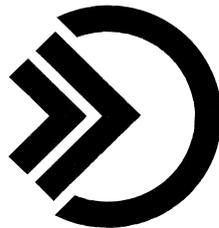


# **Moderne Diagnostik und Therapie der Hirntumore**

**8. Februar 2006  
Tagungszentrum Betzenberg**



**Onkologisches Zentrum Westpfalz e.V.  
Im Tumorzentrum Rheinland Pfalz e.V.  
und die Neurochirurgische Klinik der Westpfalz-  
Klinikum GmbH Standort I - Kaiserslautern**

**<http://www.ozw.de>  
Westpfalz-Klinikum  
Hellmut-Hartert-Straße 1 / D-67655 Kaiserslautern  
Telefon: 0631/203-1949 Fax: 0631/203-1548  
E-Mail: [ozw@westpfalz-klinikum.de](mailto:ozw@westpfalz-klinikum.de)**

## **Einführung – Entwicklung operativer Therapieverfahren**

Prof. Dr. Hermann-Josef König  
Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik  
Westpfalz-Klinikum GmbH – Kaiserslautern  
Kontakt: rburger@westpfalz-klinikum.de

Wenig mehr als 100 Jahre ist es her, dass die ersten geplanten operativen Eingriffe zur Entfernung von Tumoren am zentralen Nervensystem durchgeführt wurden. Denn erst im 19. Jahrhundert wurden die drei entscheidenden Voraussetzungen für derartige Eingriffe geschaffen: die Aufklärung der funktionellen Anatomie des Nervensystems, die Bekämpfung der Wundinfektion und die Ausschaltung des Operationsschmerzes. Neben Kasuistiken über erfolgreiche Tumoroperationen konnten über eine erste Serie von 43 Hirntumoren 1890 Viktor Horsley eine Operationsletalität von 24% und Ernst von Bergmann bei 116 Eingriffen eine Operationsletalität von 25% berichten. Als Hauptursache letaler Ausgänge bei hirnchirurgischen Eingriffen gab Ernst von Bergmann Verblutung, Hirnödem und Wundinfektion an. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts kam es zu einer Reihe technischer Verbesserungen. Wilhelm Wagner führte den Haut-Knochen-Lappen als Standardverfahren der Trepanation ein. Eine aus verwundenem Draht entwickelte Säge von Leonardo Gigli fand weite Verbreitung, de Martell stellte einen Elektrobohrer mit verstellbarer Tiefenarretierung und automatischer Entkupplung vor. Viktor Horsley führte das Knochenwachs ein, eine Mischung aus Bienenwachs, Vaseline und Walrat. Cushing beschrieb Silberclips zur Versorgung arterieller Blutungen, verwandte einen Unterdrucksauger und eine Elektrokoagulation.

Die eigentlichen Pioniere der deutschen Neurochirurgie waren Fedor Krause und Otfried Förster. Krause beschrieb richtungweisende operative Techniken wie den subtemporalen Zugang zur Resektion des Ganglion Gasseri oder die Freilegung der hinteren Schädelgrube zur Exstirpation von Akustikusneurinomen. Er war seit 1892 Leiter der Klinik Hamburg-Altona. Otfried Förster wirkte Zeit seines Berufslebens in Breslau. Er begriff die Neurochirurgie als Subspezialität der Neurologie. Er betonte bei Hirntumoren zwei Probleme: die Frühdiagnose der gut abgegrenzten Tumoren in einem operablen Stadium und die Identifikation der chirurgisch nicht heilbaren Tumoren, zu denen er Glioblastome und Medulloblastome zählte.

Nachfolger von Fedor Krause in Hamburg wurde 1900 Fritz König. Sein Weg führte 1918 nach Würzburg. Einen seiner interessierten Assistenten, den frisch habilitierten Wilhelm Tönnis schickte er dann zu Cushing nach Boston und zu Olivecrona nach Stockholm. Nach dessen Rückkehr richtete er 1932 probeweise eine neurochirurgische Unterabteilung ein. Gegen die damit in Diskussion gebrachte Verselbständigung der Neurochirurgie wandte sich leidenschaftlich Ferdinand Sauerbruch.

