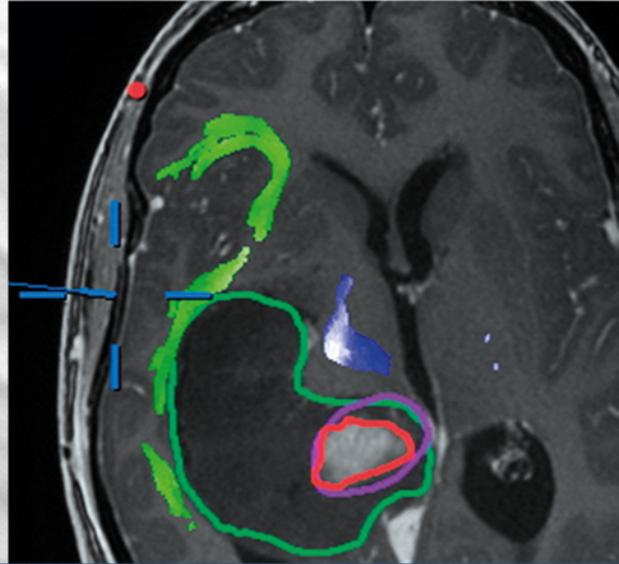


MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge



Hirntumoren und spinale Tumoren

4. Auflage 2016



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

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER



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
Knochtumoren 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

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

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

Multipl. 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.

ISBN 978-3-86371-200-6

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

Inhalt

Allgemeiner Teil

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems

<i>J. Schlegel, J. Herms, U. Schüller</i>	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 (<i>embryonal tumor with multilayered rosettes</i> , 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

Meningotheliale Tumoren	12
Prädiktive Faktoren	13
Molekularpathologie	13
Mesenchymale, nicht meningotheleiale 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, Pituitarytum und Spindelzell-Onkozytom (WHO-Grad I)	14
Hypophysenadenome	14
Metastasen	14
Zusammenfassung und Ausblick	15
Neuroradiologische Diagnostik	
<i>N. Lummel, G. Fesl, F. Dorn, M. Holtmannspötter, C. Zimmer</i>	17
Abstrakt	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

Diagnostik von Hirntumoren mit nuklearmedizinischen Verfahren

<i>N. L. Albert</i>	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

<i>F. W. Kreth, O. Schnell</i>	42
Abstrakt	42
Indikation	42
Technische Voraussetzungen und operative Durchführung	43
Nutzen und Risiken	43
Zusammenfassung und Ausblick	43

Mikrochirurgische Operation

<i>J.-C. Tonn, B. Meyer, F. Ringel, O. Schnell, M. Kramer</i>	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

Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring

<i>O. Schnell, S. M. Krieg</i>	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

<i>M. Niyazi, D. Fleischmann, F. W. Kreth, B. Wowra, S. E. Combs, C. Belka</i>	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)

<i>F. Schmidt-Graf</i>	71
Abstrakt	71
Einleitung	71
Blut-Hirn-Schranke	71
Substanzen	73
Nebenwirkungen	73
Interaktionen	73
Fertilitätserhaltende Maßnahmen	74
Zusammenfassung und Ausblick	75

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

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)	
<i>Y.M. Ryang, O. Schnell, S.E. Combs</i>	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	
<i>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</i>	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

Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome

*J. Lehmborg, 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

Operative Zugänge	145
Therapie nach Entität	146
Nachsorge	147
Prognose	147
Zusammenfassung und Ausblick	147
Meningeome	
<i>J.-C. Tonn, Y.M. Ryang, A. Muacevic, D. Schul, S.E. Combs</i>	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	
<i>Ch. Schichor, J. Lehmborg, C. Lumenta, B. Wowra, C. Belka</i>	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

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)

<i>O. Schnell, F. W. Kreth, L. von Baumgarten, C. Berking, B. Wowra, J. Landscheidt, J. Gempt, S. E. Combs</i>	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

<i>L. von Baumgarten, F. Schmidt-Graf, P. Jost, M. Dreyling</i>	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/rezidierte PZNSL	187
Therapie immunsupprimierter Patienten	187
Nachsorge	188
Zusammenfassung und Ausblick	188

Intradurale spinale Tumoren

<i>S. Zausinger, A. Muacevic, M. Wostrack</i>	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

<i>F. Ringel, N. Buchmann, G. Habl, S. Zausinger</i>	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

<i>O. Schnell, A. Rühm, F.W. Kreth</i>	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

Photodynamische Therapien	222
Basket trials	223
Zusammenfassung und Ausblick	224

Nachsorge

Rehabilitation von Patienten mit Hirntumoren

<i>K. Jahn, M. Paulig</i>	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 Tumorthherapie	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

<i>C. Bausewein, G. D. Borasio, S. Lorenzl</i>	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

Psychoonkologische Aspekte bei malignen Hirntumoren	
<i>J. Schneider, K. Kremsreiter, A. Dinkel, P. Heußner, P. Herschbach</i>	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

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.

