



© 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

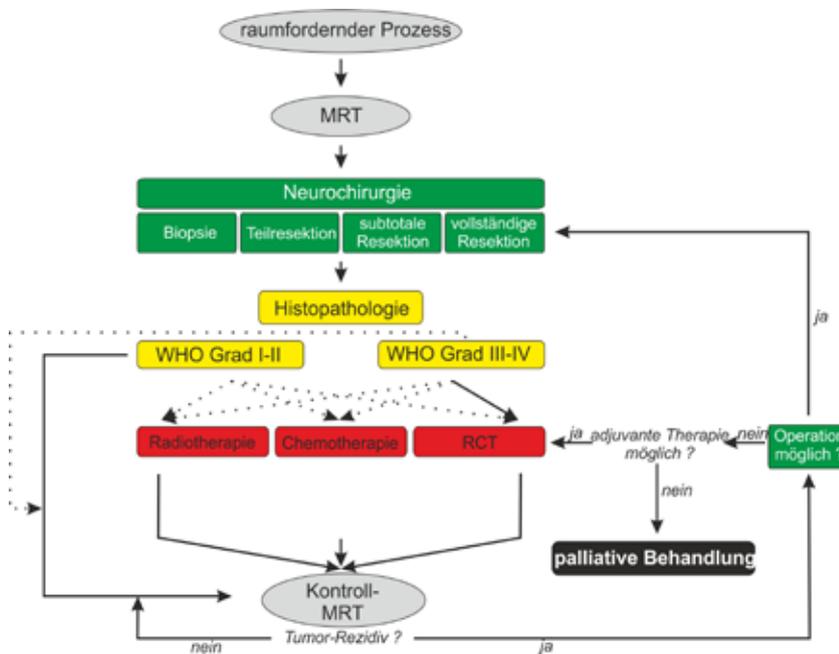
zur erhöhten Zellteilung, eines diffus infiltrierenden Wachstums, einer verstärkten Angiogenese und der Fähigkeit zur bedürfnisorientierten Umgestaltung des Tumormikromilieus maßgeblich begünstigt. Die genannten Charakteristika bedeuten für die klinische Neuroonkologie, dass man in Anbetracht der Tatsache 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-



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 Tumorsektion mittels MRT intraoperativ erlaubt, zu verifizieren. Auch hierbei erreicht man

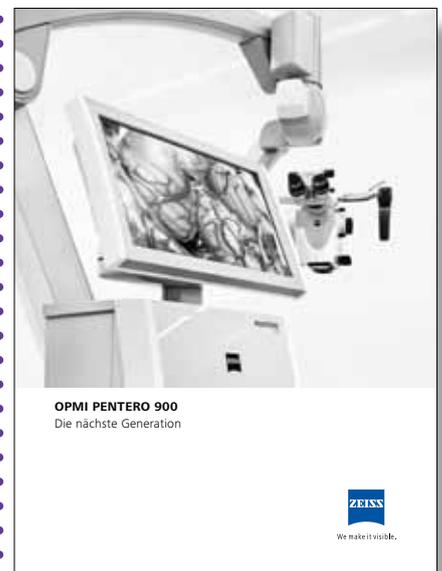
in etwa 60 % der Fälle eine makroskopisch vollständige Resektion des Tumors. Der Nachteil an diesem Verfahren ist der betriebene technische Aufwand. Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Durch die Kombination beider Methoden gelingt es, die Rate der makroskopisch kompletten Resektionen in einzelnen 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 Tumorsektion 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.