



© Carl Zeiss Meditec

Neue Möglichkeiten in der Behandlung von Hirntumoren

Jeder vierte Mensch erkrankt an Krebs. Davon gehören 2 % zu den Tumoren des Gehirns (Kohler et al., 2011). Unter diesen wiederum treten die sogenannten malignen Gliome mit einer Häufigkeit von 70 % auf.

Glioblastome, historisch wegen ihrer makro- und mikroskopisch ganz variablen (multiformen) Morphologie auch als Glioblastoma multiforme (GBM) bekannt, zählen mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa 14 Monaten zu den bösartigsten Tumorentitäten überhaupt. Die schlechte Prognose dieser Tumorentität wird primär durch die Eigenschaften



PD Dr. med. I. Y. EYÜPOGLU



PD Dr. med. N. E. SAVASKAN

zur erhöhten Zellteilung, eines diffus infiltrierenden Wachstums, einer verstärkten Angiogenese und der Fähigkeit zur bedürfnisorientierten Umgestaltung des Tumormikromilieus maßgeblich begünstigt. Die genannten Charakteristika bedeuten für die klinische Neuroonkologie, dass man in Anbetracht der Tatsache einer bisher fehlenden Heilung sich dem Umstand eines stets drohenden Tumorrezidivs mit nahezu an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit stellen muss.

Umso wichtiger ist es daher, möglichst frühzeitig eine korrekte Diagnose zu stellen und mit einer adäquaten The-

rapie zu beginnen. Grundsätzlich können verschiedene Symptome zur Diagnose eines Hirntumors führen. Neben unspezifischen Zeichen wie Krampfanfällen, Gedächtnisstörungen, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, führen auch spezifische neurologische Ausfallerscheinungen zur weiterführenden Diagnostik. Diese Symptome schließen lokalisationsabhängige Ausfälle wie Halbseitenlähmungen, Sprachstörungen, Gesichtsfelddefizite und Gangstörungen ein. Üblich ist die Durchführung einer MR-Untersuchung des Kopfes. Im Falle der Diagnose eines raumfor-

dernden Prozesses wird in der Regel eine Operation mit entweder einer möglichst radikalen Entfernung des Tumors oder zumindest einer Biopsie als erster Schritt der Therapie empfohlen. Die neuropathologische Begutachtung klassifiziert den Tumor gemäß den aktuellen Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in $^{\circ}$ I-IV, wobei langsam wachsende Tumoren als WHO $^{\circ}$ I-II und schneller wachsende als WHO $^{\circ}$ III-IV eingestuft werden. Ungefähr 30 % aller bildmorphologisch als langsam wachsend eingestufte Gliome (WHO $^{\circ}$ I-II), sind histopathologisch doch als schneller wachsende Gliome (WHO $^{\circ}$ III-IV) klassifiziert. Diese Diskrepanz hat natürlich auch Auswirkungen auf die weiterführende Therapie, sodass bei einer lediglich durch Bildgebung gestützten Diagnosestellung der Patient durch falsche Therapieeinschätzungen leittragend sein kann und mit einer erheblichen Verkürzung seiner Lebenszeit rechnen muss. Daher ist die histopathologische Diagnosestellung für die Festlegung des weiteren Behandlungskonzepts unverzichtbar und muss bei jedem Verdacht auf ein Gliom als obligatorisch betrachtet werden.

Der Verlauf im Falle eines langsam wachsenden Glioms (WHO $^{\circ}$ I-II) erfolgt normalerweise in Form eines beobachtenden Vorgehens mit der Durchführung regelmäßiger Verlaufskontrollen mittels MRT-Bildgebung, wohingegen im Falle eines schneller wachsenden Glioms (WHO $^{\circ}$ III-IV) eine adjuvante Therapie mit kombinierter Radiochemotherapie indiziert ist. Im Anschluss der Diagnosestellung werden MRT-Verlaufskontrollen empfohlen, welche die Detektion eines Tumorrezidivs frühzeitig gewährleisten. Im Falle eines Rezidivs erfolgt eine Reevaluation der Gesamtsituation, um eine individualisierte Weiterbehandlung für den Patienten zu ermöglichen. Dies kann aus einer Rezidiv-Operation, einer Bestrahlung und Chemotherapie allein oder in verschiedenen Kombinationen an die Bedürfnisse der einzelnen Patienten angepasst werden. Dieser Algorithmus gewährleistet nach den heutigen Kenntnissen der Medizin eine Verbesserung der Lebensqualität und führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Trotz optimierter Behandlungskonzepte muss stets mit einem Tumorrezidiv gerechnet werden. Ein Modell, welches dieses Phänomen veranschaulicht, postuliert drei verschiedene Tumorzonen. Die Tumorzone I entspricht dem kontrastmittelaufnehmenden Areal in der MRT-Bildge-