Wilhelm Tönnis gelang der Schritt in die Verselbständigung. Er konnte bereits 1936 über 229 Hirntumoren mit einer 19,5%igen Letalität berichten. Er erhielt 1937 das erste deutsche Extraordinariat für Neurochirurgie, angesiedelt in der Hansa-Klinik in Berlin. Der Münchener Neuropathologe Spatz berief 1937 Wilhelm Tönnis zum Leiter einer neu errichteten Abteilung für Tumorforschung und experimentelle Pathologie am Kaiser Wilhelm-Institut in Berlin-Buch. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde Tönnis 1946 Chefarzt der Neurochirurgischen Abteilung im Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer und wurde 1949 auf den ersten Lehrstuhl für Neurochirurgie in Köln berufen, den er bis zu seiner Emeritierung 1968 inne hatte. Die Mehrzahl der sich nach dem Zweiten Weltkrieg entwickelnden neurochirurgischen Kliniken wurden von Tönnis-Schülern besetzt.

Die wesentliche Entwicklung neurochirurgischer Operationstechnik in der Nachkriegszeit war die Einführung der Mikrochirurgie. 1957 kam das Operationsmikroskop erstmals in der Neurochirurgie bei der Freilegung kleiner Akustikusneurinome durch Kurze in Los Angeles zum Einsatz. Weitere Grundlagen der mikrochirurgischen Operationstechnik wurden von Jakobsen und Yasargil entwickelt. Hinzu kamen adjuvante Operationstechniken. 1970 berichteten Stellar, Polanyi und Bredemeyer über den Einsatz eines CO<sub>2</sub>-Lasers bei intracraniellen Eingriffen. 1976 führten Heppner und Ascher in Graz ihre erste Hirntumoroperation mit einem CO<sub>2</sub>-Laser durch. Beck sammelte in München Erfahrung mit dem Neodym-Yag-Laser. CO<sub>2</sub>- und Neodym-Yag-Laser haben sich als die gebräuchlichsten Operationslaser in der Neurochirurgie erwiesen. Seit 1982 nach Einführung gepulster

Lasersysteme durch Srinivasan werden auch photoablative Effekte in der Mikroneurochirurgie genutzt.

1976 fand die Ultraschallaspirationstechnik CUSA-Technik durch Flamm Eingang in die Neurochirurgie. Mit ihr gelingt durch Fragmentation, Emulsion und Aspiration eine erhebliche Beschleunigung intratumoraler Volumenreduktion.

Neuroendoskopische Eingriffe haben sich seit Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre ein begrenztes Indikationsspektrum erworben. Im Laufe der letzten eineinhalb Dekaden hat sich ein weiterer Zugewinn an Präzision und Verbesserung der klinischen Resultate durch den Einsatz der bildgeschützten 3-D-Operationsplanung und Neuronavigation ergeben. Dem Ziel, tumorchirurgische Eingriffe ohne bleibende Folgen zu überstehen und eine weitgehende Wiederherstellung der gestörten Funktion zu erreichen, wie 1899 von Ernst von Bergmann formuliert, sind wir ein gutes Stück nähergekommen.

## Überblick – Intrakranielle Tumore

Dr. Uwe Hübschen

Oberarzt am Institut für Pathologie

Westpfalz-Klinikum GmbH – Kaiserslautern

Kontakt: uhuebschen@westpfalz-klinikum.de

Die jährliche Inzidenz von intrakraniellen Tumoren liegt zwischen 10 und 17 pro 100.000 Menschen, bei intraspinalen Tumoren ist mit 1 – 2 pro 100.000 Menschen zu rechnen. Bis zu 75 % dieser Tumoren sind hirneigen, das heißt leiten sich von primären Strukturen des Gehirns bzw. des Rückenmarks ab, bei den übrigen handelt es sich um Metastasen.

