mit genügend Zeit) ist wichtige Voraussetzung. Der Arzt sollte am Anfang versuchen zu eruieren, was der Patient schon weiß oder vermutet und was er zusätzlich erfahren möchte. Danach sollte zunächst ein „Warnschuss" abgegeben werden, z. B.: „Leider waren die Ergebnisse der Untersuchungen nicht die, die ich für Sie erhofft hatte." Anschließend sollten sukzessive kleine Informationseinheiten angeboten werden, welche die Schwere der Diagnose zunehmend deutlicher erkennen lassen, mit Pausen für Fragen. Der Arzt muss bei jedem Schritt die Reaktionen des Patienten (verbale und nonverbale) beobachten und den weiteren Gesprächsverlauf sowie den geeigneten Zeitpunkt für die Beendigung darauf abstimmen. Am Ende sollte immer eine Vereinbarung für die Zukunft mit einem kurzfristigen Wiedervorstellungstermin stehen.

Mindestinformation

Die Patienten sollten in der Regel vorsichtig und stufenweise über das Vorliegen einer schweren und fortschreitenden Erkrankung (mit Nennung des Namens) informiert werden. Die vorhandenen therapeutischen Optionen sollten offen diskutiert und ein Plan für die Zukunft festgelegt werden. Eine zweite Meinung sollte angeboten und auf die laufende Forschung und Therapiestudien als mögliche Hoffnungsträger hingewiesen werden. Der Patient sollte ausdrücklich darüber informiert werden, dass ausreichende palliativmedizinische Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eine effiziente Symptom-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kontrolle in jedem Stadium der Erkrankung zu gewährleisten. Wichtig für ambulante Wiedervorstellungen ist die Erfahrung, dass Patienten Informationen oft verdrängen, d. h. bestimmte Aspekte (sowohl positive als auch negative) müssen im Verlauf wiederholt besprochen werden.

Prognose

Viele Patienten fragen von sich aus nach der verbleibenden Lebenserwartung. Bei der Antwort sollte zunächst auf die Bandbreite der Verläufe als Begründung für die Unmöglichkeit einer zuverlässigen Prognose im Einzelfall hingewiesen werden. Falls der Patient aber konkret nach Statistiken fragt, hat er ein Recht, sie zu erfahren. Hier muss der Arzt besonders auf Anzeichen für eine sich eventuell anbahnende Suizidalität achten und diese Problematik schon im Verdachtsfall direkt ansprechen.

Die Mitteilung der Diagnose einer lebensbedrohlichen und schlecht therapierbaren Erkrankung wird von Ärzten als eine der schwierigsten Aufgaben empfunden. Dieser Schritt ist aber entscheidend für die Qualität und Tragfähigkeit der Arzt-Patienten-Beziehung und kann daher in seiner Bedeutung für die palliative Therapie kaum überschätzt werden.

Begleitung von Patienten und Angehörigen

Der fortschreitende Verlauf maligner Hirntumoren stellt eine Belastung für Patienten und pflegende Angehörige dar. Nicht selten ist die psychologische Belastung der Angehörigen im Verlauf sogar höher [9], weil die Patienten z. T. durch das sich entwickelnde hirnorganische Psychosyndrom in ihrer Wahrnehmung zunehmend eingeschränkt werden. Die Angehörigen müssen deshalb von Anfang an in die medizinische Betreuung einbezogen werden und Kontakt zu Sozialarbeitern haben, zumal die Patienten oft durch das „Raster" der Pflegeversicherung fallen [9]. Die Empathie des Arztes ist gerade bei schwierigen familiären Konstellationen gefordert. Insbesondere auf die Kinder von Hirntumorpatienten ist zu achten, da sie unter der Veränderung der Persönlichkeit eines Elternteils besonders leiden.

Die psychologische Belastung von Patienten und Angehörigen durch die Diagnosemitteilung führt häufig zur Entwicklung einer reaktiven Depression. Diese sollte nicht unterschätzt oder als „normale Reaktion" bagatellisiert werden. Besonders hilfreich ist in diesen Situationen eine psychoonkologische Begleitung und ggf. eine Mitbetreuung in einer Familiensprechstunde, besonders wenn Kinder und Jugendliche als Angehörige mitbetroffen sind (z. B. Familiensprechstunde der Psycho-Onkologie, Med. Klinik III, Klinikum der Universität München).

Die palliative Begleitung von Patienten mit Hirntumoren und deren Familien ist ein multidisziplinärer Prozess, an dem viele Berufsgruppen beteiligt sind (Ärzte, Pflegende, Therapeuten, Sozialarbeiter, Seelsorger u. a.). Dem behandelnden Arzt obliegt die Verantwortung für die Koordination und den rechtzeitigen Einsatz der notwendigen Hilfestellungen für Patient und Familie. Dabei wird es oft notwendig sein, Hemmschwellen umsichtig zu überwinden. Die Anbindung an ein spezialisiertes Palliativteam, sowohl ambulant (sog. SAPV-Teams, siehe unten) als auch stationär, kann für Patienten und ihre Familien eine große Hilfe sein, wird aber nicht selten als „unumkehrbarer Schritt zum Tode hin" empfunden und deswegen abgelehnt. Hier kommt es darauf an, die Bedeutung einer palliativen Begleitung für die Lebensqualität von Patient und Familie vor der Terminalphase überzeugend darzustellen. Das Angebot einer direkten Kontaktaufnahme mit anderen Familien, die schon positive Erfahrungen diesbezüglich gemacht haben, kann hierbei hilfreich sein.

Aus praktischer Sicht sollten bei sich anbahnendem Psychosyndrom und/oder Einschränkung der Motorik und der Kommunikation (z. B. bei progredienter Aphasie und Hemiparese) frühzeitig ein Hausnotruf für die Zeiten, in denen der Patient alleine ist, angeschafft und Planungen für eine kontinuierliche Pflege eingeleitet werden. Es ist sehr wichtig, die pflegenden Angehörigen von Anfang an zu ermutigen, regelmäßig Zeiten für sich in Anspruch zu nehmen, um „Burn-out"-Syndrome zu vermeiden. Für Urlaubszeiten der Angehörigen, die ärztlicherseits ausdrücklich empfohlen werden sollten, steht die Möglichkeit der Kurzzeitpflege zur Verfügung. Diese und weitere Unterstützungsmöglichkeiten aus der Pflegeversicherung und anderen Quellen sollten rechtzeitig mit der zuständigen Sozialarbeiterin besprochen und in Anspruch genommen werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Selbsthilfegruppen können insbesondere für die pflegenden Angehörigen von Hirntumorpatienten hilfreich sein. Leider ist das Netz von Selbsthilfegruppen gerade im Bereich der Hirntumoren relativ dünn. In München werden solche Gruppen von der Bayerischen Krebsgesellschaft angeboten (Adressen s. u.). Das Tumorzentrum München bietet eine kostenfreie und vertrauliche Krebsberatung an (Adresse s. u.).

Eine Zusammenstellung der verfügbaren Hilfsmöglichkeiten für Krebspatienten in München ist von der AOK Bayern, Direktion München (Tel. 089 5444-2968) kostenlos erhältlich. Auch die Hirntumorhilfe (www.hirntumorhilfe.de) bietet einen eigenen Informationsdienst an (Tel. 03437 702702).

Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht

Patienten sollten frühzeitig darüber informiert werden, dass die Erkrankung kurz- bis mittelfristig zu einer Einschränkung der Entscheidungs- und Geschäftsfähigkeit führen wird. Der Arzt sollte daher über die Möglichkeit einer Vorsorgevollmacht und einer Patientenverfügung hinweisen [10]. In der Patientenverfügung kann der Patient seinen Willen für den Fall der Entscheidungsunfähigkeit festhalten und eine Person seines Vertrauens als Vorsorgebevollmächtigten einsetzen. Im Gespräch sollte eruiert werden, welche Wünsche und Vorstellungen der Patient bezüglich Maßnahmen am Lebensende hat (z. B. künstliche Ernährung, Reanimation).

Solange der Patient entscheidungsfähig ist, kann eine klare Willensäußerung in Form von Nicken, Kopfschütteln, Blinzeln oder Ähnlichem erfolgen, wenn der Patient dazu in der Lage ist, seine Situation ausreichend einzuschätzen. Falls bei Entscheidungsunfähigkeit keine Patientenverfügung vorliegt, muss der mutmaßliche Wille des Patienten eruiert werden.

Die Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht bzw. deren Kopien sollten in der Krankenakte hinterlegt werden bzw. bei Nichtvorliegen auch eine entsprechende Aktennotiz über den Patientenwillen erfolgen.

Essentials

- Offene, ehrliche und vertrauensvolle Kommunikation ist wesentlich für eine gelingende Arzt-Patienten-Beziehung. Wegen der hohen psychosozialen Belastung ist die Betreuung der Angehörigen wesentlicher Bestandteil des Betreuungskonzeptes bei Patienten mit malignen Hirntumoren.
- Eine Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht sollten frühzeitig angeregt werden, solange der Patient noch entscheidungsfähig ist.

Symptomkontrolle

Hirndruck

Klinische Symptomatik

- Kopfschmerzen: bei 60 % der Patienten; davon geben die Hälfte Kopfschmerzen als Hauptbeschwerden an. Meist frontal, gelegentlich okzipital betont; intermittierend (85 %), nicht hämmernd, dumpf (75 %), verstärkt bei Lageänderung (20 %), bei Anstrengung, Husten oder Niesen (25 %), nächtlich auftretend (10 %), sogenannte typische Morgenkopfschmerzen (15 %).
- Cave: Kopfschmerzen stehen bei fortgeschrittener Erkrankung oft nicht in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Auch in der Palliativmedizin ist es sinnvoll, eine unabhängige, den Patienten belastende Kopfschmerzerkrankung symptomatisch zu therapieren. So war die Migräne in einer Hospizstudie ebenso häufig wie der Hirndruck! Entscheidend ist eine sorgfältige Kopfschmerzanamnese.
- Übelkeit
- Erbrechen
- Stauungspapille
- präfinal Hypertonie und Bradykardie (Cushing-Reflex)

Diagnostik

- Therapieentscheidung in palliativer Situation oft ex juvantibus zu fällen
- eventuell CCT oder MRT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie

- Ausreichende Gabe von Analgetika, zunächst peripher wirkende Analgetika wie Paracetamol (Ben-U-Ron®) bis zu 5 x 1 000 mg täglich. Auch Metamizol (Novalgin®) bis zu 4 x 1 g oral (als Tropfen) oder i. v. (als Kurzinfusion) bzw. 4–5 g täglich (als Dauerinfusion) ist wirksam. Falls Nichtopioide nicht ausreichend sind, müssen schwache oder starke Opioide eingesetzt werden, z. B. Tramal ret. 2 x 100(–300) mg oder MST 2 x 10 mg; Dosissteigerung nach analgetischem Effekt.
- Bei Hirndruck Dexamethason (Fortecortin®), initial 12–16 mg (noch unklare Studiensituation, einmalige Gabe morgens reicht in der Regel, da lange biologische HWZ) für fünf Tage und anschließender, schrittweiser Reduktion auf die klinisch notwendige Dosis (meistens zwischen 4–8 mg/d).
- Eventuell palliative Bestrahlung

Steroidnebenwirkungen und -myopathie

Die Häufigkeit des Auftretens von Steroidnebenwirkungen ist dosisabhängig. Es bestehen eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus, Immunsuppression, Gastritis, peptisches Ulkus (bei gleichzeitiger NSAR-Gabe), Thromboseneigung. Die Symptomlinderung durch Dexamethason nimmt über die Zeit ab, die Nebenwirkungen nehmen zu [11].