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 Histone 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 umschriebenen 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 Tumorgewebmatrix. Die Zellzahl übertrifft nur geringgradig die der nichtneoplastischen Astroglia und die zelluläre

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 Proliferations-tendenz. 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 fokale oder generalisierte 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-kodelettiert, WHO-Grad II

Ein langsam wachsender, hochdifferenzierter und diffus infiltrierender Tumor der Oligodendroglia mit bevorzugtem Auftreten im Erwachsenenalter und Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphä-

ren, 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 „Honigwabens“-Architektur. Fast regelmäßig treten Mikroverkalkungen auf, vor allem in der Infiltrationszone. Häufiger Nachweis von Mikrogemistozyten und/oder gliofibrillären Oligodendrozyten. Nicht selten findet sich eine Infiltration des Subarachnoidalraumes.

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

Die WHO-Arbeitsgruppe betont, dass die Kriterien für die Abgrenzung der Oligodendroglione 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 „Honigwabens“-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-

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 mittelliniennahe Tumor oder ein mittelliniennahe 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; arraybasierte 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 mittelliniennahe 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-

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

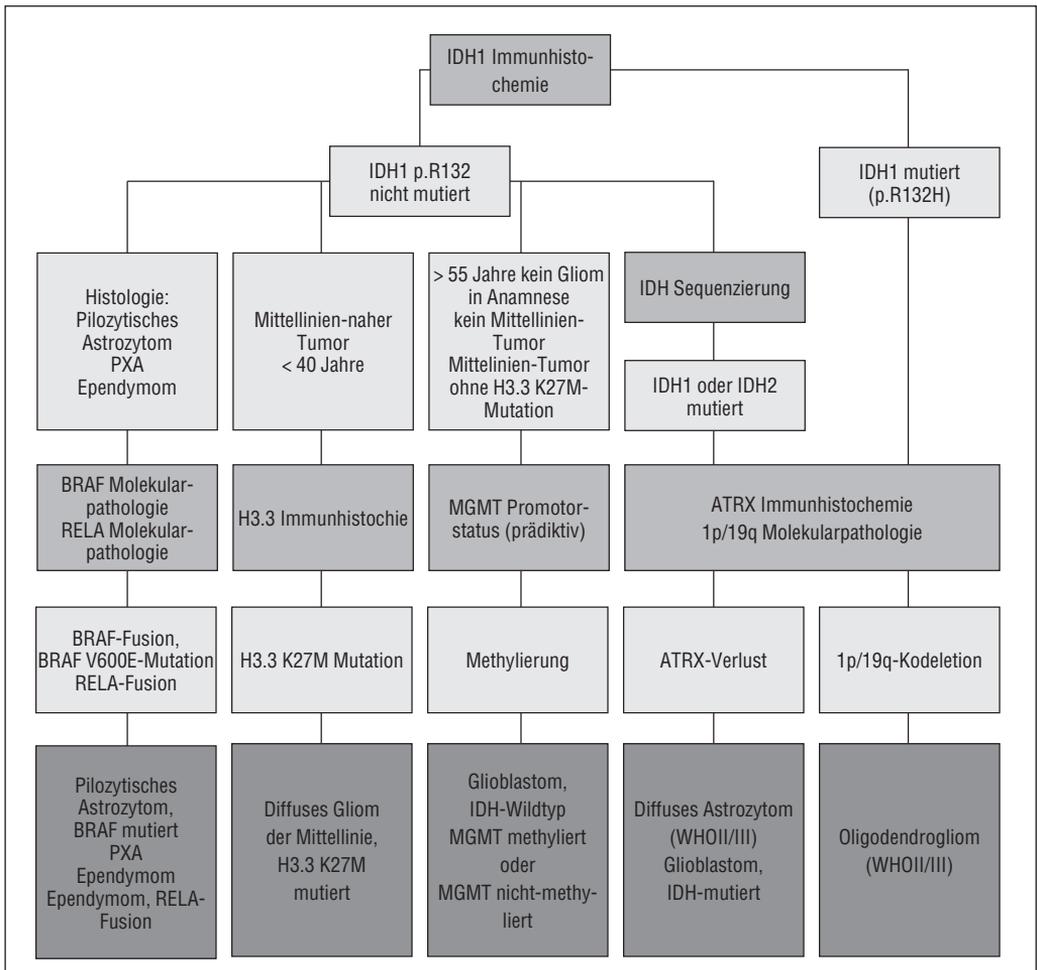


Abbildung 1. Flussdiagramm molekulare Diagnostik.

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 pilozytische Zytologie charakterisiert sind, selten auf.

Als eigenständige Variante besteht das *pilomyxoides Astrozytom*, das sich durch eine myxoiden 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 Gewebepolymorphie mit bizarren Riesenzellen und xanthomatösen Veränderungen relativ günstige Prognose.

Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität und/oder Tumorgewebnekrose 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

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 regelmäßige 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 Ventrikependyms mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen und typischem intraventrikulärem 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.

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 unterscheiden [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 Ganglioglioms, 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 umschriebenen wachsenden Astrozytomen auf, so finden sich in 20–40 % der Gangliogliome und DNTs BRAF-V600E-Mutationen. Die seltenen Ganglio-

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 Tumorzeldifferenzierung 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].

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, Ependymblastome 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

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 poly-

morphen 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 *intra-neuralen 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 ungekapselte Tumormasse im Weichteilgewebe von Erwachsenen, vorzugsweise Frauen.

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