

Mikrochirurgische Tumoroperationen in der modernen Neurochirurgie: Teil II – Gliome (Astrozytome – Glioblastome)

R. A. Kockro, O. D. Fabrig, Zentrum für MikroNeurochirurgie, Klinik Hirslanden, Zürich, Schweiz.

Nachdem in Teil I* die Chirurgie der Meningeome beleuchtet wurde, wenden wir uns in Teil II der zweithäufigsten ZNS-eigenen intrakraniellen Tumorgruppe zu: den Gliomen. 75% aller Gliome sind Astrozytome, wobei Glioblastome deren häufigste Untergruppe sind. Da die Prognose vom Resektionsausmaß abhängt, ist das Ziel der Gliomchirurgie die maximale Zytoreduktion – bei gleichzeitigem Erhalt der neurologischen Funktionen. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Chirurgie der diffusen Infiltrationszone. Dabei nehmen intraoperative Bildgebungsmodalitäten wie MRI, Ultraschall und Fluoreszenz sowie die 3D-Navigation, funktionelles Mapping und die Operation im Wachzustand einen großen Stellenwert ein.

Epidemiologie

Die Gruppe der Gliome ist mit einer Inzidenz von 6-11/100.000 nach den Meningeomen die zweithäufigste ZNS-eigene Tumorentität. Ca. 25-30% aller ZNS-eigenen Tumoren sind Gliome, worunter Astrozytome und Glioblastome mit 76% die größte Gruppe bilden. Im Gegensatz zum Meningeom sind Männer mit einem Verhältnis von 1,2-1,9:1 etwas häufiger betroffen als Frauen. Das mediane Erkrankungsalter für Glioblastome liegt bei ca. 64 Jahren, bei dem diffusen

bzw. anaplastischen Astrozytom bei 48 Jahren bzw. 54 Jahren. Weitere Subgruppen der Gliome sind das pilozytische Astrozytom, das v.a. im Kindesalter auftritt, Oligodendrogliome, Ependymome und weitere seltener Unterformen (Abb. 1) [1-6].

Symptomatik

Grundsätzlich können Gliome zu allgemeinen unspezifischen Symptomen wie Wesensveränderungen und Desorientiertheit führen oder im Rahmen eines erhöhten Hirndrucks zu

Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen. Je nach spezifischer Lokalisation führen die Tumoren aufgrund ihrer Lage und/oder Nähe zu eloquenten Gehirnarealen zu fokal-neurologischen Defiziten wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen, Sehstörungen oder mnestischen Störungen. Prinzipiell können alle Gliome zu epileptischen Anfällen führen, diese sind im Falle einer temporalen oder frontalen Lokalisation besonders häufig [4, 5].

Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte in der Diagnostik und Therapie von Gliomen dargestellt werden.

Histopathologische und molekulare Klassifizierung

Nach den aktuellen Richtlinien der WHO-Klassifikation von 2021 werden für die neuropathologische Diagnostik neben den pathologisch-morphologischen Tumoreigenschaften auch molekulare Marker berücksichtigt. In der Kombination wird dann eine integrierte Diagnose gestellt. Im Vergleich zur Version aus 2016 wird in der aktuellen Fassung die integrierte Diagnose

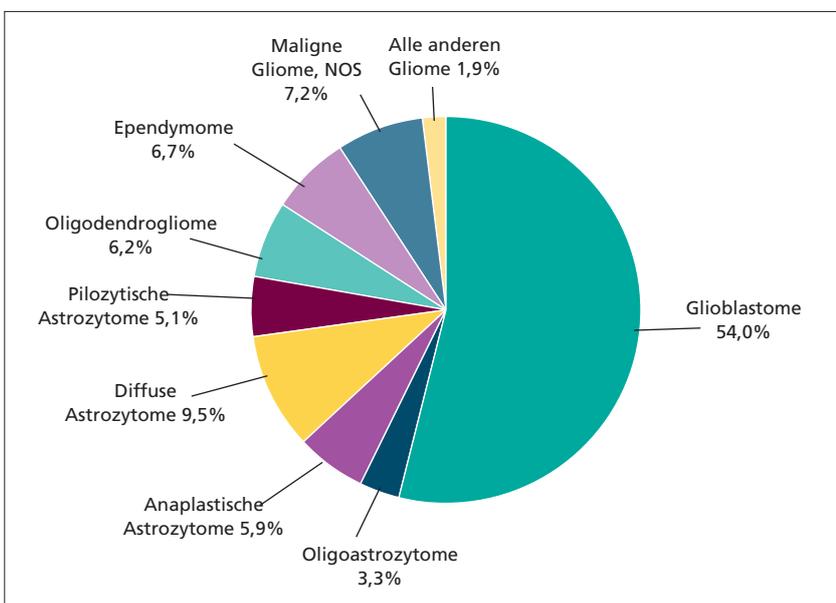


Abb. 1: Statistische Verteilung der Gliom-Entitäten (mod. nach [6]).

* R. A. Kockro und O. D. Fabrig „Mikrochirurgische Tumoroperationen in der modernen Neurochirurgie: Teil I – Das Meningeom“, erschienen in JOURNAL ONKOLOGIE 12/2021, nachzulesen unter www.med4u.org/23377

in den Fokus gerückt. Astrozytome und Oligodendrogliome werden nun mit besonderer **Gewichtung des IDH-Status** unterteilt. Die Klassifizierung als „Glioblastom“ ist der IDH-Wildtyp-Subgruppe vorbehalten und die vormals als IDH-mutierte Glioblastome, WHO Grad IV bezeichneten Tumoren sind fortan als Astrozytom, IDH-mutiert, WHO Grad 4 definiert. Des Weiteren finden sich Änderungen zu Tumorentitäten wie den Ependymomen oder Medulloblastomen. Die Tumorggraduierung wird neu mit arabischen statt römischen Ziffern angegeben. Eine Übersicht über einen diagnostischen Algorithmus basierend auf den wichtigsten molekularen Markern beim Erwachsenen, angepasst an die aktuelle WHO-Klassifikation, findet sich in Abbildung 9 [7-9].

Diagnostik

Bildgebung

Die Kernspintomographie mit ihren vielfältigen Sequenzen, inklusive der MR-Spektroskopie, ist die bildgebende Methode der ersten Wahl. Eine Kontrastmittelaufnahme des Tumorgewebes zeigt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und gilt als hinweisend auf ein malignes Gliom vom WHO Grad 3 oder 4. Jedoch können auch bei Tumoren ohne Kontrastmittelanreicherung maligne Anteile vorliegen, welche fokal begrenzt sein können. Ein Nachweis solcher Areale ist mittels der metabolischen Bildgebung PET (Positronenemissionstomographie) möglich, insbesondere mit dem Tracer ^{18}F -Fluor-Ethyl-Tyrosin.