Steroidmyopathie: Symmetrische, proximal betonte Extremitätenschwäche, die wenige Wochen nach Therapiebeginn einsetzt. Die Muskeleigenreflexe sind normal auslösbar, Sensibilitätsstörungen oder Blasen- und Mastdarmstörungen treten nicht auf; die CPK im Serum ist nicht erhöht. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Rückenmarkskompression.

Therapie: Reduktion oder Absetzen der Steroide, wegen möglicherweise geringerer Myotoxizität nichtfluoriertes Steroid (z. B. mit Prednison statt Dexamethason behandeln); Physiotherapie [11].

Übelkeit und Erbrechen

Diese Symptome treten v. a. im Zusammenhang mit Hirndruck auf.

Pathophysiologisch wird der Verlust des gastralen Tonus mit verminderter Peristaltik und Episoden retrograder Peristaltik des Duodenums diskutiert. Durch den Reflux von Duodenalinhalt in den Magen und Magenstauung kommt es zu Übelkeitsgefühl, durch die Stimulation des Brechzentrums über vagale und sympathische Afferenzen zum Erbrechen.

Die Wahl des Antiemetikums richtet sich nach der Ursache der Übelkeit (Tabelle 1). Empfohlene Medikamente und Dosierungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1. Wahl des Antiemetikums.

Emetischer Stimulus	Lokalisation	Antiemetikaklasse	Antiemetikum der Wahl
Emotionale Faktoren	Kortex (H1)	Benzodiazepine	Lorazepam u. a.
Hirndruck	Kortex	Steroide, Antihistaminika	Dexamethason, Dimenhydrinat
Meningeosis carcinomatosa	Kortex	Steroide	Dexamethason
Medikamente, Toxine, Veränderung des inneren Milieus	CTZ (D2, 5HT3)	Phenothiazine, Butyrophenone, 5HT3-Antagonisten	Haloperidol, Ondansetron
Magendehnung	Brechzentrum (H1, M, 5HT3)	Antihistaminika	Dimenhydrinat
Gastrale Irritation, Obstruktion, Obstipation, Hepatopathie	Brechzentrum (H1, M, 5HT3)	Antihistaminika	Dimenhydrinat
Gastrale Stase	peripher (5HT4)	Prokinetika	Metoclopramid, Domperidon

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Medikamente und Dosierungen bei Übelkeit und Erbrechen.

Medikament	Oral	Subkutan	Andere Applikationen
Benzodiazepine			
Lorazepam	0,5–1 mg/6 Std.	–	1–4 mg/8–12 Std. i. v.
Antihistaminika			
Dimenhydrinat	50–100 mg/4 Std.	–	150 mg/6–8 Std. supp.
Neuroleptika			
Haloperidol	1–3 mg	2–10 mg/8–12 Std.	2,5–5 mg/4–6 Std. i. v./s. c.
Levomepromazin	3–10 mg	3–5 mg	
Prokinetika			
MCP	10–20 mg/6 Std.	40–100 mg/24 Std.	10–20 mg/6 Std. supp.
Domperidon	10–20 mg/6–8 Std.		30–60 mg/8 Std. supp.
5HT3-Antagonisten			
Ondansetron	8 mg/8–12 Std.	2–12 mg/24 Std.	2–8 mg/8–12 Std. i. v.
Tropisetron	2–5 mg/12–24 Std.	–	2–5 mg/12–24 Std. i. v.
Kortikosteroide			
Dexamethason	2–16 mg/24 Std.	2–16 mg/24 Std.	2–16 mg/24 Std.

Akutes hirnorganisches Psychosyndrom

Definition

Je nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik lässt sich dieses unterscheiden in:

- Delir (Bewusstseinstrübung, Desorientiertheit, visuelle Halluzinationen, illusionäre Verkennung der Umgebung, motorische Unruhe, psychomotorische Erregung, Suggestibilität, vegetative Erregung und Tremor)
- Erregungszustand (Desorientiertheit, inkohärentes Denken, Verkennung der Umgebung, ängstlich-agitiertes Verhalten, Ratlosigkeit, Aggressivität, eher keine Bewusstseinsstörung)

Ursachen

Ein Delir ist fast ausschließlich metabolisch/toxisch, z. T. in Kombination mit Fieber bzw. Exsikkose. Häufige Ursachen sind Kortison, Alkohol, Anticholinergika, Antidepressiva, Cimetidin, Entzug von Sedativa, Anxiolytika etc. Metabolische Störungen können Probleme des Glukosestoffwechsels, der Nierenfunktion, Leberfunktion, im Gasaustausch, Fieber bis zur Sepsis umfassen. Seltenere Ursachen sind der Kontrollverlust durch Tumoren rechts fronto-orbital bzw. rasch progrediente Hirnleistungsstörungen wie Aphasie oder kortikale Blindheit. Daneben sollte immer auch an eine postiktale Psychose als Ursache gedacht werden, seltener auch an einen Status nichtkonvulsiver Anfälle, der nicht notwendigerweise mit einer Bewusstseinsstörung einhergeht!

Therapie

Erregte und unruhige Patienten ruhig und mit einfachen Worten ansprechen, für ausreichende Raumbeleuchtung sorgen. Initiale Behandlung mit Benzodiazepin mit kurzer Halbwertszeit. Vorteile sind die geringe Organtoxizität und die gute antikonvulsive Wirksamkeit; z. B. 1–2 mg Lorazepam sublingual; cave: paradoxe Reaktion. Bei vorwiegender psychotischer Komponente Haldol (5–10 mg). Insbesondere bei älteren Patienten sollten atypische Neuroleptika, wie z. B. Quetiapin (50–300 mg), eingesetzt werden. Im weiteren Verlauf Behandlung der Ursachen, insbesondere Normalisierung der metabolischen Störungen.

Sprach- und Sprechstörungen

Aphasie

Zentrale Aphasie infolge erworbener Schädigung des ZNS, die sich auf die Qualitäten Sprechen, Verstehen, Lesen und Schreiben erstreckt. Intakte Sprechorgane und Sinneswahrnehmung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sprechapraxie

Programmstörung in der Auswahl und zeitlichen Organisation von Sprechbewegungen, diese sind häufig mit Aphasien (vor allem Broca-Aphasie) kombiniert bei intakten motorischen Funktionen.

Dysarthrie

Zentral und peripher verursachte Störung der Sprechatmung, Artikulation und Phonation.

Umgang mit sprach- und sprechgestörten Patienten [12]

- Das Sprachverständnis aphasischer Patienten ist häufig schlechter als angenommen wird. Fragen langsam, deutlich und eindeutig stellen, sodass Patienten mit „Ja" oder „Nein" antworten können (nicht: „Wie fühlen Sie sich heute?", sondern: „Fühlen Sie sich gut/schlecht/haben Sie Schmerzen?").
- Patienten mit reduziertem Sprachverhalten zum Sprechen anregen, Patienten mit überschießender Sprachproduktion (fluent aphasia) eher bremsen.
- Unter keinen Umständen Patienten mit Kindersprache anreden, z. B. „Na, wie geht's unserer Omi?", „Sag's doch dem Onkel Doktor."
- Im Umgang mit Sprachgestörten ist viel Geduld und Einfühlungsvermögen notwendig; Aphasiker dürfen nicht unter Zeitdruck gesetzt werden, wenn sie nach fehlenden Worten suchen.

Mobilität und Selbstständigkeit

Mobilität

Ein Gewinn an Mobilität – und sei er noch so klein – führt zu mehr Unabhängigkeit, diese wiederum zu weniger Pflegeaufwand (auf der Station und auch zu Hause) und damit auch zur Entlastung des Pflegepersonals oder der Angehörigen [13]. Mobilität stellt damit den Schlüssel zur physischen und psychischen Identität und Unabhängigkeit dar.

Geht man davon aus, dass etwa die Hälfte der Patienten von der Palliativstation wieder, wenn auch nur für eine begrenzte Zeit, nach Hause gehen können, steht das Erreichen einer möglichst hohen Selbstständigkeit im Vordergrund. Weiterhin kann man annehmen, dass die aufgeführten Maßnahmen zu einer Reduzierung von Medikamenten beitragen.

Unter Berücksichtigung des wechselnden und phasenförmigen Auf und Ab des Patienten, seiner Individualität, der momentanen Wünsche, Fertigkeiten und Fähigkeiten muss der Therapieplan bezüglich seiner Bewegungsprogramme und der physikalischen Therapie eine erhebliche innere Differenzierung und Flexibilität aufweisen.

Die Verfahren sollten möglichst frühzeitig zum Einsatz kommen und nahtlos ineinander greifen. Es gilt, Funktionseinschränkungen zu verhindern oder ein in der Klinik angefangenes Selbstständigkeitstraining bei der Rückkehr auch im häuslichen Umfeld fortzusetzen [14].

Überwiegend aktive Maßnahmen

Zur Bewegungstherapie gehören schwerpunktmäßig Krankengymnastik und Sporttherapie. Daneben setzen sich gerade im rehabilitativen Bereich der Palliativbehandlung aber auch die Tanztherapie, konzentrative Bewegungstherapie, Bewegungspsychotherapie und andere Verfahren durch.