Grundlegend für die Therapie ist eine sinnvolle Definition von Tumorentitäten. Nachdem 1979 ein internationales Expertengremium die erste Version der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems erarbeitet hat, liegt seit 2000 die aktuelle Überarbeitung vor, bei der nicht nur histologische Tumoreigenschaften sondern ganz wesentlich auch molekulargenetische Daten berücksichtigt wurden, die Einblick in die Tumorbildung erlauben.

Neben der Tumorentität spielt der sogenannte Tumorgrad eine ganz wesentliche Rolle (grading). Dabei macht das WHO - Grading bei Hirntumoren – im Gegensatz zum Grading bei anderen Tumoren – eine Aussage über die vermutete Überlebenswahrscheinlichkeit bei verschiedenen Tumorarten (sog. Horizontales Grading). Es handelt sich nicht um einen eigentlichen histologischen Anaplasiegrad eines Tumors.

Von den insgesamt 15 Gruppen hirneigener Tumoren spielen neuroepitheliale Tumoren, allen voran die Gliome und meningeale Tumoren die Hauptrolle.

Auf die unter den Gliomen am häufigsten vorkommenden Astrozytome soll näher eingegangen werden. Diese Tumoren sind zum einen als besser abgrenzbare Formen vornehmlich in jungen Lebensjahren vertreten (pilozytisches A., pleomorphes Xanthoastrozytom und subependymales Riesenzellastrozytom) zum anderen als diffus infiltrierende Astrozytome (common type) im Erwachsenenalter in verschiedenen Varianten und WHO - Graden (fibrilläres A., protoplasmatisches A. und gemistozytisches A. WHO Grad 2), anaplastisches Astrozytom (WHO Grad 3) und Glioblastom (WHO Grad 4). Für die letztgenannten common type Astrozytome (und nur für diese) ist neben dem WHO Grad ein zweiter Graduierungs – Score üblich, der von DAUMAS-DUPOINT und SCHEITHAUER 1988 vorgeschlagen wurde: Das St. Anne/Mayo System – SAMS. Das Schema bezieht sich nur auf supratentorielle common type Astrozytome des Erwachsenenalters, für die die Entwicklung zu höherer geweblicher Anaplasie und Proliferation (Progression) typisch ist. Man hat mit dem SAMS versucht, Anaplasiegrade mit dem Überleben der Patienten zu korrelieren (vertikales Grading).

Meningeome als zweite große Gruppe der hirneigenen Tumoren sind oft gutartige von arachnoidalen Deckzellen ausgehende Tumoren. Sie treten in sehr unterschiedlichen Varianten auf: Klassische Formen sind das meningotheleale, das fibrös/fibroblastische, das transitionale, das psammomatöse und das angiomatöse Meningeom, denen der WHO Grad 1 zugeordnet ist. Etwas seltenere (aber auch WHO Grad 1) Formen sind das sekretorische, das mikrozystische, das lymphoplasmazellreiche und das metaplastische Meningeom. Meningeomtypen mit höherem Rezidivrisiko, aggressiverem Verhalten bzw. maligner Transformation sind dem WHO Grad 2 zugeordnet (atypisches, klarzelliges, chordoides M.) bzw. dem WHO Grad 3 (anaplastisches, papilläres, rhabdoides M.).

Wegen der organspezifischen Besonderheiten des ZNS (Lage innerhalb der Schädelhöhle bzw. des Spinalkanals; enge räumliche Dichte von Funktionszentren) besteht insbesondere in der Diagnostik die Notwendigkeit mit einem Minimum an invasiven Maßnahmen ein Maximum an Information über die Läsion bzw. den Tumor zu gewinnen. Die bildgebenden Verfahren können im Vorfeld zwar mit Hilfe der Lokalisation und der Abbildungsqualität (fehlendes oder vorhandenes Kontrastmittel-Enhancement) in Zusammenhang mit dem Alter des Patienten und der Anamnese vielfach eine differentialdiagnostische Eingrenzung der intrakraniellen und intraspinalen Veränderungen vornehmen, sind aber für eine definitive Artdiagnose (noch) nicht geeignet.