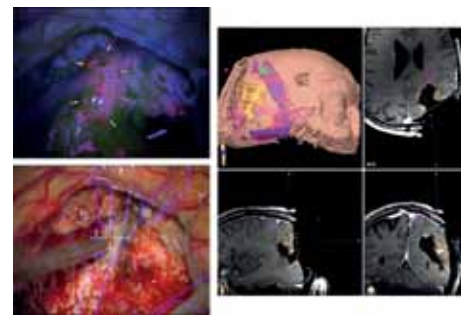


© Carl Zeiss Meditec

In enger Zusammenarbeit mit führenden Chirurgen weltweit wurde eine wegweisende Visualisierungsplattform entwickelt. Die intelligent gestalteten Lösungen sind spezifisch an die Bedürfnisse und Abläufe im Klinikalltag angepasst. Dem Operateur stehen dank der vollständigen Integration unterschiedlichster Komponenten mehrere patientengerechte Möglichkeiten zur Auswahl.

bung, bildet die Haupttumormasse und beinhaltet die sogenannten „Kernzellen“. Die Tumorzonen II, auch peritumorale Zone genannt, entspricht dem perifokalen Ödem im MRT und schließt somit die Tumorzonen I mit ein. Die Tumorzellen in diesem Areal werden „transitorische Zellen“ genannt, da sie eine Vielzahl, aber nicht notwendigerweise alle histologischen und molekularen Merkmale der „Kernzellen“ aufweisen. Anzunehmen ist, dass dieses Areal den biologisch aktiven Bereich des Tumors darstellt. Die Tumorzonen III erscheint pathophysiologisch inaktiv, da sie im Wesentlichen makroskopisch gesundes Hirnparenchym einschließt. In dieser Zone finden sich jedoch einzelne Tumorzellen, die Vorläuferzellen oder Tumorstammzellen entsprechen und im Kollektiv entsprechend dem hier dargestellten Modell als „Partisanenzellen“ bezeichnet werden. Somit ist diese Zone aus der neuroonkologischen Perspektive betrachtet das am schwierigsten therapeutisch zugängliche Areal, da die Identifikation der „Partisanenzellen“ mit enormen technischen Problemen vergesellschaftet ist. Üblicherweise erreicht man durch die Operation die Entfernung der Tumorzonen I. Im Idealfall gelingt eine Resektion der Tumorzonen I und II. Jedoch ist eine vollständige Entfernung aller Tumorzonen praktisch unmöglich. Aus einer mathematischen Sichtweise betrachtet heißt das, dass ungefähr 10^6 – 10^7 Tumorzellen unvermeidlich in situ verbleiben. Obwohl eine nachfol-

gende Radiochemotherapie zur Reduktion der Tumorzellen führt, bleiben unweigerlich einige widerstandsfähige Zellen (Partisanenzellen) übrig, aus denen sich das Tumorrezidiv entwickelt. In diesem Fall beginnt der Behandlungsalgorithmus von vorne, wodurch immer mehr widerstandsfähige Tumorzellen generiert werden. Durch diese Selektion wird die Zeitspanne bis zu einem Rezidiv mit jedem folgenden Zyklus reduziert. Letztendlich erreicht man den Zeitpunkt, wenn weder eine Operation noch eine Radiochemotherapie in der Lage sind, den Tumorprogress aufzuhalten. Das Tumorzonenmodell veranschaulicht sehr deutlich, welche wissenschaftlichen Fragestellungen sich in der Neuroonkologie ergeben. Ein wichtiger Aspekt in diesem Kontext ist die Notwendigkeit zur Visualisierung dieser Tumorzonen bei der Operation. Denn ein nicht zu unterschätzender Faktor für das Überleben des Patienten mit einem malignen Gliom stellt die möglichst radikale bzw. vollständige Entfernung des Prozesses dar. Werden bei schlechter Visualisierung Tumormassen in situ belassen, so ist die Zeit bis zum Tumorrezidiv deutlich kürzer, was mit einer Verkürzung der Lebenszeit und einer schlechteren Lebensqualität vergesellschaftet ist (Eyüpoglu et al., 2013). Eine makroskopisch komplette Resektion (entspricht der vollständigen Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Areals im MRT) wird aber bei ausschließlicher Anwendung eines konventionellen Operationsmikroskops nur in etwa 30 % der Fälle erreicht.