Biopsie

Für unklare Prozesse, welche in der Tiefe des Gehirns liegen und damit für eine offene mikrochirurgische Freilegung ungeeignet sind, bietet die stereotaktisch geführte Biopsie eine risikoarme Möglichkeit, eine Gewebeprobe zu gewinnen. Das Zielgebiet wird mittels 3D-Navigation basierend auf Magnetresonanztomographie (MRT) und ggf. damit fusionierten PET-Sequenzen angesteuert. Zur Optimierung der navigatorischen Präzision kann die Biopsie in der intraoperativen MRT oder Computertomographie (CT) erfolgen.

Therapie

Die Behandlung von Gliomen besteht in der Regel in der Kombination von **Tumoresektion, Strahlentherapie und medikamentöser Tumorthherapie**. Im Folgenden werden die modernen Konzepte der mikrochirurgischen Gliomchirurgie dargestellt.

Die möglichst vollständige mikrochirurgische Resektion unter Erhalt der neurologischen Funktionen des Gehirns ist die wichtigste Therapiensäule sowohl bei niedriggradigen als auch malignen Gliomen. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Prognose mit dem Ausmaß der Resektion korreliert und insbesondere einer alleinigen Biopsie mit anschließender Radiotherapie überlegen ist [10-25].

Bei **Glioblastomen** zeigt die Studienlage, dass die vollständige Entfernung von schrankengestörtem, d.h. im Magnetresonanz-Imaging (MRI) Kontrastmittel-aufnehmendem Gewebe das mittlere Gesamtüberleben (OS) von 11,8 auf 16,7 Monate verlängert [24, 25].

Ob das Ausmaß einer Glioblastom-Teilresektion mit der Überlebenszeit korreliert, ist nicht sicher beurteilbar [26]. Sanai et al. zeigten in ihrem Kollektiv schon ab einem Resektionsausmaß von 78% (von

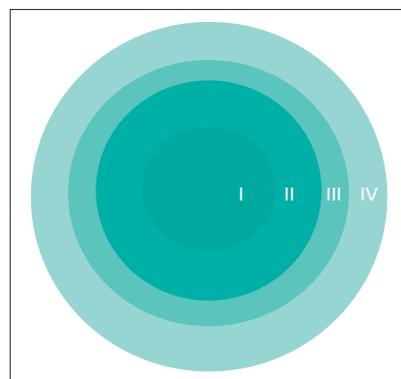


Abb. 2: Infiltrationszonen der Gliome; I $\hat{=}$ solider Tumoranteil – 90% der Gesamttumorzelllast; II/III $\hat{=}$ perifokale Tumorzone bis zu 4 cm – 1,8-6% der Gesamttumorzelllast; IV $\hat{=}$ perifokale Tumorzone ab 4 cm – 0,2% der Gesamttumorzelllast (konzipiert und mod. nach [5]).

Kontrastmittel-aufnehmendem Gewebe) einen signifikanten Überlebensvorteil, der sich mit einer Steigerung der Resektion weiter verbessert [27]. Bei großen Gliomen kann zumindest unter palliativen Gesichtspunkten eine Teilresektion sinnvoll sein, um eine Senkung des vom Tumor ausgehenden Gewebe-übergreifenden Drucks herbeizuführen und neurologische Symptome zu reduzieren [5, 25, 28, 29]. Außerdem gelingt es meist auch bei Teilresektionen, die zentralen Tumoranteile zu entfernen. Diese bestehen oft aus hypoxischem und dennoch proliferativem Gewebe, welche sich einer Radiochemotherapie entziehen [5, 30-33].

Die Resektion von **Rezidiven** eines Glioms muss je nach Lage und kalkuliertem Risiko vorsichtig abgewogen werden, auch im Hinblick auf laufende adjuvante Therapien. Bei Glioblastomen zeigen mehrere Studien, dass Operationen eines Rezidivs einen Überlebensvorteil herbeiführen können [34, 35].

Gliome mit dem WHO Grad 2 werden auch als **low-grade Gliome** bezeichnet – sie sind jedoch keineswegs gutartig. Asymptomatische, im MRI als low-grade Gliome diagnostizierte Läsionen wurden in der Vergangenheit häufig zunächst im Verlauf beobachtet, wobei sich zeigte, dass viele primär als asymptomatisch befundene Patient:innen bei näherer Betrachtung neurokognitiv beeinträchtigt sind [36]. Die mittlere Überlebensrate beläuft sich auf 5-10 Jahre – Jakola et al. zeigten in ihrer Kohortenstudie im Vergleich zwischen watch-and-wait (frühe Tumoresektion nur bei 29% der Patient:innen) und Tumoresektion (frühe Tumoresektion bei 86% der Patient:innen) mittlere Überlebenszeiten von 5,8 bzw. 14,4 Jahren [12, 20, 21, 37]. Initial asymptomatische low-grade Gliome werden innerhalb von durchschnittlich 4 Jahren symptomatisch, wachsen weiter und zeigen eine ähnliche Proliferationsaktivität wie symptomatische low-grade Gliome [19, 22]. Zusätzlich bergen low-grade Gliome die Gefahr, in maligne Gliome zu transformieren [11, 12, 15, 18, 22, 38].

Die heutige Datenlage zeigt eindeutig, dass bei low-grade Gliomen die möglichst vollständige Entfernung des im MRI FLAIR-hyperintensiven Tumorterritoriums prognostisch

günstig für das OS ist [11, 12, 15-18, 20, 22, 39]. Die Daten von Smith et al. zeigen, dass bei low-grade Gliomen die 8-Jahres-Überlebensraten direkt vom Resektionsausmaß abhängen (> 90%

Resektion $\hat{=}$ 91% 8-Jahres-Überleben vs. < 90% Resektion $\hat{=}$ 60% 8-Jahres-Überleben) und das Resektionsausmaß indirekt mit der Rate an malignen Transformationen korreliert [11]. Ähnliche Zahlen zeigt die Studie von McGirt et al., in deren Arbeit die 10-Jahres-Überlebensrate bei einer vollständigen Resektion des in FLAIR-Sequenzen hyperintensiven Areals 76% betrug – im Gegensatz zu 49% bei einer subtotalen Resektion mit residuellen nodulären FLAIR-hyperintensiven Anteilen im postoperativen MRI [12].

Unabhängig von den Daten zur Überlebenszeit kann bei symptomatischen Gliomen, insbesondere wenn sie Auslöser einer Epilepsie sind, eine Operationsindikation bestehen.

Strategie und Technik der Gliomchirurgie

Zum gesunden Gehirn zeigen Gliome der Grade 2-4 keine klare Grenze, denn das Wachstum wird geprägt durch eine vaskuläre und axonale Migration der Gliomzellen mit diffuser Infiltration des umgebenden Gewebes. Auch in entfernten zerebralen Strukturen können einzelne Tumorzellen nachgewiesen werden (Abb. 2) [5, 40-42].