Bei den aktiven bewegungstherapeutischen Programmen, die auf Krafterfahrung, Bewegung, Ablenkung und Freude ausgerichtet sind, ist zu beachten, dass nicht unbedingt alle Patienten damit erreicht werden können. Bei der Aufforderung zum Mitmachen muss dem Patienten immer die Chance eingeräumt werden, diese auch abzulehnen.

Überwiegend passive Maßnahmen

Unter physikalisch-therapeutischen Maßnahmen versteht man in der Regel die Anwendung von Reizen, die bestimmte bewusste oder auch unbewusste physiologische Reaktionen hervorrufen, mit denen sowohl kurzfristige Reaktionen als auch Regulationsvorgänge und Adaptationsprozesse ausgelöst werden können [9].

Von den überwiegend passiven Verfahren kommen insbesondere folgende in Betracht:

- Klassische Massage
- Kolonmassage
- Bindegewebsmassage/Reflexzonenmassage
- Fango

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Selbstständigkeit

Die Einbeziehung der Angehörigen in das Behandlungsteam ist einer der wesentlichen Grundsätze der Arbeit in der Rehabilitation und Palliativmedizin. Dies wird dem ganzheitlichen Behandlungsansatz am ehesten gerecht und ermöglicht eine optimale Effizienz der therapeutische Maßnahmen und damit der Lebensqualität des Patienten.

Das Therapieangebot sollte jederzeit unauffällig reduzierbar sein. Sinn ist, auch dem Schwerstkranken noch die Aktivitäten zu belassen oder wieder zu ermöglichen, die er selbst noch ausüben kann und möchte, bzw. ihn zu motivieren, ohne ihn zu überfordern. Der Patient entscheidet jeden Tag neu für sich allein. Dies trägt zum Erhalt seiner persönlichen Würde bei.

Dysphagie

Definition

Störung des Schluckaktes unterschiedlicher Lokalisation:

- oropharyngeale Dysphagie mit Schluckbeschwerden zu Beginn des Schluckaktes
- ösophageale Dysphagie mit Passagehindernis für feste und flüssige Nahrung

Klinik

- Pseudohypersalivation
- Schwierigkeiten zu Beginn des Schluckaktes
- nasale Regurgitation
- Würgereiz und Erbrechen
- Hustenattacken während des Essens
- Gefühl des Steckenbleibens von Nahrungsresten
- Druckgefühl oder Schmerzen hinter dem Brustbein oder im Oberbauch

Ursachen

- zentrale Koordinationsstörung
- Hirnnervenbeteiligung
- Mundtrockenheit (z. B. unter Medikation mit anticholinerger Komponente)

Therapie

- Ausgleich pharyngealer Defizite durch Haltungsänderung von Rumpf und Kopf (z. B. Aufsetzen zum Essen, Kopf leicht nach vorne gebeugt halten), adäquate Positionierung der Nahrung (z. B. Trinken mit Strohhalm, Essen auf das hintere Zungendrittel legen) und Wahl der geeigneten Konsistenz (feuchte, breiige Kost besser als flüssige Kost)
- Zuführen einer hochkalorischen Nahrung oral (eventuell parenteral)
- Überwachen des Flüssigkeitshaushaltes
- Prävention der Aspiration
- Optimierung der Therapie der Primärerkrankung (z. B. Steroide)
- bei Mundtrockenheit Absetzen von auslösenden Medikamenten, Mundpflege, breiige flüssige Kost
- transnasale Magensonde (nicht länger als drei Monate) bei zu erwartender Besserung der Dysphagie
- Anlage einer PEG bei irreversibler Dysphagie (nach ausführlicher Aufklärung des Patienten)
- bei Hypersalivation Gabe von Anticholinergika (z. B. Amitriptylin 10 mg)
- nach Ausschluss eines Passagehindernisses Prokinetika (z. B. Metoclopramid 4 x 10 mg)
- bei Soor Antimykotika

Depression und Angst

Definition

In aller Regel handelt es sich um reaktiv-depressive Syndrome, Angst ist dabei ein häufiges Symptom. Nur als Syndrom definierbar, setzt sich aus psychischen, psychomotorischen und somatischen Symptomen zusammen. Lebenszeitrisiko ist bei Frauen 20–26 %, bei Männern 8–12 %; bei schweren somatischen Erkrankungen liegt es höher.

Ursachen

Neben der Auseinandersetzung mit der Erkrankung spielen die soziale Situation, die prämorbide Persönlichkeit, genetische Faktoren sowie auch die Begleitmedikation eine Rolle (z. B. Kortison, Interferon). Daneben kann es zu ängstlich-agitierten Syndromen auch im Rahmen einer beginnenden Gasaustauschstörung oder endokriner/metabolischer Störungen (Hypothyreose) kommen. Weitere wichtige Faktoren sind Schmerzen und körperliche Behinderung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie

Grundsätzlich müssen auslösende Faktoren beseitigt werden, z. B. durch adäquate Schmerztherapie, Verbesserung der Orientierung etc. Abhängig von der Schwere der Depression umfassen die Behandlungsstrategien psychotherapeutische, psychologische und psychosoziale oder psychopharmakologische Ansätze [2]. Antidepressiva gehören zur empfohlenen Therapie einer mittelgradigen und schweren Depression [15]. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, welches der zu Verfügung stehenden Antidepressiva zu bevorzugen ist, da sich in Studien keine eindeutige Überlegenheit eines Antidepressivums gegenüber anderen gezeigt hat [2]. Daher richtet sich die Wahl des Antidepressivums v. a. nach dem Nebenwirkungsprofil und möglichen Kontraindikationen [2]. Es kann angenommen werden, dass Mirtazapin, Sertralin und Citalopram eine angemessene Auswahl für die Anwendung bei Patienten in der Palliativversorgung darstellen [16]. Allerdings gibt es keine Studien für Patienten mit malignen Hirntumoren.

Essentials

- Patienten leiden unter verschiedenen körperlichen und psychischen Symptomen, die in der Regel alle mit Arzneimitteln und unterstützenden Gesprächen gut therapierbar sind.

Besonderheiten der Sterbephase

Medikamente in der Terminalphase

Die Symptomkontrolle ist auch in der Terminalphase fortzuführen. Da die Patienten in der Sterbephase Medikamente meist nicht mehr oral einnehmen können, hat sich neben der intravenösen besonders auch die subkutane Gabe von Medikamenten bewährt. Dazu wird eine Butterfly-Nadel subkutan gelegt und mit einem durchsichtigen Pflaster (z. B. Tegaderm®) verklebt. So kann die Einstichstelle täglich auf Hautreaktionen, Einblutungen oder Verhärtungen kontrolliert werden. Normalerweise kann eine Subkutannadel mehrere Tage liegen bleiben. So wird dem Patienten unnötiges und wiederholtes Stechen erspart. Der Vorteil der Subkutangabe liegt in der einfachen Handhabung besonders auch im ambulanten Bereich. Medikamente können entweder als Bolus verabreicht werden (meist vierstündlich, abhängig von der Wirkdauer der Medikamente) oder kontinuierlich mithilfe einer Spritzenpumpe (Tabelle 3).

Erfahrungsgemäß sind die Medikamente in Tabelle 3 für die Symptomkontrolle ausreichend.

Steroide

Die meisten Patienten mit Hirntumoren bekommen zur Symptomkontrolle über längere Zeit Steroide. Bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes stellt sich für manche Patienten die Frage, ob sie Steroide weiter einnehmen sollen. Diese Ent-

Tabelle 3. Medikamente in der Sterbephase.

Medikament	Einzeldosis	Dosis für kontinuierliche subkutane Gabe	Indikation	Bemerkung
Metamizol	1000 mg	5000 mg/24 Std.	Schmerzen	sinnvoll in Kombination mit Morphin
Morphin	2,5–10 mg s. c./i. v.	> 10 mg/24 Std.	Schmerzen	Dosis abhängig von der vorausgegangenen Morphindosis
Metoclopramid	10–20 mg s. c./i. v.	40–80 mg/24 Std.	Übelkeit, Erbrechen	
Midazolam	2,5–10 mg s. c./i. v.	10–30 mg/24 Std. (selten bis 60 mg)	Sedierung, epileptische Anfälle	
Butylscopolamin	20–40 mg s. c.	40–60 mg/24 Std.	Rasselatmung	frühzeitiger Beginn

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

scheidung muss gemeinsam im Gespräch geklärt werden. Eventuell ist eine schrittweise Reduktion dem abrupten Absetzen vorzuziehen, damit die Patienten noch einmal ihre Meinung ändern können. Wenn Patienten nicht mehr schlucken können, ist zu erwägen, ob die Verschlechterung eine erneute Steroiderhöhung notwendig macht oder ob sich die Terminalphase abzeichnet, in der die Steroide ganz abgesetzt werden, um das Sterben nicht unnötig hinauszuzögern. Dann ist vermehrt auf die Kontrolle von Symptomen mit Analgetika, Antiemetika und Sedativa zu achten.

Flüssigkeit in der Sterbephase

Häufig wird Patienten in der Sterbephase noch automatisch parenterale Flüssigkeit gegeben und dabei übersehen, dass Symptome wie Rasselatmung, Kopfschmerzen, Ödembildung und Erbrechen eher verstärkt werden. Deshalb ist die Gabe von Flüssigkeit bei sterbenden Patienten immer zu hinterfragen und im Zweifelsfall eher zu reduzieren. Hauptindikation für eine Flüssigkeitsgabe ist das Durstgefühl (Vorsicht, dieses verschwindet auch mit Flüssigkeitsgabe häufig nicht, da das eigentliche Problem Mundtrockenheit, hervorgerufen durch Medikamente, ist!). Wichtig ist hier besonders gute und regelmäßige Mundpflege.

Betreuung der Angehörigen

Bei guter Symptomkontrolle ist die Betreuung des Patienten in der Sterbephase meist kein Problem. Dafür tritt die Betreuung der Angehörigen deutlich in den Vordergrund. Die Sterbephase kann noch einmal eine wichtige Zeit des Abschiednehmens sein, die aber auch mit viel Unsicherheit verbunden ist. Die Erklärung von Symptomen und dessen, was zu erwarten ist, bietet Sicherheit und reduziert Ängste. Zur Sprache kommen sollten eine Veränderung der Atmung mit möglichen Atempausen und Rasselatmung als normale Entwicklung in der Sterbephase und die Versicherung, dass Sterben nicht mit mehr Schmerzen verbunden ist, sondern dass es vielmehr in der Regel ein ruhiges Einschlafen ist.

Essentials

- Auch in der Sterbephase müssen die zur Symptomkontrolle notwendigen Medikamente weiter gegeben werden. Die Begleitung der Angehörigen tritt häufig während der Sterbephase in den Vordergrund.