Andererseits stellt sich bei der histopathologischen Diagnostik von Hirntumoren aufgrund der notwendigerweise kleinen Probengröße immer die Frage nach der Repräsentativität (Ist Tumor erfasst? Wenn ja sieht der Tumor an allen Stellen so aus wie in der Probe?). Aus diesem Dilemma hilft nur die enge interdisziplinäre Kooperation, die es erlaubt, auf integrativem Weg unter Berücksichtigung aller klinischen, bildgebenden und histopathologischen Informationen zu einer Diagnose zu gelangen.

## **Aktuelle Radiologische Diagnostik der Hirntumore**

Dr. Udo Meyer

Leitender Arzt des Radiologischen Zentrums

Westpfalz-Klinikum GmbH – Kaiserslautern

Kontakt: umeyer@westpfalz-klinikum.de

Das menschliche Hirn zeigt einen extrem differenzierten Aufbau mit einer Vielzahl von Zentren und Strukturen, Grundlage der komplexen menschlichen Funktionen. Tumoröse Prozesse liegen daher fast immer in der Nähe kritischer Areale.

Eine möglichst exakte Darstellung tumoröser Prozesse ist daher unverzichtbar um therapeutische Entscheidungen zu treffen. Eine exakte Darstellung des Hirnparenchyms ist auch aufgrund der umgebenden knöchernen Strukturen nur mit den beiden Schnittbildverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) möglich.

In einem weitgefassten Sinne gehören zu den Hirntumoren sowohl die primären Tumoren des Nervengewebes und seiner Hüllen als auch sekundäre neoplastische Prozesse. In der Behandlung dieser tumorösen Formationen werden bildgebende Verfahren in der Diagnose und in den verschiedenen Stadien der Therapie eingesetzt.

Das auf Röntgenstrahlen basierende Verfahren der Computertomographie ist heutzutage breitflächig verfügbar. Sie bietet eine gute Darstellung des Hirnparenchyms, mit zusätzlicher Kontrastmittelgabe kann die Aussage noch deutlich verbessert werden. In der direkten Darstellung der knöchernen Strukturen ist sie unübertroffen.

Die Magnetresonanztomographie bietet dafür den Vorteil des deutlich höheren Gewebekontrastes der schon in nativer Untersuchungstechnik eine Differenzierung der Hirnparenchymstrukturen zulässt. Die Möglichkeiten der multiplanaren Darstellung bieten eine differenzierte Darstellung tumoröser Formationen in Beziehung zum angrenzenden Hirnparenchym. Es besteht zusätzlich die Möglichkeit arterielle und venöse Gefäße in ihrem Bezug zu den Tumorformationen zu erfassen. Mit zusätzlicher Kontrastmittelgabe ist auch bei diesem Verfahren die Aussage zu steigern.

Patienten mit einer Symptomatik die einen zerebralen Prozess vermuten lassen werden oft zuerst computertomographisch untersucht. Im Falle eines Tumors ist oft schon eine Verdachtsdiagnose zu stellen. So bieten zum Beispiel Meningeome oder Oligodendrogliome relativ typische Bildmuster. Eine zusätzliche Magnetresonanztomographie verbessert die diagnostische Aussagekraft deutlich. Die Differenzialdiagnose kann oft eingeschränkt werden. Im Falle einer operativen Intervention ist die Ausdehnung insbesondere durch die Darstellung in den verschiedenen Raumebenen besser einzuschätzen. Gefäßverlagerungen oder Infiltrationen seitens der Tumormasse wie zum Beispiel oft bei Meningeomen zu finden sind in der MRT in ausreichender Genauigkeit darstellbar. Infiltrationen in Umgebungsstrukturen sind eindeutig nachvollziehbar. Im Falle das moderne Navigationsinstrumente zur operativen Versorgung eingesetzt werden, können

In der MRT spezielle 3D Navigationssequenzen durchgeführt werden die dann in das Navigationsgerät eingelesen werden. In der direkten postoperativen Kontrolle (möglichst innerhalb 48 Std) ist der Erfolg der Intervention einzuschätzen. Verlaufskontrollen sind auch bei vermutlich kurativen Eingriffen für mindestens 5-7 Jahre erforderlich. Die Zeitabstände sind je nach Primärgeschehen unterschiedlich sind jedoch im allgemeinen anfänglich circa halbjährlich durchzuführen. Bei Rezidivverdacht sollten diese Intervalle verkürzt werden ebenso bei Änderungen des klinischen Zustandes.

Eine optimale Verlaufsbeurteilung sollte ohne Verfahrenswechsel unter gleichen Bedingungen wie Schichtdicke und Schnittführung erfolgen da ansonsten diskrete Veränderungen nicht beurteilbar sind.

## **Chirurgische Therapie der Meningeome und Schädelbasistumore**

Dr. Hisham Bassiouni  
Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik  
Westpfalz-Klinikum GmbH – Kaiserslautern  
Kontakt: hibassiouni@yahoo.de

Meningiome machen etwas 20 % der intrakraniellen Tumore aus und sind damit die zweithäufigsten primären Hirntumore nach den Gliomen. Sie haben einen Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt und treten bei Frauen etwa 2,5 mal häufiger auf als bei Männern. Erste chirurgische Resektionsversuche, wenn auch erfolglos, werden aus der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts berichtet. Die erste erfolgreiche Entfernung eines intrakraniellen Meningioms erfolgte vermutlich 1835 durch den italienischen Chirurgen Zanobi Pecchiolo (1801 – 1866). Eine systematische Bearbeitung der Meningiome in Bezug auf Klassifikation, biologischem Verhalten und chirurgischer Ergebnisse erfolgte durch Harvey Cushing (1869 – 1939), der 1922 auch den heute gebräuchlichen medizinischen Terminus ‚Meningiom‘ einführte.

Intrakranielle Meningiome sind am häufigsten im Bereich der Konvexität (Konvexitätsmeningiome), im Winkel zwischen Konvexität und Falx (Parasagittale Meningiome) sowie der Falx (Falxmeningiome) lokalisiert. Im Bereich der Schädelbasis nehmen Meningiome vorzugsweise ihren Ursprung vom kleinen Keilbeinflügel und der Olfaktoriusrinne. Darüber hinaus können Meningiome aber auch an allen anderen Bereichen der Schädelbasis entstehen. Die klinische Präsentation hängt von der Lokalisation und der Größe, bei manchen Meningiomen auch vom umgebenden Hirnödem ab. Relativ unspezifische Symptome sind Kopfschmerzen und Schwindel. Bei größeren Tumoren können Hirndrucksymptome wie Übelkeit und Erbrechen hinzutreten. Weitere Symptome sind epileptische Anfälle (bes. bei Konvexitätsmeningiomen), ein hirnorganisches Psychosyndrom sowie eine Halbseitenlähmung. Tumore der Schädelbasis verursachen gehäuft Hirnnervenausfälle (z.B. Visusminderung, Doppelbilder, Riechstörung, Schluckstörung etc.). Die triplanare MRT Untersuchung mit Kontrastmittel eventuell ergänzt durch eine MR Angiographie und CT Untersuchung in Knochenfenstertechnik stellt die derzeit wesentliche, zur operativen Planung, notwendige Diagnostik dar.

Im Zeitalter der Mikroneurochirurgie stehen uns diverse schonende operative Zugänge zur Resektion dieser Tumore zur Verfügung, so dass es intrakraniell kein ‚Niemandland‘ aus chirurgischer Sicht mehr gibt. Hinzu kam in den letzten Jahren die Einführung technischer Neuerungen wie die Neuronavigation, die Neuro-endoskopie etc., die dem Neurochirurgen ein Entfernen dieser Tumore unter Erhalt der normalen wichtigen neurovaskulären Strukturen erleichtern. Der Vortrag soll anhand von praktischen Beispielen die heutigen Möglichkeiten aber auch Grenzen der Mikroneuro-chirurgie dieser Tumorentitäten aufzeigen.

**Chirurgie der Gliome**  
Prof. Dr. Dag Moskopp  
Neurochirurgische Klinik  
Universitätsklinikum Münster  
Kontakt: dagmos@uni-muenster.de

Die **erste Gliom-Operation** wurde 1884 von Bennett & Godlee durchgeführt. - Ansätze zur **genomischen Therapie** der Hirngeschwülste gehen auf Boveri in Würzburg (1914) zurück.

Die mittlere **Überlebensrate** für Patienten mit **Glioblastomen** wurde nach *Hirnlappenresektion* und anschließender *Bestrahlung* auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Zürich **1958** von Tönnis und Walter mit **11 Monaten** angegeben.

Nach wesentlicher Verfeinerung von *Diagnostik*, *mikroneurochirurgischen* und *adjuvanten Verfahren* wird die mittlere Überlebenszeit für Glioblastompatienten nach *Operation* und *post-operativer Bestrahlung* mit **12 Monaten** (Holland 2000), bei begleitend *intra-operativer Bestrahlung* mit **12,2 Monaten** (Schüller 2005), sowie bei zusätzlicher Chemotherapie mit **12,5 Monaten** angegeben (Holland 2000).

Ein **Konzept der aktuellen Behandlung** der malignen Gliomen folgt in etwa folgendem Algorithmus:

- Sicherung der Diagnose (Bildgebung, Nuklearmedizin, Stereotaxie)
- Mikrochirurgische Tu-Reduktion ohne neues neurologisches Defizit (Navigation, 5-ALA, ...)
- Nachbestrahlung (etwa 60 Gy)
- Chemotherapie (eg: Temozolomide; Hydroxurea & Imatinib; ...)

Ein **Cochrane Review** zu einem Standard der Behandlung der malignen Gliome (I° Evidenz) liegt nicht vor.

**Handbuch:** Moskopp D, Wassmann H (2005) Neurochirurgie. Stuttgart, Schattauer

## **Die Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung der Hirntumore**

Dr. Eveline Marasas

Leitende Ärztin der Abteilung für Strahlentherapie

Westpfalz-Klinikum – Kaiserslautern

Kontakt: emarasas@westpfalz-klinikum.de

Die perkutane Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert in der Behandlung hirneigener Tumore. In den letzten Jahrzehnten konnten aufgrund großer Fortschritte im Bereich der Gerätetechnik, der Bestrahlungsplanung sowie durch aufwendige Behandlungsmethoden die Therapieergebnisse deutlich verbessert werden.

In der Mehrzahl der Fälle wird die Strahlentherapie als adjuvante Behandlung eingesetzt. Auch nach kompletter Resektion ist eine Strahlentherapie meist obligat, da sich das Überleben bzw. das symptomfreie Intervall hierdurch signifikant verlängern lässt. Bei inoperablen oder sehr strahlensensiblen Tumoren ist die Strahlentherapie oft Therapie der Wahl.

Die Indikation zur perkutanen Bestrahlung wird in der Hauptsache durch die Histologie und die Tumorgroße bestimmt. Sie haben entscheidenden Einfluss auf die Bestrahlungstechnik und die Größe des zu bestrahlenden Volumens.

Die Bestrahlung wird meist mit Photonen, die in einem Linearbeschleuniger erzeugt werden, durchgeführt. Kobalt-Geräte werden fast nicht mehr zur konventionellen Bestrahlung benutzt.

Besonders i. R. der Bestrahlung von Teilhirnvolumina ist die Anfertigung von individuellen Lagerungshilfen (Masken) zur reproduzierbaren Positionierung obligat. Hierdurch lassen sich die notwendigen Sicherheitsabstände zum klinischen Zielvolumen deutlich verringern, wodurch das Volumen des mitbestrahlten gesunden Hirngewebes reduziert wird. Eine weitere Begrenzung des Bestrahlungsvolumen ist durch eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung möglich.

Die stereotaktische Bestrahlung ermöglicht eine besonders präzise Bestrahlung kleiner Zielgebiete. Aus vielen Richtungen wird aus einem um den Kopf des Patienten rotierendem Bestrahlungsgerät ein bestimmtes Areal punktförmig bestrahlt. Vorteil ist die Applikation hoher Einzeldosen bei geringer Belastung des durchstrahlten Hirngewebes.

Zunehmend wird mit Kontaktbestrahlung Erfahrung gesammelt. Ionisierende Strahler, eingebracht in Kunststoffkatheter oder in Form kleiner Stifte (seeds) können direkt in die erkrankten Bereiche platziert werden. Ohne die Umgebung zu belasten, führt dies zu einer Strahlennekrose in einem definierten Areal

## **Chemotherapie der Hirntumore und neue Entwicklungen**

Prof. Dr. Hartmut Link

Chefarzt der Medizinischen Klinik I

Westpfalz-Klinikum GmbH – Kaiserslautern

Kontakt: hlink@westpfalz-klinikum.de

Primäre Hirntumore sind oft resistent gegenüber der konventionellen Therapie. Der häufigste Tumor des Erwachsenen, das Glioblastom überleben nur die Hälfte der Patienten mehr als ein Jahr, trotz aggressiver chirurgischer Resektion und Strahlentherapie. Diese enttäuschenden Ergebnisse wurden durch die medikamentöse Therapie in den letzten 25 Jahren seit der ersten Publikation der Chemotherapieergebnisse mit Nitroso-Harnstoffen bisher nicht wesentlich verbessert. Nur etwa 10% der Patienten profitierten von dieser zusätzlichen (adjuvanten) Chemotherapie, die deswegen in Europa nur selten angewendet wurde. Eine prospektive randomisierte Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verglich nun beim neudiagnostizierten Glioblastom die postoperative alleinige Radiotherapie mit der zusätzlichen zytostatischen Chemotherapie mit Temozolomid, gefolgt von weiterer adjuvanter Temozolomidtherapie<sup>1</sup>. Die meisten der Patienten hatten günstige Prognosefaktoren und befanden sich in einem guten Allgemeinzustand. Mit Strahlen- und Chemotherapie überlebten die Patienten signifikant länger (Median 14,6 versus 12,1 Monate), mit einer höheren Rate des 2-Jahresüberlebens als nur mit einer Strahlentherapie alleine (26% versus 10%). Es gab außerdem nur wenige therapieassoziierte Nebenwirkungen.

Zusätzlich wurde untersucht, welche Patienten am ehesten von der Temozolomidtherapie profitierten. Es konnte gezeigt werden, dass das DNA-Reparatur Enzym O-6 -Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT), das DNA-Schäden repariert, die durch alkylierende Substanzen wie Temozolomid entstehen, durch Methylierung seines Gen-Promotors gehemmt wird. Daher sollte eine Interferenz mit der MGM-Transferase die Antitumorwirkung von Temozolomid verstärken. In der Tat konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem methylierten und daher inaktiven MGMT-Promotor in den Tumorzellen eine bessere Prognose hatten, als Patienten ohne diese Methylierung<sup>2</sup>. Allerdings ist diese Diagnosetechnik schwierig, nicht routinemäßig anwendbar und daher vorerst für die Patientenauswahl nicht anwendbar. Als wichtigstes Ergebnis bleibt die Erkenntnis, dass eine postoperative kombinierte Strahlen- und Temozolomid-Therapie, mit anschließender adjuvanter Temozolomidtherapie den aktuellen Standard der Glioblastombehandlung darstellt<sup>1</sup>. Diese Therapie kann dennoch nicht befriedigen, weil immer noch die meisten Patienten einen Rückfall erleiden und an der Erkrankung sterben. Weitere Therapiemöglichkeiten müssen daher erforscht und entwickelt werden.

Nach der Operation und Strahlentherapie kann das eigene Immunsystem durch eigene (autologe) Tumorzellen stimuliert werden. Dazu wurden in einer ersten Studie patienteneigene Glioblastomzellen mit dem aviären Paramyxovirus (Newcastle Disease Virus) transfiziert und unspezifisch immunogen gemacht<sup>3</sup>. Mit dieser adjuvanten Vakzine konnte bei sicherlich ausgewählten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle das mediane Überleben der Glioblastompatienten von 49 auf 100 Wochen verlängert werden, und die Zweijahres-Überlebensrate von 4% auf 39% angehoben werden. Man nimmt an, dass dies durch eine Vakzine-vermittelte Antitumor-Reaktion des Immunsystems erreicht wurde. Erst weitere immunologische und klinische Untersuchungen werden zeigen, ob diese Art der Immuntherapie effektiv ist und Vorteile im Gesamtkonzept der Therapie bringen wird. Wenn der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors ist beim Glioblastom oft amplifiziert, überexprimiert oder mutiert. Wenn dieser Rezeptor mutiert, d.h. dauernd aktiviert ist und gleichzeitig das Tumorsuppressor-Gen PTEN exprimiert wird, dann sprechen die Tumorzellen auf eine Therapie mit Erlotinib, dem Inhibitor des EGF-Rezeptors an. Das heißt, auch beim Glioblastom könnte, wie bei anderen Tumoren eine zielgerichtete Therapie („targeted therapy“) mit klinischem Erfolg verwendet werden<sup>4</sup>.

Beim malignen Gliom wandern sehr viele einzelne Zellen in weit entfernte Hirnareale ein. Diese Zellen zeigen oft eine verminderte Apoptose (programmierter Zelltod) und sind daher gegenüber Chemotherapie resistent. Die Migration der Glioblastomzelle ist ein komplexer Prozess, der multiple veränderte molekulare Prozesse der Zelladhäsion an die veränderte

extrazelluläre Matrix umfasst, ebenso wie die Sekretion von zellulären Proteasen, Modifikationen des Aktin-Zellskeletts und intrazellulärer Signalwege. Da diese Veränderungen individuell verschieden sein können, wäre es erforderlich, von jedem Patienten ein genetisches Profil der Glioblastomzellen zu erstellen, damit eine zielgerichtete (targeted) Blockade der Zellmigration die konventionelle Radio- und Chemotherapie ergänzen kann<sup>5</sup>.

Die Fülle genetischer Abnormalitäten der Glioblastomzellen eröffnet einerseits die Chance der molekularen Therapie, macht aber auch wahrscheinlich, dass therapeutisch mehr als ein pathologischer Mechanismus genutzt werden muss.

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-996.
2. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:997-1003.
3. Steiner HH, Bonsanto MM, Beckhove P et al. Antitumor Vaccination of Patients With Glioblastoma Multiforme: A Pilot Study to Assess Feasibility, Safety, and Clinical Benefit. *J Clin Oncol* 2004; 22:4272-4281.
4. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I et al. Molecular Determinants of the Response of Glioblastomas to EGFR Kinase Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353:2012-2024.
5. Lefranc F, Brotchi J, Kiss R. Possible Future Issues in the Treatment of Glioblastomas: Special Emphasis on Cell Migration and the Resistance of Migrating Glioblastoma Cells to Apoptosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:2411-2422.