Da in der Übergangszone Tumorgewebe und funktionell aktives neuronales Gewebe vermischt sind, liegt hier die wesentlichste Herausforderung der Gliomchirurgie: die Balance zwischen größtmöglicher Resektionsradikalität und der Vermeidung von neurologischen Defiziten. Maximale Resektion verbessert zwar die Prognose, aber es wurde auch gezeigt, dass neue postoperative neurologische Ausfälle die Überlebenszeit reduzieren [43]. Das Operieren in der Grenzzone muss sorgfältig geplant werden, und während der Operation leisten ausgefeilte Technologie-gestützte Resektionsmethoden wertvolle Unterstützung.

Die Tumorsektion beginnt oft im Tumorzentrum und wird dann durch navigationsgestütztes mikrochirurgisches Präparieren zu den Tumorgrenzen hin ausgedehnt. Häufig kommt dabei ein Ultraschall-unterstützter Gewebeaspirator, dessen Funktionen an

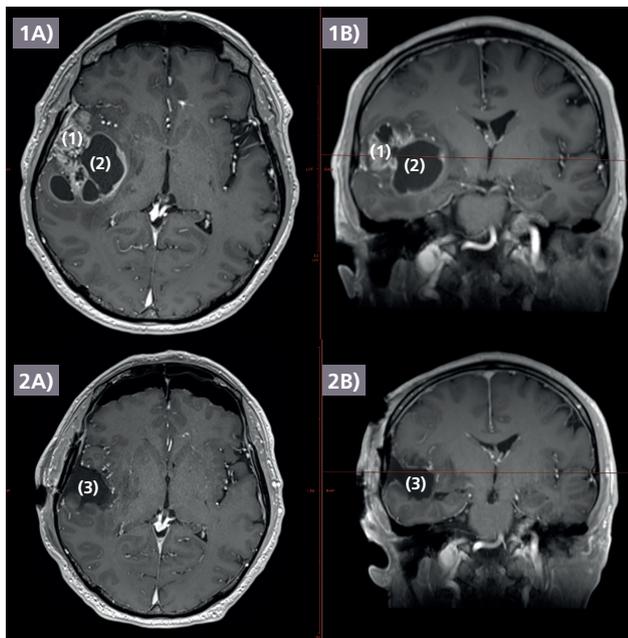


Abb. 3: Fallbeispiel I: 60-jähriger Patient mit Kopfschmerzen und leichter Gangunsicherheit. In 1A und 1B zeigt sich ein 5,6 x 4,8 x 4 cm messender, KM-aufnehmender Tumor mit teils soliden (1) und teils zystischen (2) Anteilen in axialer (1A) und koronarer (1B) MRI-Schnittbildgebung. Bildmorphologisch ergibt sich der V.a. einen höhergradigen hirneigenen

Tumor. In der Operation wurde die Raumforderung navigationsgestützt unter intraoperativem Ultraschall, intraoperativer Elektrophysiologie und 5-ALA-Fluoreszenz in mikrochirurgischer Technik reseziert. Postoperativ zeigten sich keine fokale-neurologischen Defizite und der Patient wurde in das häusliche Umfeld entlassen. Die postoperative Bildgebung 2A und 2B zeigt die Resektionshöhle (3) ohne Anhalt auf einen KM-aufnehmenden Tumorrest. Die histopathologischen Ergebnisse ergaben ein Glioblastom, WHO Grad 4, IDH und ATRX je Wildtyp, MGMT-methyliert.

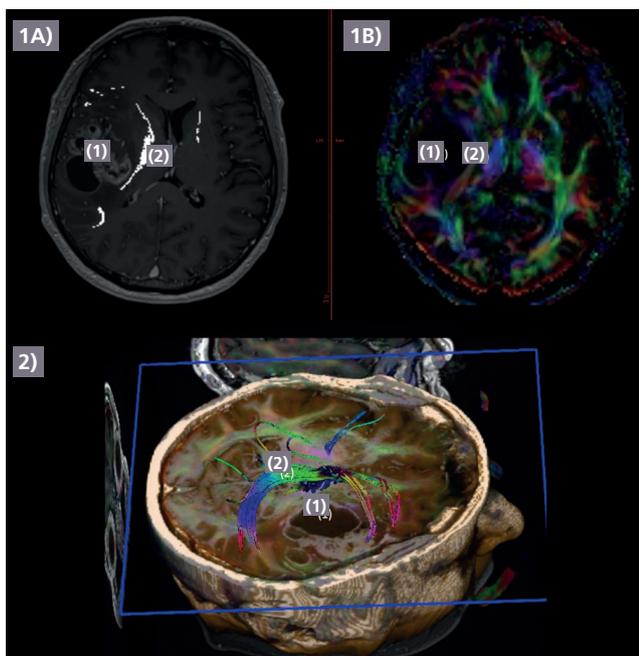


Abb. 4: präoperative Planung zu Fallbeispiel I: In Abb. 3 zeigt sich bereits die anatomische Nähe des Tumors zu den absteigenden und aufsteigenden corticospinalen Bahnen. Diese können mittels DTI im MRT dargestellt werden. In 1A und 1B zeigt sich der Tumor (1) in Korrelation zum Faserverlauf (2). In 2. ist dies im 3D-Modell dargestellt.

das jeweilige Gewebe angepasst werden kann, zum Einsatz.

Operationsplanung

Die Lage des Glioms und die Beziehungen zur Umgebung bestimmen den Weg dorthin. Im Falle tiefer gelegener Tumorlokalisationen bieten sich oftmals zerebrale Sulci oder Fissuren an, deren Gefäße bei der Präparation selbstverständlich geschont werden müssen.

Entscheidend für die Operationsplanung ist die präoperative Bildgebung. Im MRI mit seinen vielfältigen Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel lassen sich die Tumoren und ihre räumliche Einbettung in die Umgebung genau darstellen. Aktives, gut durchblutetes Tumorgewebe lässt sich bei diffusen Prozessen durch MR-Perfusionssequenzen häufig gut demaskieren. Zur weitergehenden Differenzierung eignet sich das FET-PET zur Darstellung von metabolisch aktiven Zonen. Diese Information ist besonders bei Teilresektionen oder Biopsien wichtig, denn auf diesen Tumorarealen liegt dann der chirurgische Fokus.

Funktionell wichtige Faserbahnen der weißen Substanz wie die Pyramidenbahnen oder die Sehstrahlung können durch die unmittelbaren Rand- oder Infiltrationszonen der Tumoren ziehen, und ihre räumliche Lage beeinflusst die operative Strategie. In MRI-Diffusions-Tensor-Bildgebungs (DTI)-Sequenzen können diese Bahnen dreidimensional exakt dargestellt werden, und im funktionellen MRI ist es darüber hinaus möglich, die kortikalen motorischen Zentren und das Sprechzentrum direkt zu visualisieren.

Intraoperative Neuronavigation

Bei der intraoperativen Neuronavigation werden präoperative Bildgebungsdatensätze – zumeist 3D-MRT-KM-Sequenzen – mit dem Oberflächenrelief des Kopfs der Patientin/des Patienten koregistriert. Dies geschieht im OP unter der Sicht einer stereoskopischen Kamera.