Möglichkeiten der Versorgung im Münchner Raum

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die palliativen Versorgungsmöglichkeiten im Münchner Raum.

Beratungsstellen

Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e. V.
Pettenkoferstr. 8a, 3. Stock, Zimmer 307
80336 München
Tel. 089 4400-53351
www.tumorzentrum-muenchen.de

Bayer. Krebsgesellschaft e. V.
Nymphenburger Str. 21a
80335 München
Tel. 089 5488400
www.Bayerische-Krebsgesellschaft.de

Deutsche Hirntumorhilfe e. V.
Gerichtswiesen 3
04668 Grimma
Tel. 0341 5909396
www.hirntumorhilfe.de

Zusammenfassung und Ausblick

Da die Prognose von Patienten mit malignen Hirntumoren auch trotz neuer Therapieoptionen weiterhin sehr begrenzt ist, sollte palliativmedizinische Betreuung vom Zeitpunkt der Unheilbarkeit der Erkrankung mit angeboten werden. In der Zwischenzeit stehen unterschiedliche Betreuungsangebote durch ambulante Palliativteams, Palliativdienste im Krankenhaus, Hospize und Palliativstationen zur Verfügung, sodass eine kontinuierliche Begleitung angeboten werden kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Versorgungsmöglichkeiten in München.

Organisationsform	Einrichtung	Adresse	Kontakt
Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)	SAPV Team der Klinik für Palliativmedizin an der LMU München	Schillerstr. 40 80336 München	Tel. 089 4400 55570 www.sapv-muenchen.de
	Palliative Care Team des Christophorus Hospiz Verein e. V.	Effnerstr. 93 81925 München	Tel. 089 130787-61 www.chv.org
	Palliativteam München West e. V.	Neideckstr. 6 81249 München	Tel. 089 21 55 11 240 www.ptm-west.de
	SAPV Team des Hospizdienstes DaSein e. V.	Karlstr. 55 80333 München	Tel. 089 30 36 30 info@hospiz-da-sein.de
	SAPV Team München Land und Stadtrand Caritas Zentrum Taufkirchen	Am Bahnsteig 14 82024 Taufkirchen	Tel. 089 960 5170 www.caritas-taufkirchen.de
Palliativstationen	Palliativstation am Städt. Krankenhaus München-Harlaching	Sanatoriumsplatz 2 81545 München	Tel. 089 6210-2849
	Palliativstation St. Johannes von Gott am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder	Romanstr. 93 80638 München	Tel. 089 1797-2030
	Palliativstation der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am Klinikum der Universität München-Großhadern	Marchioninistr. 15 81377 München	Tel. 089 4400-74930 www.palliativmedizin-muenchen.de
	Palliativstation am Klinikum Schwabing	Kölner Platz 1 80804 München	Tel. 089 3068 5636
Hospize	Christophorus Hospiz	Effnerstr. 93 81925 München	Tel. 089 130787-0
	Johannes-Hospiz der Barmherzigen Brüder	Notburgastr. 4c 90639 München	Tel. 089 1795 9310

Literatur

1 Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T et al (2002) Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symptom Manage 24(2): 91–96

2 Leitlinien Programm Onkologie (2015) S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion. AWMF Registernummer 128/001OL

3 Ostgathe C, Gaertner J, Kotterba M et al (2010) Hospice and palliative care evaluation (HOPE) working group in Germany: Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours. Support Care Cancer 18: 1157–1163

4 Adelbratt S, Strang P (2000) Death anxiety in brain tumour patients and their spouses. Palliat Med 14: 499–507

5 Janda M, Eakin EG, Bailey L et al (2006) Supportive care needs of people with brain tumours and their carers. Support Care Cancer 14: 1094–1103

6 Bausewein C, Hau P, Borasio GD et al (2003) How do patients with primary brain tumours die? Palliat Med 17: 558–559

7 Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE (1998) Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160(Suppl 1): 127–133

8 Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al (2000) Spikes – A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist 5: 302–311

9 Wasner M, Paal P, Borasio GD (2013) Psychosocial care for the caregivers of primary malignant brain tumor patients. J Soc Work End Life Palliat Care 9(1): 74–95

10 Bundesärztekammer (2010) Empfehlungen der Bundesärztekammer und der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zum Umgang mit Vorsorgevollmacht und Patientenverfügung in der ärztlichen Praxis. Dt Ärzteblatt 18(107): A877–A882

11 Rémi C, Bausewein C, Twycross R et al (2015) Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Elsevier, München

12 Werner GT, Klimczyk K, Rude J (1997) Checkliste Physikalische und Rehabilitative Medizin. Thieme, Stuttgart, pp 273–274

13 Bausewein C, Borasio GD, Voltz R (2011) Primary Brain Tumours. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

NA et al (eds) Oxford Textbook of Palliative Medicine. University Press, Oxford, pp 1173–1177
14 Nieland P, Schönleitner W (2007) Physiotherapie und physikalische Therapie. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L (eds) Lehrbuch der Palliativmedizin. Schattauer, Stuttgart, pp 1235–1244
15 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2009) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. In: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW: Berlin, Düsseldorf
16 Rayner L et al (2010) Antidepressants for depression in physically ill people. Cochrane Database Syst Rev, p CD007503

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Psychoonkologische Aspekte bei malignen Hirntumoren

J. Schneider, K. Kremsreiter, A. Dinkel, P. Heußner, P. Herschbach

Abstrakt

Die ungünstige Prognose, neurologische und neurokognitive Defizite sowie psychosoziale Belastungen, die mit der Erkrankung und ihrer Behandlung verbunden sind, stellen Patienten mit malignen Hirntumoren vor hohe Bewältigungsanforderungen. Patienten und ihre Angehörigen erleben die Diagnose eines Hirntumors in der Regel als eine sehr große Belastung. In Anbetracht dieses Bedrohungserlebens erscheint es nachvollziehbar, dass die Erkrankung die Bewältigungskapazitäten von Patienten in hohem Maße herausfordert und auch überfordert. Der folgende Beitrag liefert eine Übersicht zu den psychischen Reaktionen von Patienten mit malignen Hirntumoren sowie zu Art und Ausmaß der neuropsychologischen Beeinträchtigungen der Patienten. Ferner werden zentrale Aspekte der Belastungen der Angehörigen von Hirntumorpatienten dargestellt. Trotz verstärkter Forschungsbemühungen in den letzten Jahren zeigen sich insgesamt noch zahlreiche inkonsistente Befunde. Vor allem mangelt es an empirischen Befunden zu psychosozialen und neuropsychologischen Interventionen und deren Integration in die psychoonkologische Versorgung von Patienten in der akuten und postakuten Phase.

Einleitung

Die psychoonkologische Versorgung von Krebspatienten und ihren Angehörigen ist ein anerkanntes Versorgungsziel der deutschen Gesundheitspolitik. Im Nationalen Krebsplan (Ziel 9) wird festgeschrieben: „Alle Krebspatienten erhalten bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung". Auch in den Zertifizierungskriterien für neuroonkologische Zentren wird gefordert: „Jedem Patienten muss die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs ort- und zeitnah angeboten werden." Diese Anforderungen sind gerade im Bereich der Neuroonkologie von besonderer Bedeutung, weil Patienten mit primären oder sekundären Hirntumoren zu den am stärksten belasteten onkologischen Patientengruppen gehören. Dies hat mit der ungünstigen Prognose, der radikalen Behandlung und der komplizierten Wechselwirkung von neurologischen und psychosozialen Belastungen zu tun. Entsprechend komplex sind die erforderlichen psychosozialen Diagnostik- und Therapiemaßnahmen, die unbedingt die mitbetroffenen Familienmitglieder einbeziehen sollten.

Psychosoziale Belastungen

Wie bei anderen onkologischen Patienten stellen auch bei Hirntumorpatienten psychosoziale Belastungen eine wichtige Herausforderung in der Krankheitsbewältigung und damit in der Behandlung dieser Patienten dar. Patienten erleben die Diagnose eines Hirntumors in der Regel als einen sehr großen Einschnitt. In den ersten Wochen nach der Diagnose äußern ca. drei Viertel der Patienten ein klinisch relevantes Ausmaß an Distress [1, 2]. Angesichts dieser und anderer Probleme können psychosozialer Distress, Angst, Depressivität und eine reduzierte Lebensqualität das Erleben der Patienten prägen [2–5].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Psychosozialer Distress
Unter „Distress" versteht man eine unangenehme emotionale Erfahrung eines psychischen, sozialen oder spirituellen Zustands, der die Bewältigungsfähigkeit der Krebserkrankung, der körperlichen Symptome und der Behandlung beeinträchtigen kann. Distress kann Ausdruck finden in angemessenen Gefühlen der Traurigkeit und Furcht, allerdings auch zu Depression, Angst, Panik, sozialer Isolation oder einer spirituellen Krise führen [6].

Wie einleitend erwähnt, sollen alle behandlungsbedürftigen Krebspatienten Zugang zur psychoonkologischen Versorgung erhalten. Somit ist es notwendig, den entsprechenden Bedarf in jedem Einzelfall zu identifizieren. Eine Möglichkeit hierfür ist die Durchführung eines sog. *Belastungsscreenings*. Dies bedeutet, dass Patienten bei Aufnahme oder bei Wiedervorstellung ein kurzer Fragebogen zur Selbstauskunft vorgelegt wird. Patienten, die mit ihren Antworten einen Schwellenwert der Belastung überschreiten, kann dann ein weiterführendes Behandlungsangebot unterbreitet werden.

Es existieren mehrere etablierte, valide Instrumente, die verschiedene Facetten des Belastungserlebens abbilden und für ein Screening genutzt werden können. Die Tabelle 1 bietet einen Überblick über Screeninginstrumente, die in der klinischen Praxis zum Einsatz kommen.

Der Einsatz von Selbstbeurteilungsinstrumenten als Distressscreening ist praktikabel und ökonomisch, sowohl als klassische Papierform wie auch als elektronisches Tablet [11]. Diese Fragebögen erlauben jedoch nicht die Diagnose einer psychischen Störung bei Krebspatienten. Die Diagnosestellung beispielsweise einer depressiven Störung erfolgt mittels eines klinischen Interviews; dieses Prozedere ist für das klinische Routinescreening jedoch zu aufwendig.