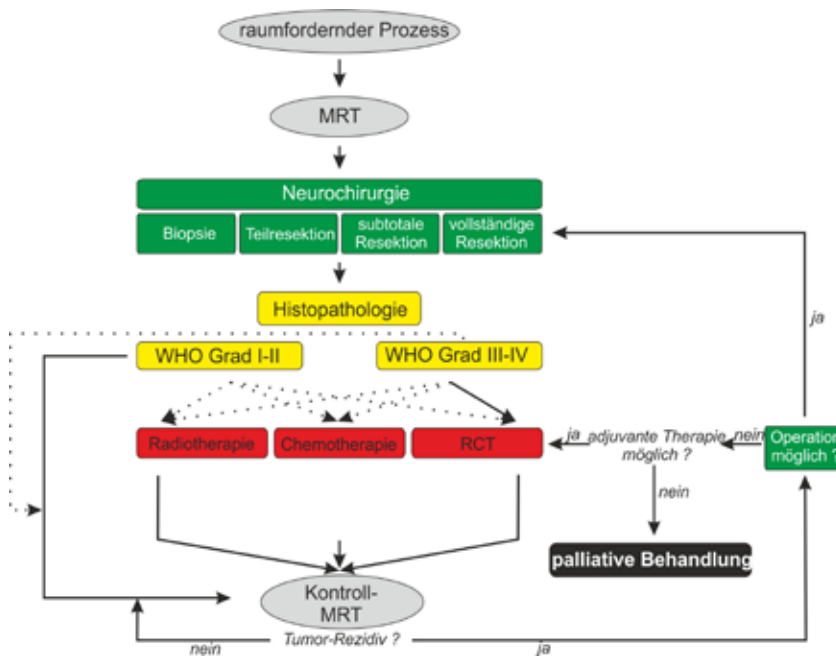


Intraoperative Visualisierung mittels 5-ALA (Bild links oben), funktioneller Neuronavigation (Bild links unten) und intraoperativer MR-Analyse (Bild-Block rechts). Der Tumor ist in Gelb dargestellt, die Pyramidenbahnen (motorische Funktion) sind in Violett, die Sehbahn in Rosa farbkodiert.

Das bedeutet, dass im Falle einer lediglich konventionellen Operationsmikroskopie der Operateur subjektiv den Eindruck hat, den Tumor vollständig entfernt zu haben, so trifft dies im Real Fall nur bei einem Drittel der Patienten tatsächlich zu (Eyüpoglu et al., 2012). Die Schwierigkeit hierbei liegt darin, intraoperativ vitales Tumorgewebe von normalem, also gesundem Hirngewebe zu unterscheiden. Das Problem stellt somit die eindeutige Identifikation des hirneigenen Tumors an den Tumorgrenzen dar. Durch die Anwendung einer biochemischen Visualisierung der Tumorzellen mittels 5-Aminolävulin säure (5-ALA) erreicht der Operateur bis auf zellulärer Ebene eine Tumordarstellung. Dadurch gelingt es, die Rate der



Neurochirurgischer Operationssaal mit intraoperativen MRT an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Erlangen.



Optimierter Behandlungsalgorithmus für Patienten mit Hirntumoren. Die gepunktete Linie stellt aktuelle Behandlungsoptionen und Behandlungskombinationen für spezifische, individuelle Fallsituationen dar. Durchgezogene Linien repräsentieren die standardisierten Prozessabläufe. Abkürzungen: MRT, Magnetresonanztomographie; RCT, Radio-Chemotherapie.