Intraoperativ kann mittels des Navigationsinstruments die Lokalisation der Präparation in Echtzeit in der

Bildgebung dargestellt werden. Auch das Operationsmikroskop kann mit der Neuronavigation gekoppelt werden, sodass dessen Laser-markierter Fokuspunkt intraoperativ die exakte Lokalisation anzeigt. Die Navigation erlaubt damit ein besseres Verständnis der intraoperativen Anatomie, was

die Durchführung einer möglichst minimal-invasiven Kraniotomie vereinfacht und ein sichereres intraoperatives Präparieren gewährleistet [5, 44-47]. Wirtz et al. konnten zeigen, dass das Verwenden der Neuronavigation bei Glioblastom-Operationen zu einer signifikant höheren Rate an radiologisch

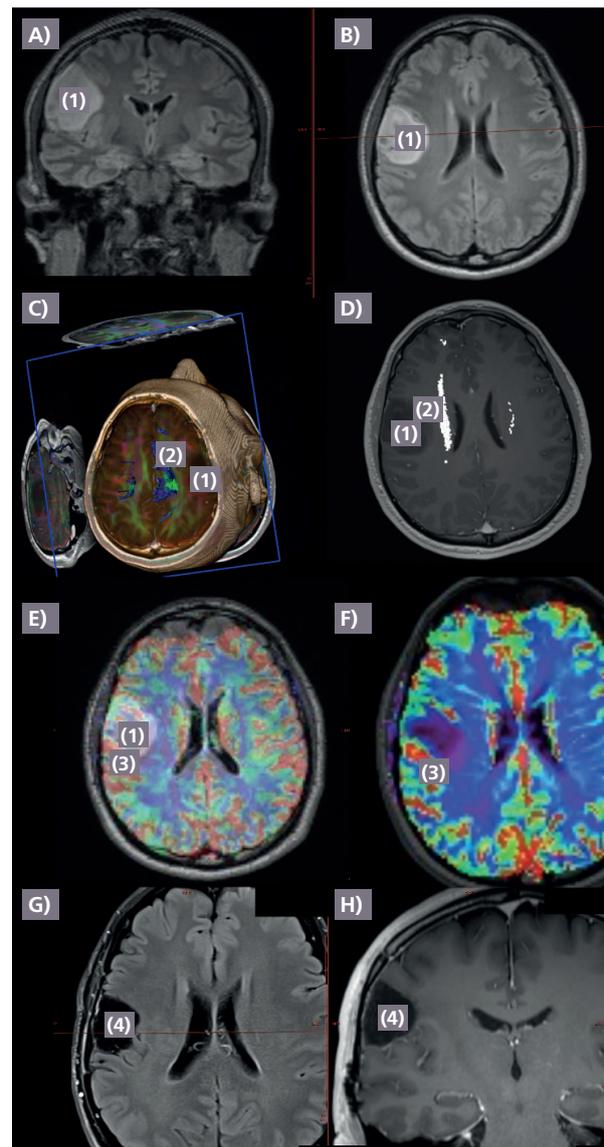


Abb. 5: Fallbeispiel II: 28-jähriger links-händiger Patient mit generalisiertem epileptischen Anfall und Wortfindungsstörungen. (A) und (B): MRI in FLAIR-Sequenzen in coronarer (A) und axialer (B) Schnitfführung. (C) und (D): Faserbahndarstellung (2) im 3-D-Modell (C) und in axialer Schnitfführung (D) mit Bezug zum Tumor (1). Der 4,6 x 4 x 4,2 cm messende T2-hyperintense hirneigene Tumor in der kaudalen Präzentralregion zeigt keine Kontrastmittel-Aufnahme. (E): Bildüberlagerung der präoperativen MRI-Perfusion mit den MRI-FLAIR-Sequenzen mit dem Verhältnis des Tumors (1) zu dem hyperperfundierten Tumorareal (3). (F): MRI-Perfusion mit einem hyperperfundierten Areal

(3) im dorsalen Tumoranteil. Die Hyperperfusion weist auf höhere Tumoraktivität im dorsalen Tumoranteil hin. Dies ist für die Operationsplanung essenziell, da insbesondere die aktiven Tumorareale Zielgebiet der Resektion sind. Der Tumor wurde in mikrochirurgischer Technik unter intraoperativem Ultraschall und intraoperativer Elektrophysiologie reseziert. Es zeigte sich keine 5-ALA-Fluoreszenz. Aufgrund der Wortfindungsstörungen wurde eine Wachkraniotomie durchgeführt. Intraoperativ wurde ein MRI zur Resektionskontrolle durchgeführt. Histopathologie: Diffuses low-grade Gliom, WHO Grad II mit IDH- und ATRX-Mutation nach der zum Zeitpunkt aktuellen WHO-Klassifikation von 2016. (G) und (H): Postoperative MRI-Kontrolle. Reaktionshöhle (4) ohne Hinweis auf Tumorrest.

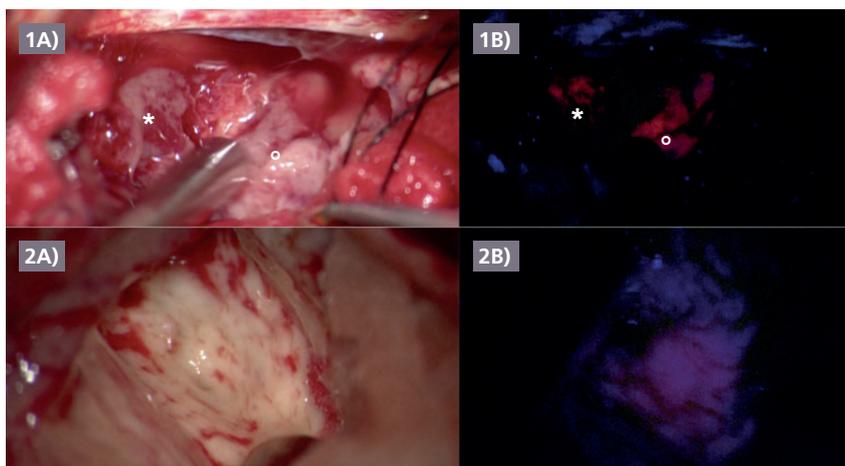
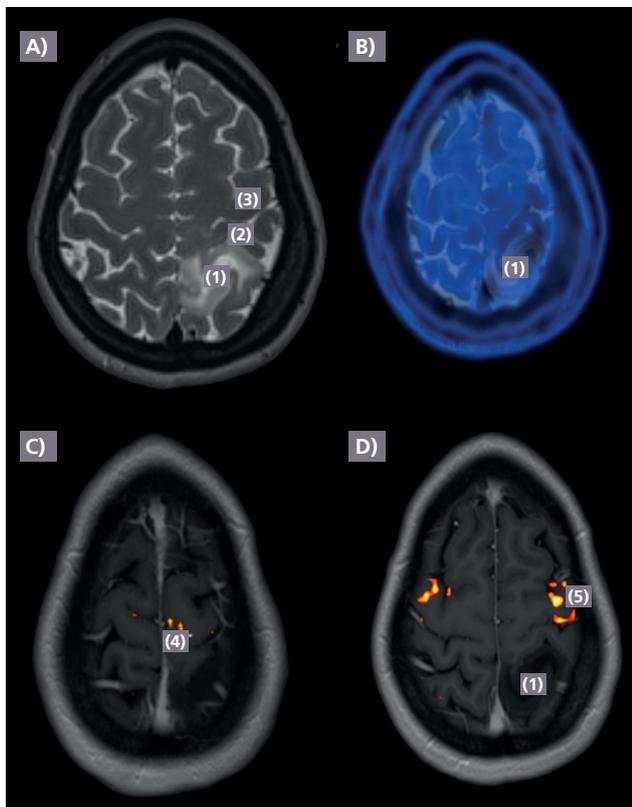