Wie vorliegende Ergebnisse zeigen, ist ein Großteil der Patienten mit malignen Hirntumoren psychisch stark belastet. Eine Untersuchung von *Goebel* et al. [1] bei Patienten, die vor maximal drei Monaten die Diagnose übermittelt bekommen hatten, erbrachte, dass 77 % dieses als ein stark belastendes Ereignis einstuften. Spezifische Aspekte, die die Patienten nannten, waren die Angst vor Nebeneffekten des neurochirurgischen Eingriffs (65 %), Angst vor einer Öffnung des Schädels (54 %), Angst vor Chemotherapie (46 %) und Radiotherapie (39 %) sowie Verunsicherung über die Zukunft (39 %).

Auch andere Studien zu spezifischen emotionalen Beeinträchtigungen in Form von Angst und Depressivität zeigen zum Teil hohe Prävalenzraten bis etwa 60 % [12], wobei die Prävalenz von Angst typischerweise höher ausfällt als die von Depressivität [3, 12]. Zudem sprechen die Ergebnisse für eine Stabilität der Prävalenzraten im Verlauf der ersten 12 Monate nach Operation [12].

Bei einem Teil der Patienten tritt die psychische Beeinträchtigung in einem Schweregrad auf, der die Diagnose einer *psychischen Störung* rechtfertigt. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Diagnosestellung als deskriptive Komorbiditätsdiagnose erfolgt. Die psychische Störung ist somit nicht zwingend als eine direkte Reaktion auf die Tumorerkrankung aufzufassen; sie kann auch beispielsweise bereits zuvor bestanden haben oder auch durch andere Faktoren als die Tumorerkrankung ausgelöst werden. Die konkreten Hintergründe der psychischen Störung sind im Einzelfall in der klinischen Diagnostik zu klären. Relevant erscheint hierbei, dass eine anamnestisch gesicherte depressive Episode als ein Risikofaktor für das aktuelle Vorliegen einer depressiven Störung anzusehen ist [13].

Tabelle 1. Beispiele für psychosoziale Belastungsscreenings (Selbstbeurteilungsinstrumente).

Instrument	Belastung	Schwellenwert	Anzahl der Items
Distress-Thermometer (DT) [7]	psychosozialer Distress	Summenscore > 4	1 (11-stufige Analogskala)
FBK-R10 [8]	krebsspezifischer Distress	Summenscore > 14	10
PHQ-4 [9]	Depressivität (PHQ-2) und Angst (GAD-2)	Summenscore > 5	4
HADS-D [10]	Angst, Depressivität	Summenscore > 15	14

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Prävalenz psychischer Störungen bei Krebspatienten fällt insgesamt typischerweise geringer aus als die Prävalenz von Distress. Eine Längsschnittstudie von *Rooney* et al. [13] zeigte, dass etwa 20 % der Gliompatienten im Verlauf der ersten sechs Monate nach Beginn der Strahlentherapie die Diagnose einer Major Depression erhalten; ein Großteil der Betroffenen litt mindestens drei Monate unter der Depression.

Tabelle 2 zeigt beispielhaft zentrale Ergebnisse relevanter Studien zur Prävalenz verschiedener Facetten der psychischen Beeinträchtigung von Hirntumorpatienten.

Hinsichtlich relevanter *Prädiktoren* von psychosozialem Distress, Angst und Depressivität liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Allerdings legen die Daten insgesamt nahe, dass erkrankungs- und behandlungsbezogene Merkmale, wie z. B. Dignität oder Tumorlokalisation oder -lateralität, eher keinen Zusammenhang zu dem Belastungserleben der Patienten aufweisen [3, 14]. Auch die Zeit seit Diagnose ist kein entscheidender Prädiktor [2, 15]. Da auch soziodemografische Parameter nur einen schwachen Zusammenhang mit dem Belastungserleben von Hirntumorpatienten aufweisen, ist somit aktuell nicht klar, welche Faktoren hier als besonders relevant anzusehen sind.

Obwohl die verfügbaren Daten insgesamt ein hohes Maß an psychischer Belastung bei Hirntumorpatienten zeigen, existieren bisher kaum empirische Studien zu psychosozialen *Interventionen*. *Kangas* [16] identifizierte in ihrem Review vier randomisiert kontrollierte Studien, die sehr unterschiedliche Interventionen untersuchten und insgesamt zu eher widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich der Verbesserung von Angst und Depressivität gelangten. Wenngleich die empirische Befundlage zeigt, dass psychoonkologische Interventionen generell wirksam sind [17], besteht hier nichtsdestotrotz ein deutlicher Bedarf an Wirksamkeitsstudien zu psychosozialen Interventionen.

Essentials

- Die häufig massiven psychosozialen Belastungen von Hirntumorpatienten können sich in einem beeinträchtigten psychischen und emotionalen Befinden niederschlagen, z. B. in Form von erhöhtem psychosozialem Distress, erhöhten Angstsymptomen, erhöhter Depressivität und einer reduzierten Lebensqualität.
- Zur Identifikation klinisch belasteter Patienten können ökonomische Screeningverfahren in Form von Selbstbeurteilungsinstrumenten verwendet werden. Sie erlauben eine Objektivierung des Ausmaßes der emotionalen Belastung und definieren bei Überschreitung eines Schwellenwerts einen psychosozialen Betreuungsbedarf.

Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Neben den psychosozialen Belastungen spielen neuropsychologische Beeinträchtigungen eine wichtige Rolle. Neuropsychologische Einbußen sind bei Patienten mit malignen Hirntumoren vielfach beschrieben worden [18–20]. Insbesondere globale kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis sind beeinträchtigt, aber auch exekutive, planerische Funktionen können betroffen sein.

Tabelle 2. Prävalenz emotionaler Belastung.

Studie	Stichprobengröße	Belastung	Prävalenz
Fragebogenstudie [2]	159 Patienten (44,9 % mit hochgradigen Hirntumoren)	Distress (DT)	65 % (DT ≥ 5)
Fragebogenstudie [3]	363 Patienten (79,3 % mit hochgradigen Hirntumoren)	Angst (GAD-7) Depressivität (PHQ-9)	48 % (GAD-7 > 3) 41 % (PHQ-9 > 5)
Systematischer Review [4]	42 Studien mit insgesamt 4 683 Patienten (90,3 % mit hochgradigen Hirntumoren)	Depressivität Depressive Störung	Median: 16 % (HADS) bzw. 39 % (BDI) Median: 15 % (klinisches Interview)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ursachen

Die Ursachen für die neuropsychologischen Einbußen werden primär dem Hirntumor und seiner Behandlung zugeschrieben [19, 21]. Beispielsweise hängen die Größe des Tumors, Ödeme und ein aggressiveres Tumorwachstum bei hochgradigen Tumoren mit der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen zusammen [22]. Möglicherweise spielt auch die Lokalisation des Tumors im Gehirn eine entscheidende Rolle. Einige Studien deuten darauf hin, dass eine linksseitige Lokalisation häufiger oder mit deutlicheren kognitiven Einbußen assoziiert ist [23–25]. Andere Studien finden jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Hemisphäre und den neuropsychologischen Fähigkeiten [26]. Ein Grund für die divergenten Ergebnisse könnte in der Sprachlastigkeit der unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren, die zum Einsatz kamen, zu sehen sein. Diese mögliche Konfundierung wird bisher kaum diskutiert.

Darüber hinaus werden epileptische, tumorassoziierte Anfälle sowie psychischer Distress als Faktoren erwogen, die neuropsychologische Fähigkeiten reduzieren können. Auch kann die Behandlung des Tumors eine Auswirkung auf die neuropsychologischen Fähigkeiten haben. Wie eine Übersichtsarbeit darlegt, verursacht die Bestrahlung bereits auf molekularbiologischer Ebene komplexe Interaktionen zwischen verschiedenen Zelltypen sowie Veränderungen der Blutgefäße, eine veränderte Neurogenese im Hippocampus und Neuroinflammation [27]. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die neuropsychologischen Beeinträchtigungen durch ein multifaktorielles Geschehen vermutlich besser erklärt werden als durch isolierte Faktoren [19].

Verlaufsaspekte

Kognitive Beeinträchtigungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Behandlung und der Nachsorge nachgewiesen. Bei Patienten mit wiederkehrendem primärem hochgradigem Hirntumor sind kognitive Einbußen bereits im Mittel sechs Wochen vor dem Nachweis eines Tumorprogresses objektivierbar [28]. Patienten mit niedriggradigen primären Hirntumoren, die keine Strahlentherapie erhalten hatten, wiesen ca. 12 Jahre nach der Baselinemessung neuropsychologisch stabile Funktionen auf [29]. Hingegen zeigten Patienten mit strahlentherapeutischer Behandlung unabhängig von der Strahlendosis eine fortschreitende Abnahme der Aufmerksamkeitsleistungen [29]. Folglich können neuropsychologische Defizite zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung und Behandlung auftreten.

Beeinträchtigte neuropsychologische Funktionen

Ein aktueller systematischer Review zeigt, dass Patienten mit primären Hirntumoren im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen Einbußen in der Aufmerksamkeit und in den Teilleistungen Arbeitsgedächtnis, kognitive Kontrolle und Flexibilität sowie Planung und Vorausschau haben [30].

Eine Untersuchung von *Goebel* und *Mehdorn* [31] an 150 Patienten, von denen die meisten kurz vor oder innerhalb der ersten Woche nach dem neurochirurgischem Eingriff untersucht wurden, erbrachte bei 81 % eine Beeinträchtigung in mindestens einer der untersuchten kognitiven Domänen; 16 % der Patienten wurden als schwer beeinträchtigt klassifiziert. Neurochirurgische Eingriffe haben idealerweise eine Resektion des Tumors zum Ziel, was dann zu einer Besserung von neurokognitiven Beeinträchtigungen führen sollte. Allerdings kann der neurochirurgische Eingriff, in Abhängigkeit von Umfang und betroffener Hirnregion, auch zu neuen, mehr fokalen Defiziten führen. In der Untersuchung von *Talacchi* et al. [22] zeigten ca. zwei Monate nach dem operativen Eingriff 21 % der Patienten eine Verbesserung der kognitiven Leistung. Allerdings verschlechterten sich im Gegenzug 24 % der Betroffenen. Das Ausmaß der Tumorresektion stand dabei in keinem Zusammenhang mit dem neurokognitiven Outcome, wohingegen die Tumorgröße mit einer Verschlechterung der exekutiven Funktion zusammenhing.