makroskopisch kompletten Resektionen auf über 60 % zu steigern. 5-ALA ist eine körpereigene Substanz, die eine Vorstufe von Häm in der Porphyrinsynthese darstellt. Es wird normalerweise über Protoporphyrin IX zu Häm metabolisiert. In Tumorzellen findet dieser Umbau nicht vollständig statt. Der Intermediärmetabolit Protoporphyrin IX akkumuliert spezifisch in Tumorzellen. Durch die Exzitation/Anregung mittels Schwarzlicht ist nun intraoperativ eine Visualisierung des Tumors möglich. Eine weitere etablierte Methode ist die intraoperative MR-Bildgebung mit integrierter funktioneller Neuronavigation, die das Ausmaß der Tumoresektion mittels MRT intraoperativ erlaubt, zu verifizieren. Auch hierbei erreicht man

in etwa 60 % der Fälle eine makroskopisch vollständige Resektion des Tumors. Der Nachteil an diesem Verfahren ist der betriebene technische Aufwand. Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Durch die Kombination beider Methoden gelingt es, die Rate der makroskopisch kompletten Resektionen in einzelnen Patienten-Subgruppen auf 100 % zu steigern (Eyüpoğlu et al., 2012). Dazu wird erst unter Zuhilfenahme der 5-ALA Methode der Tumor reseziert und anschließend das Ergebnis mittels intraoperativem MRT verifiziert. Durch die Anwendung von zwei Visualisierungsverfahren (DIVA: dual intraoperative visualization approach) wird eine verbesserte Darstellung der Tumorgrenzen erreicht. Durch die Entwicklung dieser beiden Verfahren, d. h. der biochemischen 5-ALA Methode und dem intraoperativen MRT, ist in der chirurgischen Neuroonkologie ein deutlicher Fortschritt zur schonenden und möglichst kompletten Tumoresektion gelungen.

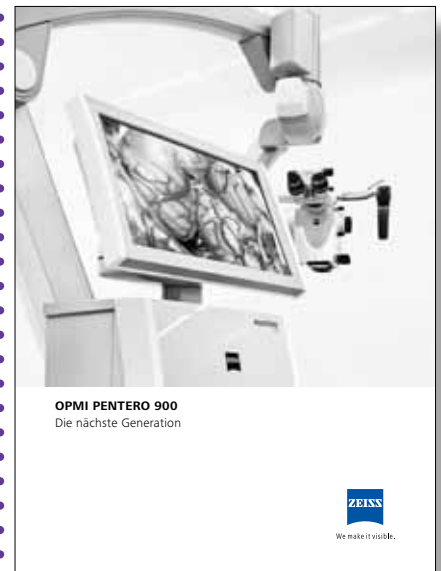
In der Neuroonkologie ist das Ziel, ein Behandlungskonzept zu entwickeln, welches die Tumorzellen in allen drei Tumorzonen anspricht, sodass es möglicherweise in Zukunft gelingen wird, neben einer makroskopischen auch eine mikroskopische vollständige Resektion zu erreichen. Nur durch die integrierte Behandlung aller affizierten Tumorkompartimente wird das Risiko eines Rezidivs zukünftig zu kontrollieren sein.

Die fluoreszenzgestützte Tumorentfernung

Die fluoreszenzgestützte Tumorentfernung ermöglicht die intraoperative Unterscheidung zwischen krankem und gesundem Gewebe. Das Fluoreszenzmodul wurde im Rahmen einer erfolgreich durchgeführten multizentrischen Phase-III-Studie* entwickelt und als erstes Modul vollständig in das Operationsmikroskop integriert.

Informationen

- Priv.-Doz. Dr. med. I. Y. Eyüpoğlu
- Leiter der Sektion Neuroonkologie
- Leiter der Sektion Pädiatrische Neurochirurgie
- Oberarzt d. Neurochirurgischen Klinik
- PD Dr. Nicolai E. Savaskan
- Leiter des Labors für Zellbiologie & Neuroonkologie
- Universitätsklinikum Erlangen
- Schwabachanlage 6
- 91054 Erlangen
- Tel. 09131.85-0 (Zentrale)
- www.neurochirurgie.uk-erlangen.de
- Carl Zeiss Meditec Vertriebsgesellschaft mbH
- Rudolf-Eber-Str. 11
- 73447 Oberkochen
- Tel. 07364 20 6000
- vertrieb.meditec.de@zeiss.com
- www.meditec.zeiss.de
- Broschüre



Referenzen

- Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103:714-36.
- Eyüpoğlu IY, Hore N, Savaskan NE, Grummich P, Roessler K, Buchfelder M, Ganslandt O. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach. PLoS One. 2012;7(9):e44885.
- Eyüpoğlu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. Nat Rev Neurol. 2013 Mar;9(3):141-51. Review.