Abb. 6: 5-ALA-Fluoreszenz: Vergleich zwischen der intraoperativen Sicht unter Weißlicht (1A und 2A) und der korrelierenden Ansicht unter Rotlicht (1B und 2B) während der Resektion eines Glioblastoms. In 1A und 1B sind die korrespondierenden Tumorstrukturen mit (*) bzw. (°) markiert. 1B zeigt kräftige Fluoreszenz von soliden Tumorteilen, 2B zeigt abnehmende Intensität der Fluoreszenz in der Infiltrationszone.

radikal resezierten Befunden führt, was das Überleben der Patient:innen prolongiert [44]. Zusätzlich können

auch die oben beschriebenen funktionellen MRT-Sequenzen und Traktographien in die Navigation eingespeist



lis; C und D: Funktionelle MRT-Sequenzen fusioniert mit T1-Kontrastmittel-Sequenzen mit *task-activation* des rechten Fußes (4) und der rechten Hand (5). Die Läsion wurde in mikrochirurgischer Technik navigationsgestützt unter intraoperativem Ultraschall, intraoperativer Elektrophysiologie und intraoperativem MRT reseziert.

Abb. 7: Fallbeispiel III: 36-jährige Patientin mit fokalen motorischen Entäußerungen der rechten unteren Extremität. A: MRT T2-Sequenz, axial, mit T2-hyperintensem Tumor (1) links hochparietal ohne Kontrastmittelanreicherung, siehe Markierung *Gyrus postcentralis* (2) und *Gyrus praecentralis* (3) am ehesten einem low-grade Gliom entsprechend; B: FET-PET-MRT-Fusion mit vermehrter Aktivität im Bereich des Tumors (1) dorsal des *Gyrus postcentralis*

werden, sodass deren Lage zum Resektionsgebiet intraoperativ optisch direkt kontrolliert werden kann. Kritische eloquente Strukturen wie das Sprachzentrum oder die absteigenden Pyramidenbahnen können auf diese Weise – kombiniert mit elektrophysiologischem Monitoring (siehe unten) – besser geschont werden [45, 47-49]. So konnte in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit 238 Patient:innen durch die Einspeisung der Traktographie in die Neuronavigation der Anteil von postoperativen motorischen Defiziten von 32,8% auf 15,3% reduziert werden [49]. Im Falle von Operationen im Bereich der Inselregion kann zur Darstellung der Äste der *Arteria cerebri media* und der Perforatoren zudem das Einspeisen einer präoperativen digitalen Subtraktionsangiographie sinnvoll sein [47].

Bei der intraoperativen Navigation mit präoperativen MRT-Daten gibt es eine Einschränkung: Die Bewegung des Gehirns im Laufe der Operation – der *brain-shift*. Dieser entsteht, da sich durch die Resektion und das Ablassen von Liquor die Position des Gehirns verändert. Dadurch ist die Navigation, die schließlich auf präoperativen Daten basiert, nicht mehr präzise. Nimsky et al. konnten einen intraoperativen kortikalen *brain-shift* von bis zu 24 mm nachweisen [44, 48, 50-54].

Intraoperatives MRI

Das intraoperative MRI zeigt während der Operation unmittelbar das Ausmaß der Resektion an. Dies sowohl in Bezug auf Kontrastmittelaufnehmendes Gewebe als auch T2-hyperintenses Gewebe bei low-grade Tumoren oder im Bereich der Infiltrationszone. Die im OP akquirierten Daten können direkt in das Navigationssystem eingespeist werden, und somit kann eine möglicherweise notwendige weitere Resektion auf der Basis dieser Bildserien erfolgen. Die oben beschriebene Ungenauigkeit durch *brain-shift* wird damit aufgehoben und die Navigation wird präzisiert [46, 51].

Mehrere Gruppen haben sowohl in retro- als auch prospektiven Studien eine Verbesserung des Resektionsausmaßes durch das intraoperative

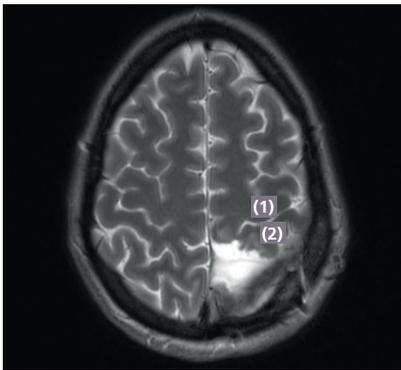


Abb. 8: Fallbeispiel III: Postoperative MRI-Kontrolle, T2-Wichtung in axialer Schnittführung. Der *Gyrus praecentralis* (1) wurde erhalten und der Tumor scharf am *Gyrus postcentralis* (2) abgesetzt. Vollständige Tumorresektion ohne motorische Defizite.

MRI (iMRI) aufzeigen können, was u.a. Kubben et al. und Lo et al. in deren Metaanalysen darstellten [55, 56]. Einen signifikanten Überlebensvorteil oder eine verbesserte Lebensqualität durch die Anwendung des iMRI konnte in diesen Metaanalysen allerdings nicht bestätigt werden. Wu et al. zeigten wiederum in einer aktuellen, kontrollierten Studie, dass die Anwendung eines 3-Tesla iMRI einen Vorteil im 6-Monats-progressionsfreien Überleben (PFS) bei high-grade Gliomen herbeiführen kann [57]. Trotz des hohen finanziellen und zeitlichen Arbeitsaufwands etabliert sich das intraoperative high-field MRI zunehmend als der moderne Standard in der zerebralen Tumorchirurgie [55, 57-69].