In einer aktuellen eigenen Untersuchung mit 62 Patienten mit hochgradigen primären bzw. mit sekundären Hirntumoren wiesen nach den internationalen Kriterien der Taskforce zu Kognition und Krebs [32] 85,5–93,5 % der Patienten kognitive Einbußen auf. Am häufigsten war dabei die Teilleistung der Aufmerksamkeitsdomäne „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ beeinträchtigt. Die hohe Prävalenzrate lässt sich z. T. durch den Einsatz von sensitiven computergestützten Verfahren erklären. Folgendes Zitat eines Teilnehmers der eigenen Stu-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

die veranschaulicht, wie ein Patient die kognitive Verlangsamung beschreibt:

Patientenzitat
Männlich, 30 Jahre, Hirnmetastase
„Als wie wenn ich einfach sage, mit einem Uralt-PC arbeite, war irgendwie mein Hirn nicht wieder auf dem Stand wie es jetzt ist, war also einfach ein bisschen zu langsam."

In einer Studie mit 401 Patienten mit Hirnmetastasen, die vor der Bestrahlung befragt wurden, bestand bei 91 % der Untersuchten eine Beeinträchtigung in einem der genutzten Testverfahren und bei 42 % der Patienten eine Beeinträchtigung in vier oder mehr neuropsychologischen Tests. Am häufigsten traten psychomotorische Beeinträchtigungen auf (65 %), gefolgt von der Gedächtnisbeeinträchtigung im Bereich „freier Abruf" (60 %). Am seltensten beeinträchtigt war die Gedächtnisleistung „Wiedererkennen" (21 %) [33]. Wie Studien zeigen, hängt die Anzahl der Hirnmetastasen nicht mit dem Ausmaß der neurokognitiven Beeinträchtigung zusammen, wohl aber der Umfang der Hirnmetastasen [33, 34].

Inwieweit neuropsychologische Defizite mit Distress, Angst und Lebensqualität assoziiert sind, ist bislang weitgehend unklar. Die wenigen hierzu vorliegenden Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse [z. B. 35, 36].

Hinsichtlich der Wirksamkeit von neuropsychologischen *Interventionen* ist festzuhalten, dass einige Studien zu kognitiven Hirnleistungstrainings bei Hirntumorpatienten positive Ergebnisse erbracht haben. Insgesamt ist die Evidenz jedoch als schwach einzustufen, auch da die meisten Studien kein kontrolliertes Design nutzten [37].

Kognitive Defizite, die objektiv über neuropsychologische Tests nachgewiesen wurden, werden von Patienten nicht notwendigerweise in demselben Umfang als subjektive Beeinträchtigung erlebt. Ebenso muss die subjektive Klage über kognitive Defizite sich nicht zwangsweise in demselben Umfang objektiv im Ergebnis der neuropsychologischen Untersuchung widerspiegeln. Dies zeigte sich auch in der erwähnten eigenen Untersuchung, in der nur ein sehr schwacher Zusammenhang zwischen objektiven und subjektiven neuropsychologischen Fähigkeiten bestand. Dieser Befund stimmt mit vorliegenden Ergebnissen überein [38]. Subjektive kognitive Defizite sind eher mit psychischen Symptomen assoziiert [38].

Daher wird empfohlen, bei einer umfassenden neuropsychologischen Testung sowohl Maße objektiver wie auch subjektiver kognitiver Funktionsfähigkeit einzusetzen, zusammen mit einem Maß für psychosozialen Distress [38]. Dies erlaubt die Bereiche zu identifizieren, die am stärksten betroffen sind, um dann gezielt Interventionen anzubieten.

Bei einer umfassenden neuropsychologischen Testung sollten Tests gewählt werden, welche eine hohe Sensitivität für kognitive Defizite haben, um auch subtile Beeinträchtigungen identifizieren zu können. Für den deutschsprachigen Raum haben *Scherwarth* et al. [39] den Versuch unternommen, Empfehlungen für ein neuropsychologisches Basisassessment zu erarbeiten.

In den Tabellen 3 bis 5 zeigen wir eine kurze Übersicht bekannter, valider neuropsychologischer Testverfahren, deren Einsatz national und zum Teil auch international empfohlen wird [32]. Weitere bibliografische Angaben zu den einzelnen Testverfahren können über die Homepage www.testzentrale.de recherchiert werden.

Tabelle 3. Beispiele für Testverfahren zur Messung von Aufmerksamkeitsleistungen.

Instrument	Neuropsychologische Fähigkeit	Normierung
Alertness (TAP)	allgemeine Reaktionsbereitschaft	6 bis 89 Jahre, Bildung >/< 12 Jahre
Geteilte Aufmerksamkeit (TAP)	Teilung der Aufmerksamkeit (visuell und auditiv)	6 bis 90 Jahre, Bildung >/< 12 Jahre
Zahlen-Verbindungs-Test	kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit	8 bis 60 Jahre, nach Schulart
D2-Belastungstest	selektive Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit	9 bis 60 Jahre, nicht bildungsspezifisch

TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, PC-Test

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Beispiele für Testverfahren zur Messung von Gedächtnisleistungen.

Instrument	Neuropsychologische Fähigkeit	Normierung
Spannenmaße (aus WMS-R)	verbales/visuelles Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis	15 bis 74 Jahre, nicht bildungsspezifisch
Visuelle Wiedergabe (aus WMS-IV)	verbales/visuelles Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis	16 bis 69 Jahre, nicht bildungsspezifisch

WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; WMS-IV = Wechsler Memory Scale Fourth Edition

Tabelle 5. Beispiele für Testverfahren zur Messung von exekutiven Funktionen.

Instrument	Neuropsychologische Fähigkeit	Normierung
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	kognitive Flexibilität	18 bis 83 Jahre, geschlechtsspezifisch
Turm von London	Planungsfähigkeit, konvergentes Denken	6 bis > 65 Jahre, drei Bildungsgruppen
Mosaik-Test (aus WIE)	räumliche Wahrnehmung, visuomotorische Koordination, Erkennen abstrakter Muster	16 bis 89 Jahre, nicht bildungsspezifisch

WIE = Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene

In der Literatur wird ein Testergebnis als auffällig bewertet, wenn mindestens zwei der Testwerte 1,5 Standardabweichungen unterhalb des Normmittelwertes liegen bzw. mindestens ein Testwert 2 Standardabweichungen unterhalb des Normmittelwertes liegt [32]. Eine neuropsychologische Untersuchung sollte von geschulten (Neuro-)Psychologen durchgeführt und ausgewertet werden.

Essentials

- Neuropsychologische Einbußen betreffen Hirntumorpatienten sehr häufig. Insbesondere die Fähigkeiten der Aufmerksamkeit können durch die Erkrankung und die Behandlung reduziert sein.
- Eine objektive Überprüfung der Fähigkeiten ist unerlässlich, da Patienten die Defizite subjektiv nicht zwingend wahrnehmen.

Situation der Angehörigen

Die Tumorerkrankung und die damit zusammenhängenden Beeinträchtigungen des Patienten führen auch bei Angehörigen oftmals zu einem erhöhten psychosozialen Distress und einer reduzierten Lebensqualität. Aufgrund ihrer psychosozialen Situation fordert die neue Leitlinie „Gliome“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) eine Berücksichtigung der Angehörigen im Rahmen der medizinischen Versorgung des Patienten [40].

Psychosoziale Belastungen

Angehörige von Tumorpatienten sehen sich verschiedenen Herausforderungen gegenüber gestellt. Sie müssen mit der eigenen Belastung angesichts der Erkrankung des Betroffenen umgehen lernen. Gleichzeitig leisten sie emotionale und praktische Unterstützung für den erkrankten Patienten. Ein Review vorwiegend qualitativer Studien stellt umfassend das subjektive Belastungserleben von Angehörigen dar [41]. Demnach ist bereits die Mitteilung der Diagnose für Angehörige mit einem Verlust an Sicherheit im Leben verbunden und erfordert von diesen die emotional belastende Auseinandersetzung mit der verkürzten Lebenszeit und dem Sterben. Im Alltag stellt der Umgang mit den kognitiven und neuropsychologischen Beeinträchtigungen des Patienten im persönlichen Erleben der Angehörigen die größte Herausforderung dar. Auf diesen sind sie jedoch häufig nicht vorbereitet. Das Auftreten neuer Symptome und die fehlende Unterstützung im Alltag halten im weiteren Verlauf die Ängste der Angehörigen aufrecht, den Partner zu verlieren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Das Einsetzen kognitiver Veränderungen scheint dabei einen kritischen Wendepunkt darzustellen: Insbesondere ab diesem Zeitpunkt fühlen sich Angehörige einsam und allein verantwortlich für ihre bisherigen Aufgaben und ihre neue Alltagsrolle als Betreuungsperson. Dies führt zu deutlichen Schwierigkeiten, sich Zeit für Selbstfürsorge zu verschaffen und persönlichen Interessen nachzugehen. Falls zusätzlich pflegerische Aufgaben übernommen werden müssen, geht dies oft mit dem Gefühl einher, sich vom eigenen sozialen Netzwerk (z. B. Freunden und Kollegen) zunehmend zu isolieren. Die Lebensqualität ist vor allem für Angehörige von Patienten mit hochgradigem Hirntumor und eher fortgeschrittener Erkrankungsdauer aufgrund der hohen subjektiv erlebten Pflegebelastung vermindert [42].

Insbesondere Persönlichkeitsveränderungen der Erkrankten sind für Angehörige belastend. So können zuvor gut kontrollierte negative Eigenschaften unkontrolliert in den Vordergrund treten oder auch ganz neue, bislang unbekannte Wesenszüge auftauchen. Gerade Partner lernen einen „neuen" Menschen kennen und verlieren gegebenenfalls die liebenswerte Person an ihrer Seite. In der Anfangsphase der Erkrankung sind die Veränderungen des Verhaltens häufig so diskret, dass sie als nur vorübergehende Reaktion missdeutet werden und für Professionelle gar nicht auffällig sind. Für junge Kinder sind diese Symptome der schleichenden Persönlichkeitsstörung besonders verwirrend und teilweise ängstigend. Vielfach verlieren sie einen Spielgefährten und ein Vorbild gleichzeitig. Je nach Symptomausprägung und individuellem Erkrankungsverlauf lösen Impulsivität, Aggression, Labilität, Desorientiertheit, Halluzinationen, Paranoia und Delir erhebliche Entfremdungsreaktionen bei den mitbetroffenen Angehörigen aus.

Auf Basis dieser qualitativen Ergebnisse sind in den vergangenen Jahren zunehmend Studien veröffentlicht worden, die die emotionalen Belastungen der Angehörigen in einem quantitativen Ansatz erfassen. Zusammenfassende Reviews oder Metaanalysen existieren jedoch noch nicht. Dennoch lässt sich aus einigen Studien entnehmen, dass Angehörige von Patienten mit primären Hirntumoren im Zuge der Erkrankung zum Teil mehr depressive und ängstliche Symptome als Patienten berichten [z. B. 43, 44]. Welche Faktoren das Auftreten von Depressivität und Angst begünstigen und welchen Verlauf sie im Zuge der Erkrankung nehmen, lässt sich aus quantitativer Forschung noch nicht sicher beantworten.

Unterstützungsbedürfnisse

Eine wichtige Voraussetzung für Angehörige, selbst Hilfe zu erhalten, ist ein soziales Netzwerk [46]. Diesbezüglich nehmen auch professionelle Helfer eine wichtige Rolle ein. Spezifische Unterstützungsbedürfnisse beziehen sich u. a. auf das Zurechtkommen mit emotionalen Belastungen, vor allem in der letzten Lebensphase des Patienten. Insbesondere Angehörige von Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand scheinen von einer effektiven sozialen Unterstützung zu profitieren, vermutlich da diese Angehörigen in besonderem Maße in ihrer Betreuungsfunktion gefordert sind. Ein Austausch in Selbsthilfegruppen, in der alle Teilnehmer über ein Erfahrungswissen verfügen, kann entlastend erlebt werden [46]. In der klinischen Praxis fehlt es jedoch häufig an einer Vermittlung in geeignete supportive Gruppen [41]. Ebenso berichten Angehörige von einem hohen Bedürfnis nach verständlichen medizinischen Informationen über die Erkrankung, deren Behandlung und Verlauf. Der Bedarf an relevanten Informationen ist bei Erhalt der Diagnose am stärksten und erleichtert ihnen die Anpassung ihres Lebens an die neuen Lebensumstände [41]. Aber auch im Zuge von pflegerischen Aufgaben ist der Bedarf nach einem zuständigen Ansprechpartner von hoher Bedeutung [46].

Ein aktueller systematischer Review liefert eine Übersicht über Interventionsangebote für Patienten und deren Angehörige [47]. Hilfreiche Interventionen für Angehörige umfassen dabei edukative Trainingsprogramme zum Umgang mit Herausforderungen in der Pflege sowie für Patienten und Angehörige gemeinsame supportive Gruppen. Insbesondere wenn verschiedene Fachkräfte aus dem Bereich der Neuroonkologie (z. B. Pflegekräfte, Sozialarbeiter, Ergotherapeuten) an solchen Gruppen teilnehmen, können Angehörige Themen zu Erkrankung und Pflege (z. B. im Umgang mit schwierigen Verhaltensweisen des Patienten) einbringen, diskutieren und Lösungsmöglichkeiten erarbeiten [48]. Entsprechende Hilfsangebote werden in Deutschland von psychoonkologischen Ambulanzen, der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), psychosozialen Beratungsstellen und der Deutschen Hirntumorhilfe e. V. vermittelt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Aus der Erfahrung, dass gerade Familien mit minderjährigen Kindern von Hirntumorpatienten erst in fortgeschrittenen Krankheitsverläufen Hilfe suchen, wurde in der Psychoonkologie am Klinikum der Universität München-Großhadern ein Projekt mit einem frühen integrativen Ansatz begonnen. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie und der Klinik für Strahlentherapie werden Patienten und Angehörige bei Diagnosestellung mithilfe ausführlicher Informationsmaterialien zur Begleitung durch eine Familiensprechstunde ermutigt. Ziel ist es, gerade den jungen Kindern eine altersgerechte Aufklärung über die Erkrankung, offene Gespräche für alle Familienmitglieder und eine kontinuierliche psychosoziale Begleitung anzubieten.

Zusammenfassung und Ausblick

Patienten mit malignen Hirntumoren erleben die Diagnose in der Regel als eine sehr starke Belastung. Ein Großteil der Betroffenen reagiert in der Folge mit Verunsicherung, Angst und beeinträchtigter Stimmung. Die Prävalenzraten für eine klinisch relevante emotionale Beeinträchtigung schwanken in Abhängigkeit der betrachteten Facetten. Etwa die Hälfte bis drei Viertel der Patienten berichten klinisch bedeutsamen Distress oder Angstsymptome. Die Prävalenz von Depressivität liegt etwas niedriger. Neben der emotionalen Beeinträchtigung dominieren kognitive Defizite. Bei einem Großteil der Patienten finden sich Einbußen vor allem in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Kontrolle und Flexibilität sowie Planung und Vorausschau. Zahlreiche Studien finden bei mindestens 80 % der Patienten eine Beeinträchtigung in mindestens einem der eingesetzten neuropsychologischen Verfahren. Diese objektiven neuropsychologischen Defizite korrelieren jedoch kaum mit dem subjektiven Erleben von kognitiven Beeinträchtigungen. Angesichts der vielfältigen und weitreichenden Folgen der Diagnose eines malignen Hirntumors sehen sich auch die Angehörigen der Patienten einem hohen Maß an psychosozialen Belastungen ausgesetzt. Viele Angehörige fühlen sich nicht gut vorbereitet, um mit den emotionalen und kognitiven Beschwerden der Patienten umzugehen, was bei einem nicht unerheblichen Teil zu erhöhtem Distress und einer reduzierten Lebensqualität führt. Es liegen nur wenige Studien zur Wirksamkeit psychosozialer Interventionen bei Patienten mit malignen Hirntumoren und ihren Angehörigen vor. Eine dringliche Aufgabe für die Zukunft ist somit die Integration empirisch fundierter psychosozialer Interventionen in die Versorgung von Patienten mit malignen Hirntumoren und ihren Angehörigen.

Angesichts zahlreicher widersprüchlicher Ergebnisse, vor allem zu Korrelaten und Prädiktoren von Distress, Angst, Depressivität und dem Ausmaß an neuropsychologischen Einbußen bei Patienten mit malignen Hirntumoren, sind verstärkte Forschungsbemühungen notwendig. Um die bestehenden Leerstellen zu füllen, sollten vor allem Längsschnittstudien mit hinreichend großen Stichproben durchgeführt werden. Angesichts der deutlichen Belastungen der Angehörigen erscheint es zudem wünschenswert, Untersuchungen mit Paaren oder Familien durchzuführen, um möglicherweise bestehende Wechselwirkungen, beispielsweise zwischen Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen, Bedarf an Hilfe und Pflege und der Lebensqualität der Partner zu identifizieren. Auch international wird anerkannt, dass die empirische Fundierung der psychosozialen Versorgung von Hirntumorpatienten im Vergleich zu anderen Tumorentitäten hinterherhinkt [49]. In der klinischen Praxis sollten verstärkt Bemühungen unternommen werden, Distressscreenings zu etablieren, um Patienten in Abhängigkeit ihrer Belastungen adäquate Unterstützungsangebote im Sinne eines gestuften psychosozialen Versorgungsmodells anbieten zu können [49].

Literatur

1 Goebel S, von Harscher M, Mehdorn HM (2011) Comorbid mental disorders and psychosocial distress in patients with brain tumours and their spouses in the early treatment phase. Support Care Cancer 19: 1797–1805
2 Goebel S, Stark AM, Kaup L et al (2011) Distress in patients with newly diagnosed brain tumours. Psycho-Oncology 20: 623–630
3 Arnold SD, Forman LM, Brigidi BD et al (2008) Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. Neuro Oncol 10: 171–181
4 Rooney AG, Carson A, Grant R (2011) Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. J Natl Cancer Inst 103: 61–76

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

5 Taphoorn MJB, Stupp R, Coens C et al (2005) Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 6: 937–944
6 National Comprehensive Cancer Network (2014) Distress Management Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive [07.08.2014]
7 Mehnert A, Müller D, Lehmann C et al (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. Z Psychiatr Psychol Psychother 54: 213–223
8 Book K, Marten-Mittag B, Henrich G et al (2011) Distress screening in oncology – evaluation of the Questionnaire on Distress in Cancer Patients-Short Form (QSC-R10) in a German sample. Psycho-Oncology 20: 287–293
9 Löwe B, Wahl I, Rose M (2010) A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. J Affect Disord 122: 86–95
10 Hermann-Lingen C, Buss U, Snaith RP (2011) Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). Huber, Bern
11 Dinkel A, Berg P, Pirker C et al (2010) Routine psychosocial distress screening in radiotherapy: implementation and evaluation of a computerised procedure. Br J Cancer 103: 1489–1495
12 D'Angelo C, Mirijello A, Leggio L et al (2008) State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study. J Neurosurg 108: 281–286
13 Rooney AG, McNamara S, Mackinnon M et al (2011) Frequency, clinical associations, and longitudinal course of major depressive disorder in adults with cerebral glioma. J Clin Oncol 29: 4307–4312
14 Madhusoodanan S, Opler MG, Moise D et al (2010) Brain tumor location and psychiatric symptoms: is there any association? A meta-analysis of published case studies. Expert Rev Neurother 10: 1529–1536
15 Keir ST, Farland MM, Lipp ES et al (2008) Distress persists in long-term brain tumor survivors with glioblastoma multiforme. J Cancer Surviv 2: 269–274
16 Kangas M (2015) Psychotherapy interventions for managing anxiety and depressive symptoms in adult brain tumor patients: a scoping review. Front Oncol 5: 116
17 Faller H, Schuler M, Richard M et al (2013) Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 31: 782–793
18 Dinkel A, Geinitz H, Ringel F et al (2012) Neurokognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit malignen Hirntumoren. Psychother Psychosom Med Psychol 62: 89–94
19 Taphoorn MJB, Klein M (2004) Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. Lancet Neurol 3: 159–168
20 Wefel JS, Cloughesy T, Zazzali JL et al (2011) Neurocognitive function in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. Neuro Oncol 13: 660–668
21 Scoccianti S, Detti B, Cipressi S et al (2012) Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. J Neurooncol 108: 291–308
22 Talacchi A, Santini B, Savazzi S et al (2011) Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. J Neurooncol 103: 541–549
23 Habets EJ, Kloet A, Walchenbach R et al (2014) Tumour and surgery effects on cognitive functioning in high-grade glioma patients. Acta Neurochirurgica 156: 1451–1459
24 Hahn CA, Dunn RH, Logue PE et al (2003) Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 992–999
25 Zucchella C, Bartolo M, Di Lorenzo C et al (2013) Cognitive impairment in primary brain tumors outpatients: a prospective cross-sectional survey. J Neurooncol 112: 455–460
26 Bosma I, Vos MJ, Heimans JJ et al (2007) The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. Neuro Oncol 9: 53–62
27 Greene-Schloesser D, Robbins M, Peiffer A et al (2012) Radiation-induced brain injury: a review. Front Oncol 2: 73
28 Meyers CA, Hess KR (2003) Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. Neuro-Oncol 5: 89–95
29 Douw L, Klein M, Fagel SS et al (2009) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. Lancet Neurol 8: 810–818
30 Gehrke AK, Baisley MC, Sonck ALB et al (2013) Neurocognitive deficits following primary brain tumor treatment: systematic review of a decade of comparative studies. J Neurooncol 115: 135–142
31 Goebel S, Mehdorn HM (2011) Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer. J Neurooncol 104: 357–364
32 Wefel JS, Vardy J, Ahles T et al (2011) International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. Lancet Oncol 12: 703–708
33 Meyers CA, Smith JA, Bezjak A et al (2004) Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motefaxin gadolinium: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 22: 157–165
34 Aoyama H, Tago M, Kato N et al (2007) Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 1388–1395