Intraoperativer Ultraschall

Ultraschallsonden leisten Hilfestellung bei der Tumorkonfirmation, der Identifizierung der Tumorentität und der Einschätzung der Tumorausdehnung. Es wurde gezeigt, dass low-grade und high-grade Gliome sowie stark vaskularisierte Zonen aufgrund verschiedener Echogenitäten im Ultraschall unterschieden werden können. Insbesondere am Resektionsrand lassen sich bei hoher Auflösung und geringer Eindringtiefe Tumorreste von Hirngewebe differenzieren. Der intraoperative Ultraschall ist kostengünstig und kann gut in den operativen Ablauf integriert werden. Die entsprechende technische

Ausstattung vorausgesetzt, ist auch eine Integration der Ultraschallbilder in das Navigationssystem möglich. Die Qualität der Ultraschallbilder ist allerdings stark vom Gerät abhängig und die Interpretation der Bilder benötigt ausgiebige Erfahrung. Neueste Sonden, bei denen ein Matrix-Array ein online 3D- und 4D-Bild liefert, ermöglichen verfeinerte Auflösungen und vereinfachen die Integration in die Navigation [70-83].

5-ALA-Fluoreszenz

Eine Limitation des MRI und des Ultraschalls als bildgebende Methoden ist die Tatsache, dass Gliomzellen aufgrund des diffusen Wachstums auch in Arealen liegen können, die in der Bildgebung unauffällig erscheinen und intraoperativ wie normales Gehirn anmuten. In der Glioblastomchirurgie hat sich deswegen die intraoperative Fluoreszenzbildgebung etabliert. Es wurde gezeigt, dass sich 5-Aminolävulin säure (5-ALA) spezifisch in Tumorzellen anreichert und sich nach der Metabolisierung in Protoporphyrine unter UV-Licht sichtbar machen lässt. Unter anderem wird vermutet, dass die Glioblastomzellen die Protoporphyrine aufgrund einer reduzierten Ferrochelatasekonzentration nicht weiter verstoffwechseln können. Einige Stunden vor der Operation wird den Patient:innen eine an das Körpergewicht angepasste Dosis von 5-ALA oral verabreicht. Speziell ausgestattete Operationsmikroskope können das OP-Feld mit Licht einer Wellenlänge von 405 nm illuminieren, worunter sich das Tumorgewebe demaskieren lässt (Abb. 6). Insbesondere in den kritischen Übergangszonen kann so ein verbessertes Resektionsergebnis erreicht werden, das direkt mit der Prognose und dem PFS korreliert. Stummer et al. zeigten in einer randomisierten und kontrollierten multizentrischen Studie bei Patient:innen mit dem präoperativen Verdacht auf ein malignes Gliom fast eine Verdopplung des PFS 6 Monate postoperativ von 21,1% auf 41%. Außerdem konnte der Anteil der Patient:innen, bei denen alle KM-aufnehmenden Strukturen im MRI reseziert werden konnten, von 36% auf

Nachlese

Diagnostik und Therapie des Glioblastoms
www.med4u.org/23378

Diagnostik und Therapie des Glioblastoms: Molekulare Diagnosekriterien, Therapiekonzepte und innovative Behandlungsansätze
www.med4u.org/23379



65% gesteigert werden [25]. Jaber et al. zeigten, dass die Fluoreszenzintensität u.a. mit der Malignität und Zellteilungsrate der Gliome korreliert, wodurch die Resektion des besonders aktiven Tumorkerns erleichtert wird [84]. Die intraoperative Tumordarstellung durch 5-ALA präzisiert und maximiert die mikrochirurgische Resektion auch ohne die Anwendung anderer Bildgebungsmodalitäten wie MRI und Ultraschall [25, 84-88]. Hauser et al. zeigten, dass durch das Zusammenspiel von 5-ALA-Fluoreszenz und intraoperativem MRI das Resektionsergebnis weiter optimiert werden kann [89].

Im Gegensatz zu Glioblastomen fluoreszieren low-grade Gliome unter 5-ALA nur in bis zu 40% der Fälle, was die intraoperative Resektionskontrolle limitiert [18, 22, 90, 91]. In diesen Fällen gewinnt deswegen insbesondere die intraoperative MRT, der Ultraschall, sowie die Operation im Wachzustand (siehe unten) an Relevanz.

Intraoperative Elektrophysiologie

Eine exakte Kenntnis der Lage und Funktion der auf- und absteigenden kortikalen Bahnen ist mit Blick auf das klinisch-funktionelle Outcome und das erzielbare Resektionsausmaß elementar. Das elektrophysiologische Monitoring ermöglicht es, während der Operation die neurologischen Funktionen im Zusammenhang mit diesen Bahnen zu überwachen.

Motorisch evozierte Potenziale (MEP) und somato-sensorisch

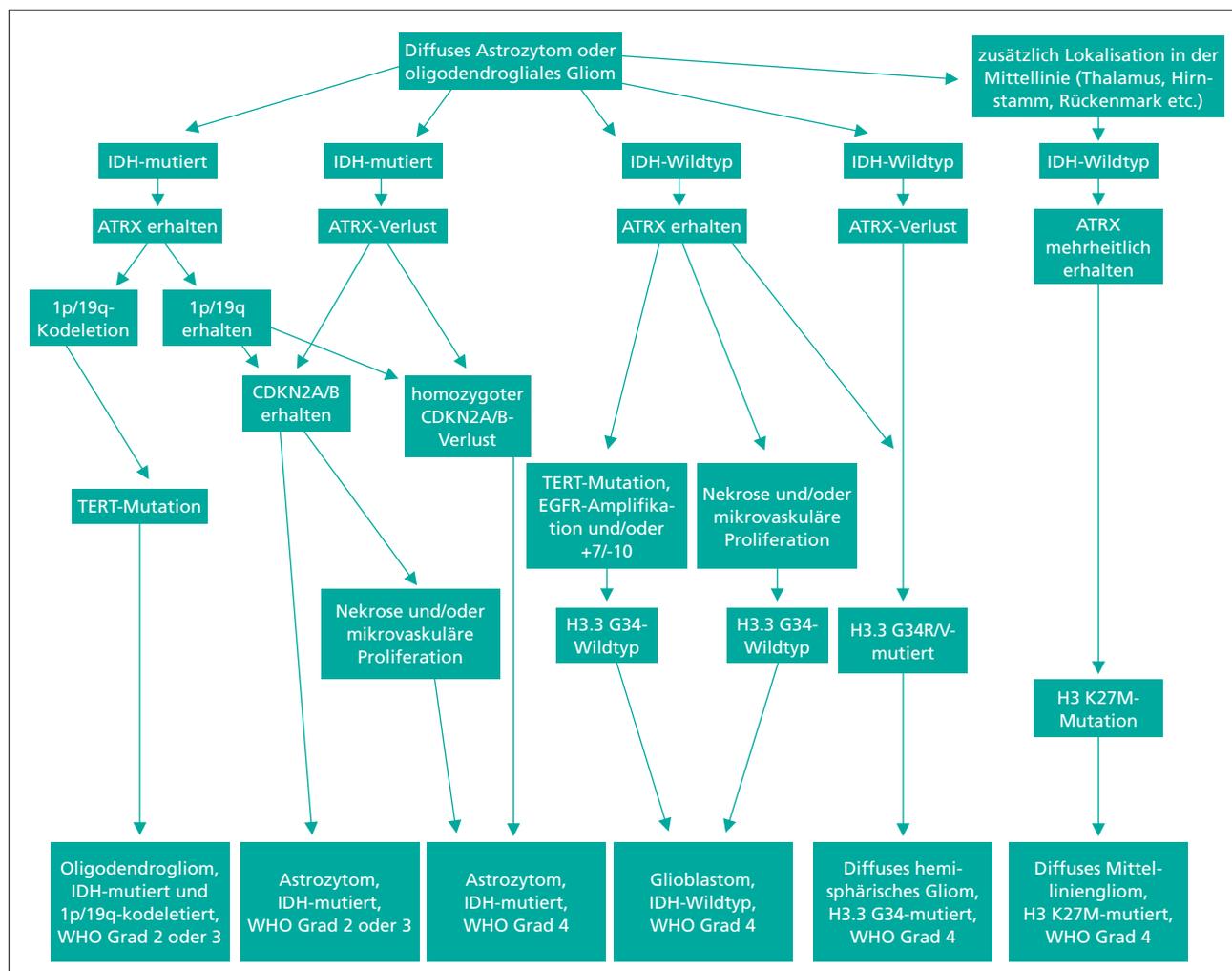


Abb. 9: Diagnostischer Algorithmus zur Astrozytom-Klassifizierung beim Erwachsenen. Basierend auf dem histomorphologischen Verdacht auf ein diffuses Astrozytom und/oder oligodendrogiales Gliom sollten gewisse molekulare Marker bestimmt und nach pathognomischen Mutationen in den Tumorzellen gefahndet werden. Eine wichtige Rolle spielen dabei bspw. die IDH1- und IDH2-Mutation, der 1p/19q- und ATRX-Status sowie der Histon H3 K27M- und Histon H3.3 G34R/V-Status sowie weitere (EGFR-Amplifikation, TERT-Promoter-Status, +7/-10-Status, BRAF-Mutation, homozygote CDKN2A/CDKN2B-Deletion usw.) Des Weiteren ist der MGMT-Status von wichtiger Bedeutung: eine Methylierung des MGMT-Gens spielt zwar in der Klassifizierung eine untergeordnete Rolle, ist aber von prognostischer Bedeutung, da MGMT-methylierte Astrozytome ein besseres Ansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika wie Temozolomid zeigen (konzipiert und mod. nach [7, 8]).

evozierte Potenziale (SSEP) werden durch Elektroden in der Kopfhaut und an den Extremitäten während der Operation kontinuierlich abgeleitet. Bei visuell evozierten Potenzialen (VEP) werden die Signale kontinuierlicher Lichtblitze (auf den Augenlidern liegende LEDs) occipital über der Sehrinde gemessen.

Im Falle einer Trakt-nahen Präparation kommt es zu Signalalterationen, sodass die Resektion besonders beim Abfall der MEP und VEP dann meist beendet wird.

Da die Bahnen aufgrund der Tumormasse oft pathologisch verlagert sind und auch in der MR-Bildgebung wegen eines perifokalen Ödems nicht klar dargestellt werden können, kommt in der modernen Neurochirurgie die direkte subkortikale Stimulation zur Anwendung: Mittels Stimulation des Gewebes am Resektionsrand werden die langen Leitungsbahnen identifiziert, wobei die Stimulationsstärke mit der noch zu erwartenden Distanz der Bahnen jenseits der Resektionsgrenze korreliert [22]. Beim „Mapping-Sauger“ wird

ein Gewebesauger mit einer Stimulationssonde kombiniert. Dabei wird das Gewebe alle 2-4 ms durch den Operationssauger stimuliert. Dies erlaubt ein kontinuierliches Monitoring während der Präparation und dem Absaugen von Tumorgewebe, was den operativen Workflow vereinfacht und eine permanente Überprüfung der motorischen Bahnen gewährleistet (Abb. 10) [92-94]. Mittels einer elektronischen Modifizierung kann die subkortikale Stimulation während der Resektion auch mit dem Ultraschallaspirator kombiniert werden [95].

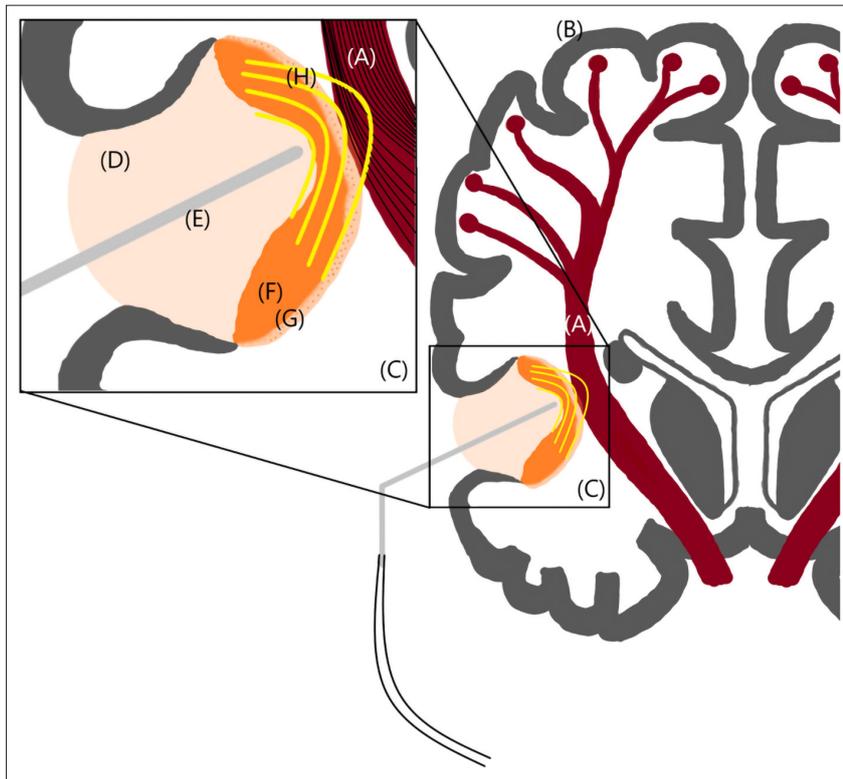


Abb. 10: Schemazeichnung der Tumoresektion mittels kombiniertem Stimulationssauger. (A) \triangle *Tractus corticospinalis*; (B) \triangle *Gyri praecentralis*; (C) \triangle Operationsgebiet; (D) \triangle Resektionshöhle; (E) \triangle kombinierter Stimulationssauger; (F) \triangle solider Tumoranteil; (G) \triangle Tumordinfiltrationszone; (H) \triangle Stimulationssignal. Rechts zeigt das Schema einer Tumoresektion mit Beziehung zum *Tractus corticospinalis* (A). Ziel der Tumoresektion bei einer solchen Lokalisation ist die maximale Resektion unter Erhalt der neurologischen Funktionen der Pyramidenbahnen. Bei der Annäherung der Resektion an die absteigenden Pyramidenbahnen (A) kann ein kombinierter Stimulationssauger (E) eingesetzt werden, der permanent ein mikroelektrisches Stimulationssignal aussendet (H). Somit wird die Stimulation mit dem vorsichtigen Abtragen von Tumorgewebe kombiniert und die Distanz zu den Pyramidenbahnen kann kontinuierlich millimetergenau vorausgesagt werden.

Wachoperationen

Komplexe neurologische Funktionen können in der Vollnarkose nicht überprüft werden, weswegen in einigen Fällen Wach-Operationen durchgeführt werden. Diese sind insbesondere im Falle von Tumoren indiziert, welche angrenzend an das Sprachzentrum, in der Insula oder am motorischen Cortex lokalisiert sind. Bereits präoperativ werden im funktionellen MRI (siehe oben) eloquente Areale wie das Sprachzentrum dargestellt, die während der Wach-Operation stimuliert und markiert werden können. Die Operation verläuft vollkommen schmerzfrei und die Wachzustände werden nur in bestimmten Phasen der Operation herbeigeführt.

Das Präparieren im Gehirn selbst verursacht keine Schmerzen, denn das Hirn besitzt keine Schmerzrezeptoren. Unter Betreuung von Neurologen und Neuropsychologen werden die Gehirnfunktionen während dem Fortgang der Operation überprüft, insbesondere im Hinblick auf Sprache und Kognition – z.B. durch Lesen und Bildbenennung, Frage-Antwort-Gespräche, mathematische Aufgaben oder bestimmte Tests, die zum Teil bereits in den Tagen vor der Operation im ambulanten Setting durchgespielt wurden. Die Resektion von Gewebe, insbesondere in den Randbereichen der Tumoren, erfolgt auch im Wachzustand in Kombination mit dem elektrophysiologischen Monitoring (s.o.), denn die lokal begrenzte

Stimulation von fraglich zu resezierendem Gewebe bewirkt im Falle von funktionell bedeutsamen Strukturen eine momentane entsprechende neurologische Störung (z.B. eine Sprachstörung). Intraoperativ können auf diese Weise Ausfälle vor der Resektion des Areals simuliert werden, und ein defensiveres Vorgehen in diesem Bereich kann zu Gunsten des Funktionserhalts eingeschlagen werden [96-101].

Interdisziplinäre Betreuung

Alle Gliome werden aufgrund ihres diffus-infiltrativen Wachstums postoperativ interdisziplinär therapiert. Je nach Entität und Klassifizierung (siehe neue WHO-Klassifikation und EANO-Leitlinie von 2021) können sich verschiedene Therapieschemata bestehend aus Radio- und/oder Chemotherapie anschließen. Für das Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO Grad 4 sieht die EANO-Leitlinie die adjuvante kombinierte Radiochemotherapie vor: einem ersten konkomitanten Zyklus aus einer Bestrahlung (60 Gy in 30 Einheiten à 1,8-2 Gy) und einer Chemotherapie mittels Temozolomid (75 mg/m² täglich) gefolgt von weiteren jeweils 5-tägigen Erhaltungszyklen Temozolomid (150-200 mg/m²). Die individuelle Therapieempfehlung erfolgt stets im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards – insbesondere auch im Hinblick auf verschiedene Therapieoptionen wie Tumor-Treating-Fields (Optune®) oder das Vorgehen im Falle eines Rezidivs (Re-Operation oder radiochemotherapeutische Re-Challenge-Therapie). Der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab konnte bisher keinen Vorteil in Bezug auf das OS oder PFS zeigen, ist allerdings in Ländern wie den USA, der Schweiz, Kanada etc. für Glioblastomrezidive zugelassen [7]. Neue Therapieansätze werden auf dem Feld der Antikörper- und Immuntherapie etabliert – wie bspw. dem Targeting von IDH-Mutationen [102-105].

Zusammenfassung

Astrozytome gehören zu den Gliomen und sind die häufigsten hirneigenen Neoplasien. Sie wachsen diffus in das umliegende zerebrale Gewebe.

Symptome sind lageabhängig und entstehen durch direkte infiltrative neuronale Schädigung oder lokalen Druck auf die Tumorumgebung. Eine komplette Resektion wird – wann immer möglich – angestrebt, da der Grad der Resektion eindeutig mit der Prognose korreliert. Bei niedrigmalignen Gliomen kann die komplette Resektion die ausreichende Therapie sein. Höhergradige Gliome erfordern ein anschließendes multimodales Behandlungskonzept mit Radiatio und ggf. Chemotherapie. Die mikrochirurgischen Techniken im Bereich der Tumorrand- und Infiltrationszone sind entscheidend, um eine optimale Balance zwischen der Radikalität der

Resektion und der Erhaltung von neurologischen Funktionen zu erzielen. Die Literatur zeigt, dass insbesondere der Einsatz von intraoperativer Bildgebung und Tumorfluoreszenz sowie die intraoperative Elektrophysiologie und das Operieren im Wachzustand das Resektionsergebnis und damit die Prognose signifikant verbessern können. Der Einsatz dieser Technologien wird individuell patientenspezifisch festgelegt und oft ist deren kombinierte Anwendung erforderlich. Noch höher auflösende Methoden der intraoperativen Bildgebung und des elektrophysiologischen Monitorings werden es erlauben, die Präzision der Resektion weiter zu verbessern. Neue

Therapieansätze im Bereich der Antikörper- und Immuntherapie sind vielversprechend.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/23612

ABSTRACT

R. A. Kockro, O. D. Fabrig, Zentrum für MikroNeurochirurgie, Klinik Hirslanden, Zürich, Schweiz.

After addressing meningiomas in "Part I" of this two-part review, in this article the second most common CNS-derived tumor entity is presented: gliomas. Astrocytomas make up for approximately 3/4 of gliomas, with glioblastoma being the most common subgroup. In gliomas, the prognosis correlates with the extent of resection. Therefore, the goal of glioma surgery is maximization of tumor resection while preserving neurological functions. This is particularly challenging in the diffuse infiltration zone of the tumor margin. We present up-to-date intraoperative neurosurgical strategies including intraoperative imaging, 3D-navigation, functional mapping and awake surgery.

Keywords: Glioma, astrocytoma, tumor resection, intraoperative neurosurgical strategies

AUTOR

Prof. Dr. med. Ralf A. Kockro
Facharzt FMH für Neurochirurgie



Zentrum für MikroNeurochirurgie
Klinik Hirslanden
Witellikerstraße 40
8032 Zürich
Schweiz

Tel.: +41 (0) 44/3872130
Fax: +41 (0) 44/3872131
E-Mail: ralf.kockro@hirslanden.ch

AUTOR

Dr. med. Oliver Dietmar Fabrig
Assistenzarzt Neurochirurgie



Zentrum für MikroNeurochirurgie
Klinik Hirslanden
Witellikerstraße 40
8032 Zürich
Schweiz

Tel.: +41 (0) 44/3872130
Fax: +41 (0) 44/3872131
E-Mail: oliverdietmar.fabrig@hirslanden.ch