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

35 Grant R, Slattery J, Gregor A et al (1994) Recording neurological impairment in clinical trials of glioma. J Neurooncol 19: 37–49
36 Kaleita TA, Wellisch DK, Cloughesy TF et al (2004) Prediction of neurocognitive outcome in adult brain tumor patients. J Neurooncol 67: 245–253
37 Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ et al (2010) Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update. Expert Rev Anticancer Ther 10: 1779–1795
38 Gehring K, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM et al (2015) Predictors of subjective versus objective cognitive functioning in patients with stable grades II and III glioma. Neurooncol Pract 2: 20–31
39 Scherwath A, Poppelreuter M, Weis J et al (2008) Psychometrische Überprüfung einer neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung kognitiver Dysfunktionen bei Krebspatienten – Empfehlungen für ein Basisassessment. Fortschr Neurol Psychiat 76: 583–593
40 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2014) S2k-Leitlinie: Gliome. Langfassung, AWMF-Registernr. 030-099 [cited 29.08.2014]. Available from: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-099.html
41 Sterckx W, Coolbrandt A, Dierckx de Casterlé B et al (2013) The impact of a high-grade glioma on everyday life: a systematic review from the patient's and caregiver's perspective. Eur J Oncol Nurs 17: 107–117
42 Wasner M, Paal P, Borasio GD (2013) Psychosocial care for the caregivers of primary malignant brain tumor patients. J Soc Work End Life Palliat Care 9: 74–95
43 Petruzzi A, Finocchiaro C, Lamperti E et al (2013) Living with a brain tumor. Support Care Cancer 21: 1105–1111
44 Janda M, Steginga S, Dunn J et al (2008) Unmet supportive care needs and interest in services among patients with a brain tumour and their carers. Patient Educ Couns 71: 251–258
45 Arber A, Hutson N, de Vries K et al (2013) Finding the right kind of support: a study of carers of those with a primary malignant brain tumour. Eur J Oncol Nurs 17: 52–58
46 Madsen K, Poulsen HS (2011) Needs for everyday life support for brain tumor patients relatives: systematic literature review. Eur J Cancer Care 20: 33–43
47 Langbecker D, Janda M (2015) Systematic review of interventions to improve the provision of information for adults with primary brain tumors and their caregivers. Front Oncol 5: 1
48 Kanter C, D'Agostino NM, Daniels M et al (2014) Together and apart: providing psychosocial support for patients and families living with brain tumors. Support Care Cancer 22: 43–52
49 Chambers SK, Grassi L, Hyde MK et al (2015) Integrating psychosocial care into neuro-oncology: challenges and strategies. Front Oncol 5: 41

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2016 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Priv.-Doz. Dr. Nathalie Albert
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Christoph Auernhammer
Medizinische Klinik II
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Martina Baethmann
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische
Medizin und Psychotherapie
Kliniken Dritter Orden gGmbH
Menzinger Straße 44, 80638 München

Dr. Ingo Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Prof. Dr. Claudia Bausewein
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Claus Belka
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Carola Berking
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

Dr. Stefanie Bette
Abteilung für Diagnostische und interventionelle
Neuroradiologie
Neuro-Kopf-Zentrum
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Gian Domenico Borasio
Faculté de biologie et médecine
Université de Lausanne
NES/04/4022, CH-1011 Lausanne

Prof. Dr. Hartmut Brückmann
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Niels Buchmann
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Neuro-Kopf-Zentrum
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Stephanie E. Combs
Klinik und Poliklinik für
RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Maria Deckert-Schmitz
Klinik für Neurologie und
Neurologische Intensivmedizin
Klinikum Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. Marianne Dieterich
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Priv.-Doz. Dr. Andreas Dinkel
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Priv.-Doz. Dr. Franziska Dorn
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Martin Dreyling
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Dr. Berend Feddersen
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Gunther Fesl
Radiologie Augsburg/Friedberg ÜBAG Praxisverwaltung
Ulmer Straße 160, 86456 Augsburg

Dr. Daniel Fleischmann
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Wolfgang Flögel
Nuklearmedizin und Strahlentherapie
Mozartstraße 4, 84478 Waldkraiburg

Priv.-Doz. Dr. Jens Gempt
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Armin Giese
Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung
Ludwig-Maximilians-Universität München
Feodor-Lynen-Straße 23, 81377 München

Prof. Dr. Georg Goldenberg
Abt. für Neuropsychologie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. Gregor Habl
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Elisabeth Hartl
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Volkmar Heidecke
Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik
Klinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Dr. Bernhard Jürgen Heinrich
Hämatologisch-onkologische Praxis
Halderstrasse 29, 86150 Augsburg

Prof. Dr. Bernhard Hemmer
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Möhlstraße 8, 81675 München

Prof. Dr. Jochen Herms
Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung
Ludwig-Maximilians-Universität München
Feodor-Lynen-Straße 23, 81377 München

Prof. Dr. Peter Herschbach
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Pia Heußner
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Medizinischen Klinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dieter Hölzel
IBE-Medizinische Informations-Verarbeitung
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Dr. Markus Holtmannspötter
Rigshospitalet University of Copenhagen
Consultant for Interventional Neuroradiology
Department of Neuroradiology
Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø

Prof. Dr. Klaus Jahn
Neurologie
Schön Klinik
Kolbermoorerstraße 72, 83043 Bad Aibling

Priv.-Doz. Dr. Philipp Jost
Hämatologische Tagesklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Priv.-Doz. Dr. Jan Stefan Kirschke
Abteilung für Diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Matthias Krammer
Klinik für Neurochirurgie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dipl.-Psych. Katrin Kremsreiter
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Friedrich-Wilhelm Kreth
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Simone Kreth
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Sandro M. Krieg
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Julia Landscheidt
Klinik für Neurochirurgie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Priv.-Doz. Dr. Jens Lehmberg
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Stefan Lorenzl
Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Christiano Lumenta
Klinik für Neurochirurgie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Priv.-Doz. Dr. Nina Lummel
Abteilung für Diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Neuro-Kopf-Zentrum
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Priv.-Doz. Dr. Jan Mehrkens
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Bernhard Meyer
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Alexander Muacevic
Europäisches Cyberknife Zentrum
München-Großhadern
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Prof. Dr. Mark Mühlau
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Adolf Müller
Chefarzt der Neurochirurgischen Abteilung
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Prüfinger Straße 86, 93049 Regensburg

Priv.-Doz. Dr. Dipl. Phys. Karim-Maximilian Niyazi
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. Soheyl Noachtar
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Tumorzentrum München
Pettenkoferstraße 8a/3. Stock, 80336 München

Dr. Mario Paulig
Neurologie und Neurophysiologie
Schön Klinik
Parzivalplatz 4, 80804 München

Priv.-Doz. Dr. Aurelia Peraud
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Thomas Pfluger
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. Barbara Poelliger
Praxis für Strahlentherapie
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Dr. Walter Rachinger
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Martin Reincke
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. Thomas Reithmeier
Klinik für Neurochirurgie
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Priv.-Doz. Dr. Jan Rémi
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Ulrich Renner
Endokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München

Prof. Dr. Hans-Jürgen Reulen
Kastellstraße 5, 81247 München

Prof. Dr. Florian Ringel
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Priv.-Doz. Dr. Ralf Rothörl
Fachbereich Neurochirurgie
Isar Klinikum
Sonnenstraße 24, 80331 München

Dr. Adrian Rühm
LIFE-Zentrum
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 23, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Yu-Mi Ryang
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Ludwig Schaaf
Endokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München

Dr. Julia Saier
Endokrinologie
Kinderklinik München Schwabing
Parzivalstraße 16, 80804 München

Dr. Heike Scheithauer
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Priv.-Doz. Dr. Christian Schichor
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Fachbereich für Neuropathologie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Priv.-Doz. Dr. Irene Schmid
Pädiatrie, SPZ
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum Dritter Orden München-Nymphenburg
Lindwurmstraße 4, 80337 München

Priv.-Doz. Dr. Friederike Schmidt-Graf
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dipl.-Psych. Johanna Schneider
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische
Medizin und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Priv.-Doz. Dr. Oliver Schnell, MHBA
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Jochen Schopohl
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. David Schul
Klinik für Neurochirurgie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Priv.-Doz. Dr. Ulrich Schüller
Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung
Feodor-Lynen-Straße 23, 81377 München

Dr. Klaus Seelos
Abtl. für Neuroradiologie
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Axel Siefert
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
und Radioonkologie am Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. Günter Stalla
Endokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München

Prof. Dr. Joachim Stemmler
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Andreas Straube
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz. Dr. Martin Strowitzki
Neurozentrum
BG Unfallklinik Murnau
Prof.-Kuntscher-Straße 8, 82418 Murnau

Prof. Dr. Michael Strupp
Neurologische Klinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Priv.-Doz Dr. Irene Teichert von Lüttichau
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Kinderklinik München Schwabing
Parzivalstraße 16, 80804 München

Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Helge Topka
Klinik f. Neurologie u. Neurophysiologie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. Louisa v. Baumgarten
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Adolf Weindl
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Maria Wostrack
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. Berndt Wowra
Europäisches Cyberknife Zentrum
München-Großhadern
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Prof. Dr. Stefan Zausinger
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Wolfram Ziegler
Institut für Phonetik und Sprachverarbeitung
Ludwig-Maximilians-Universität München
Schellingstraße 3/II, VG, 80799 München

Prof. Dr. Claus Zimmer
Abteilung für Diagnostische und interventionelle
Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag