



Primäre Hirntumoren

(Auswahl)

Neuroepitheliale Tumoren

Gliome:

- Astrozytäre Tumoren
- Oligodendrogliale Tumoren
- Mischgliome
- Ependymom

andere:

- Medulloblastom
- Neuronale/Glioneuronale Tumoren

Meningeale Tumoren

- Meningeom

Keimzelltumoren

Lymphome (PZNSL)



Sekundäre Hirntumoren

Metastasen

Lokalisation Primärtumor:

- Niere
- Lunge
- Darm
- Haut
- Brust



Primäre Hirntumoren

(Auswahl)

Inzidenz: 19,4 / 100000 Ew pro Jahr; 3,5 % aller Tumorerkrankungen

	Inzidenz/10 ⁵ Ew	Häufigkeit	med. Alter
Gliome:	6,6	34%	53
Glioblastom:	3,2	17%	64
Anaplastisches Astrozytom:	0,4	2,1%	51
Anaplastisches Oligodendrogliom:	0,6	0,1%	46
Astrozytom / Oligodendrogliom:	0,7	3,7%	47/45
PNET/Medulloblastom:	0,2	1%	9
Meningeom:	6,6	36%	63
Lymphome (PZNSL):	0,46	2,4%	60

Symptomatik bei Hirntumoren

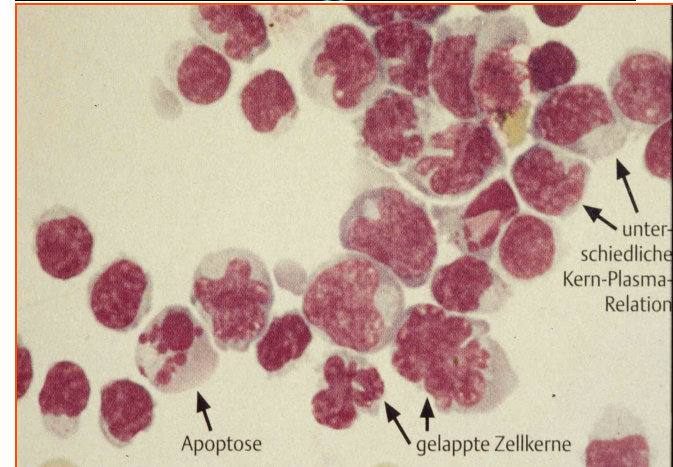
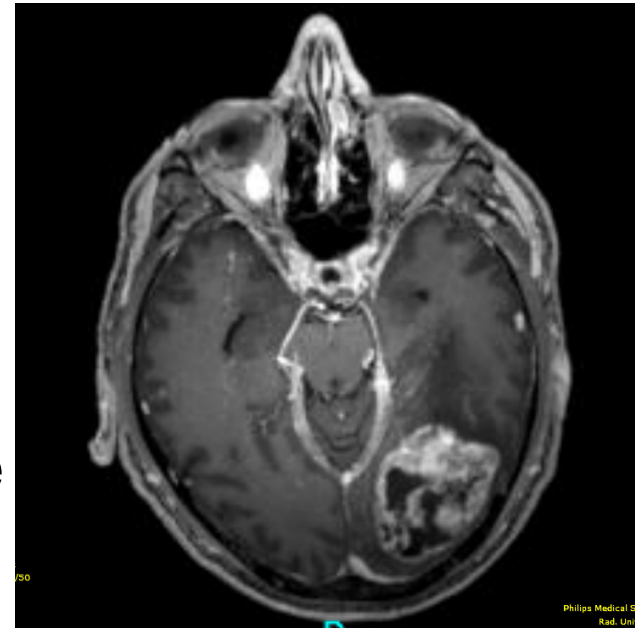
- fokale-neurologische Defizite
 - sensomotorische Hemiparese, Hemianopsie
- Hirndrucksymptome
 - Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen
- organisches Psychosyndrom
 - Verlangsamung, reduzierte Kritikfähigkeit, Aggressivität, Konzentrationsstörungen
- epileptische Anfälle
 - fokale oder sekundär generalisiert

Ursachen von Hirntumoren ?

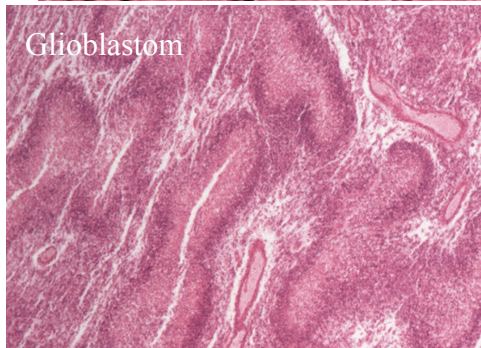
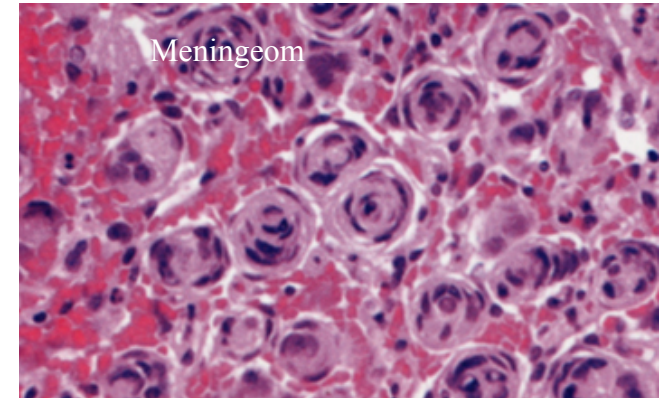
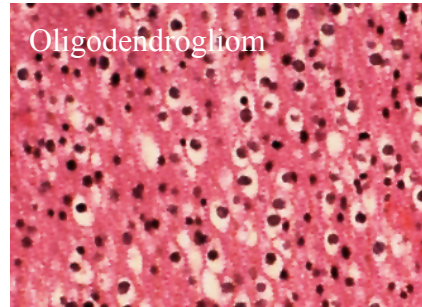
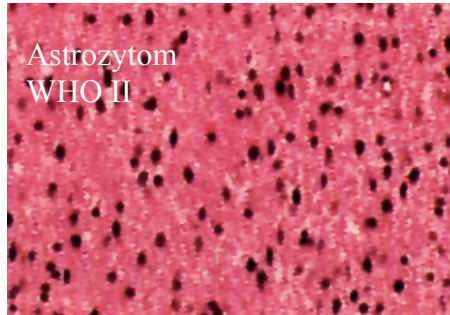
- kein virales Agens bekannt
- vorausgegangene Schädelbestrahlung erhöht das Gliomrisiko 3- bis 7-fach, das Meningiomrisiko 10-fach
- fragliche Assoziation mit Handy-Gebrauch (HR 1.6)
- sehr selten Assoziation mit erblichen Tumor-Syndromen

Diagnostik bei Hirntumoren

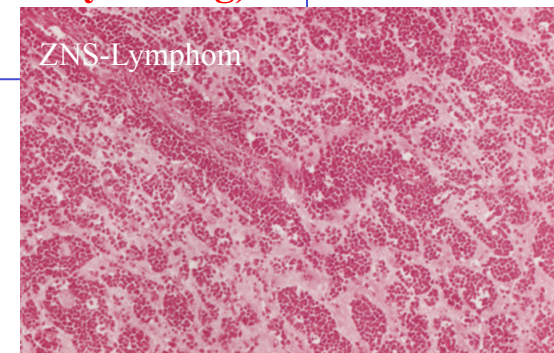
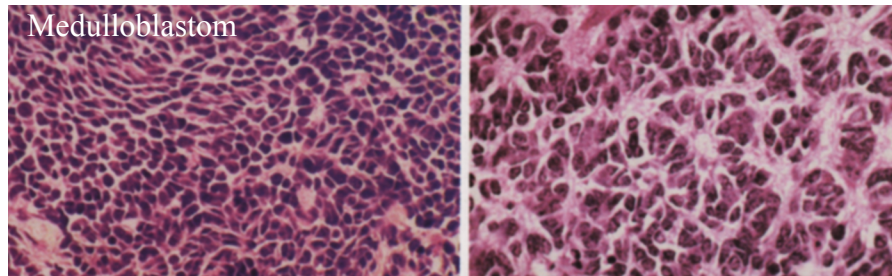
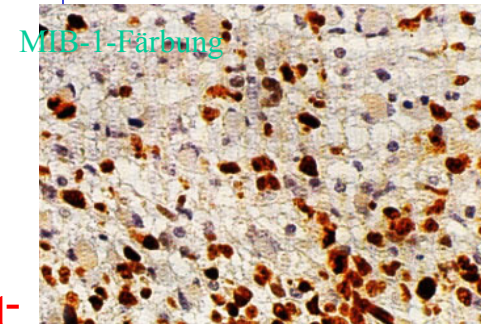
- Bildgebung inclusive Kontrastmittel, vorzugsweise Kernspintomographie
- Liquoruntersuchung bei Tumoren, die häufig im Liquorraum metastasieren (Medulloblastom, ZNS-Lymphom)
- (Teil)Resektion oder stereotaktische Biopsie zur histologischen Sicherung



Neuropathologische Diagnostik

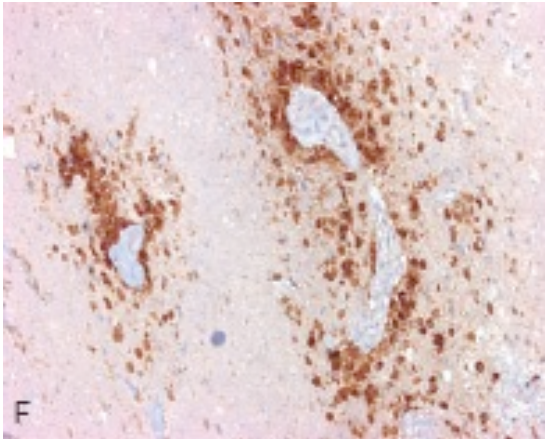


- **Histomorphologie** (Anordnung der Zellen, Gefäßproliferate, Nekrosen)
- **Immunhistochemie** (GFAP, Vimentin, Nestin u.a)
- **Proliferationsindex** (MIB-1-Färbung)
 - >> Artdiagnose
 - >> WHO-Grad-Einteilung I-IV
- **Molekulare Diagnostik** (IDH-1/2-Mut, 1p/19q-Codeletion, MGMT-Promotor-Methylierung)





Gliome: essentielle molekulare Diagnostik



IDH-1/2 Mutation

- Mutationsspez AK
- Sequenzierung

>>> Grad II/III
Astrozytome
Oligodendrogliome
positiv

1p/19q Codeletion

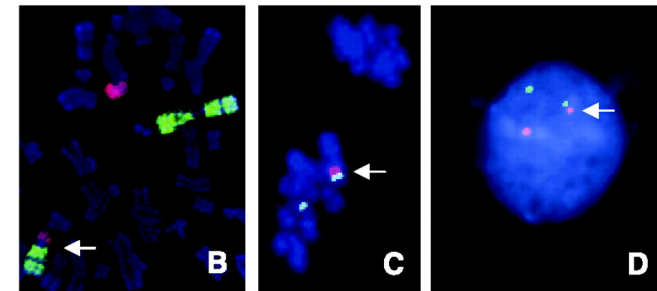
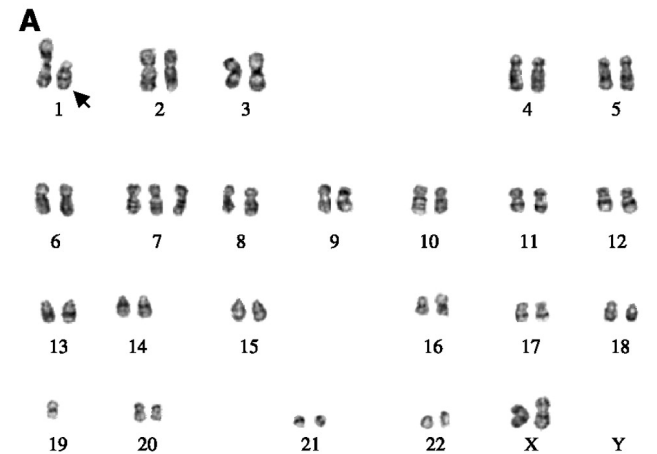
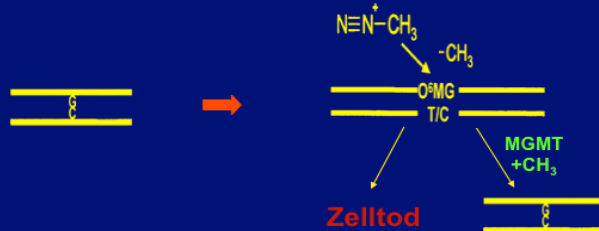
- FISH, MLPA oder 850K-Array

>>> differenziert Oligodendrogliome (+)
von Astrozytomen (-)

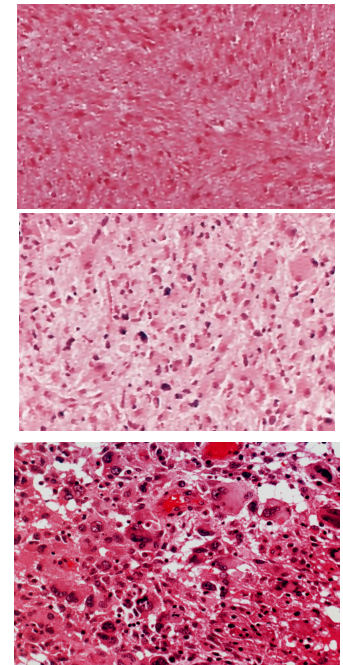
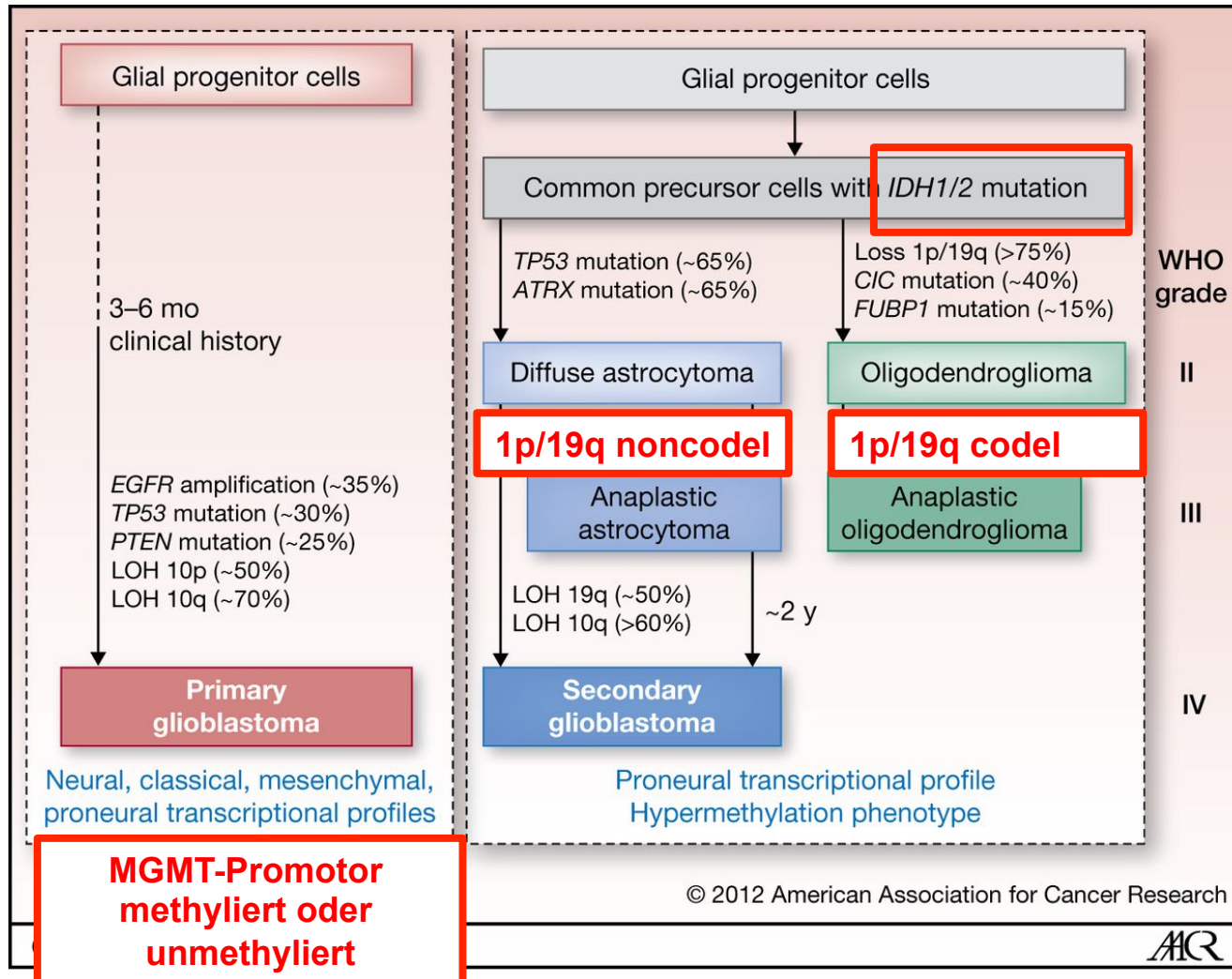
MGMT-Promotor-Methylierung

- Pyrosequenzierung
- >>> Hypermethylierung ist prädiktiv für Ansprechen auf alkylierende Chemo und prognostisch für längeres Überleben

O⁶-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT, AGAT), ein DNA-Reparaturenzym, hebt die Wirkung von Alkylantien auf:



Gliome: Subtypen nach Genetik und Grading



Ohgaki H, and Kleihues P Clin Cancer Res
2013;19:764-772



WHO Grad II

- Astrozytom IDH-mutiert, 1p/19q non-codel
- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q codel

Med. Überleben

6-8 Jahre

>10 Jahre

WHO Grad III

- Astrozytom IDH-mutiert, 1p/19q non-codel
- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q codel

2-5 Jahre

>8 Jahre

WHO Grad IV

- (Glioblastom IDH-mutiert
- Glioblastom IDH-wt, MGMT-Promotor methyliert
- Glioblastom IDH-wt, MGMT-Promotor nichtmethyliert

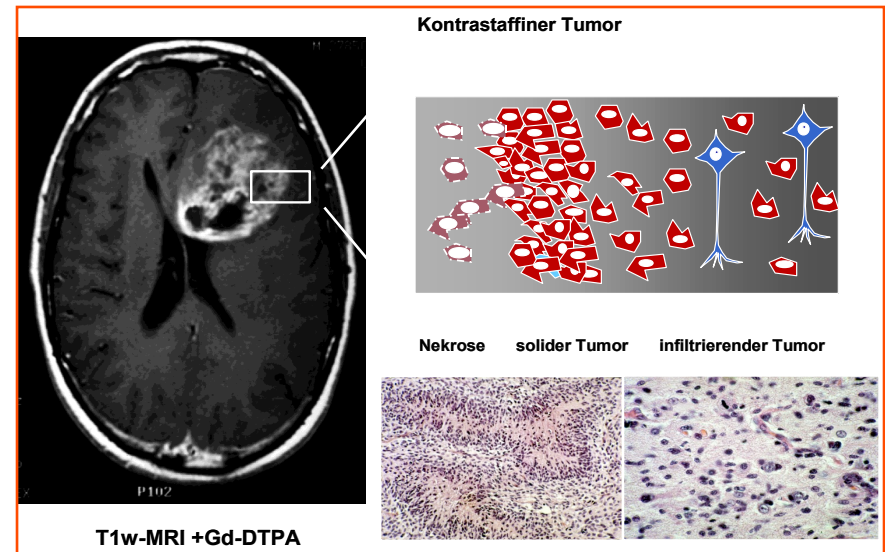
>26 Monate)

26 Monate

17 Monate

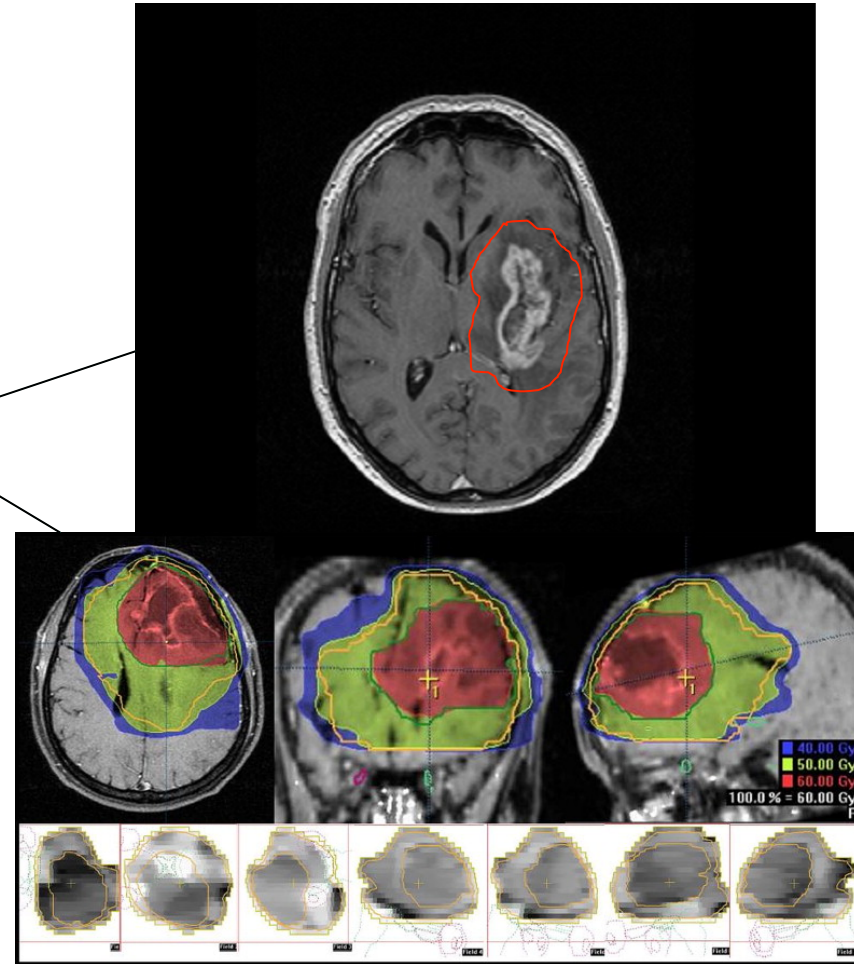
Besonderheiten der Gliombiologie

- höchst infiltratives Wachstum
- Wachstum in Regionen, in denen nicht reseziert werden kann
- **keine** Metastasierung außerhalb des ZNS, Metastasierung allenfalls entlang des Spinalkanals

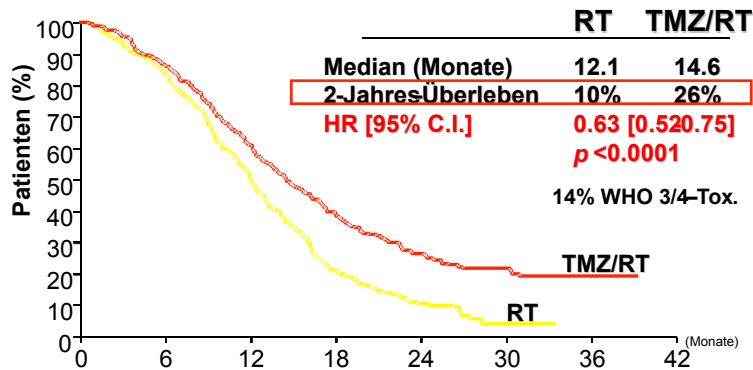


Therapieprinzipien bei Gliomen

- Therapieziel: Tumorstabilisierung
- Therapieoptionen:
 - Resektion (funktionserhaltend)
 - fokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion
 - Chemotherapie mit ZNS-gängigen Substanzen (Temozolomid, Nitrosoharnstoffe (CCNU))
 - Experimentelle Therapie ?
 - Antiangiogenetisch (Regorafenib)
 - Immunonkologisch ?

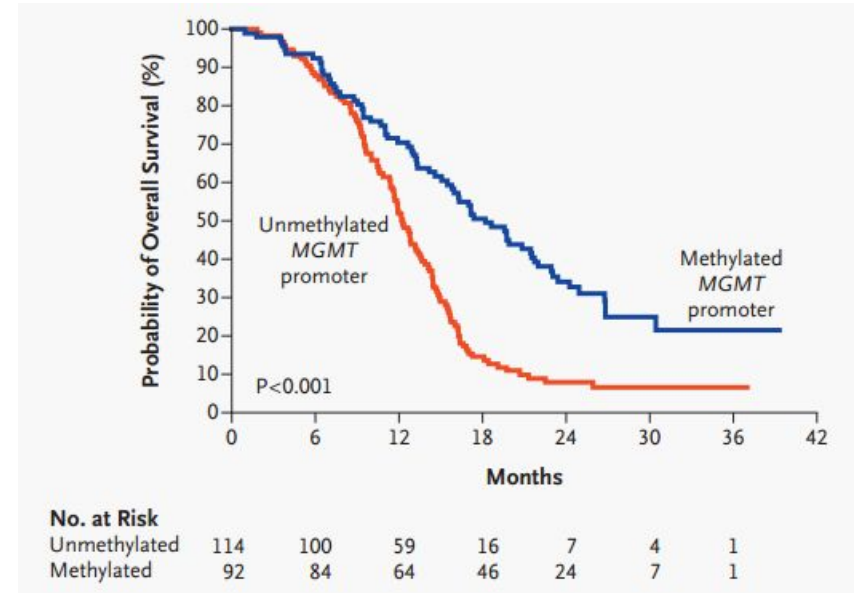


Standardtherapie bei Glioblastom



Erstlinientherapie:

- Radiotherapie + Temozolomid
- Methylierter MGMT-Promotor im Tumor (40% der Pat.) assoziiert mit besserer Prognose
- Bei älteren Pat. (>70 Jahre) mit unmethyliertem MGMT-Promotor reine Radiotherapie

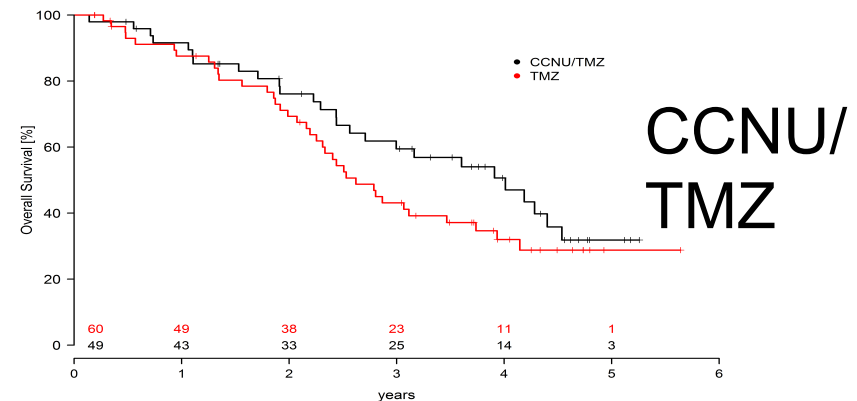
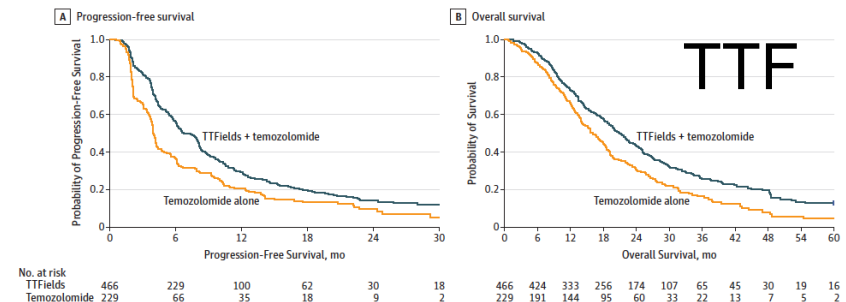


Therapie im Rezidiv

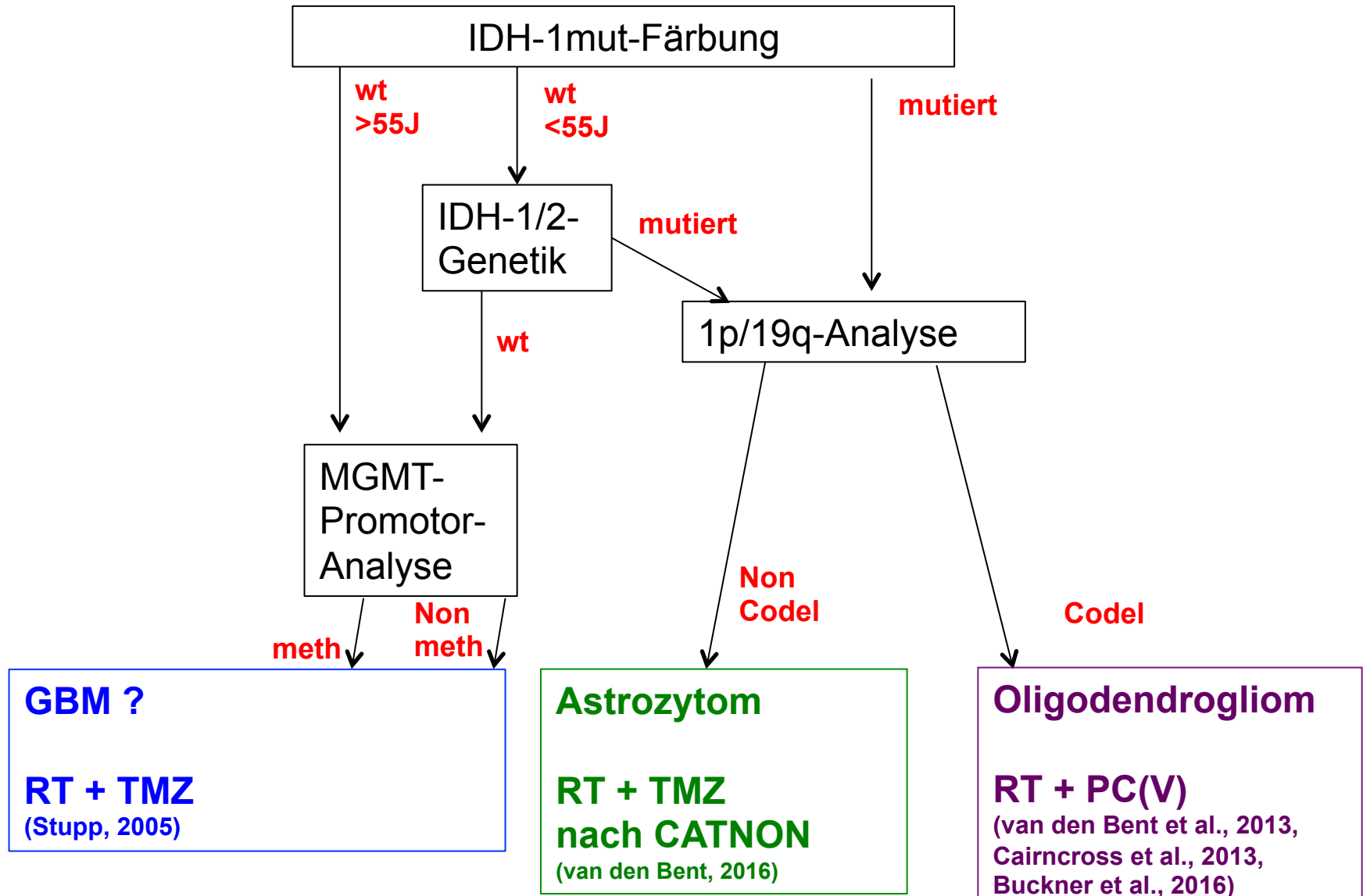
- Erneute Resektion ?
- Erneute Radiotherapie ?
- CCNU-Chemotherapie
- In späteren Rezidiven: experimentelle Therapie möglich?

Glioblastomtherapie: das Neueste

- Therapie mit schwachen alternierende elektrischen Wechselfeldern („tumor treating fields (TTF)“)
 - Zusätzlich zur RT/TMZ-Therapie in der Primärtherapie des Glioblastoms untersucht
 - Moderater Überlebensvorteil durch zusätzliche TTF
- Kombinierte CCNU/TMZ-Therapie bei MGMT-Methylierten
- Experimentelle Therapien
 - Immuntherapie wenig wirksam
 - Zielgerichtete Therapie nicht etabliert
 - Antiangiogene Therapie in Einzelfällen

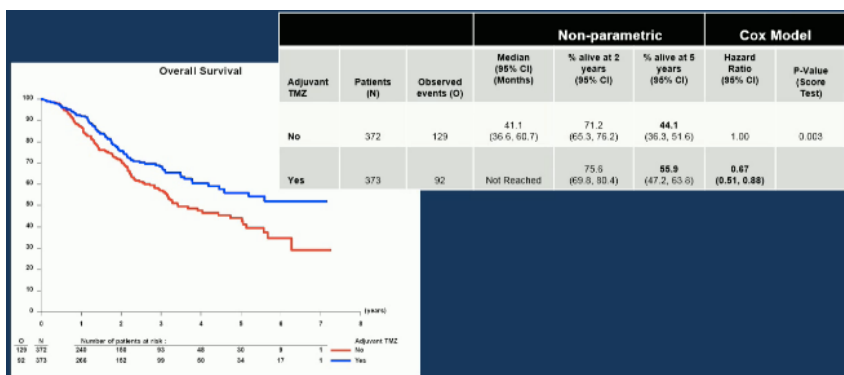


Grad II/III-Gliome: Therapie nach molekulargenetischem Befund

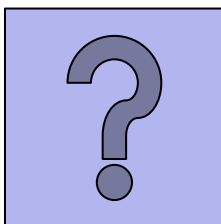


Therapie Grad II und Grad III-Gliome

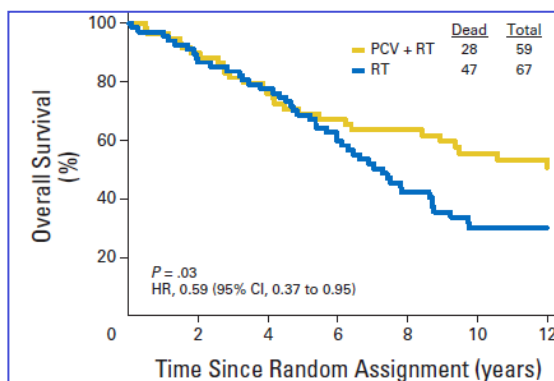
Astrozytom Grad III, IDHmut, 1p/19q noncode: Temozolomid nach RT ist Standard



CATNON trial; Van den Bent et al., Lancet 2017

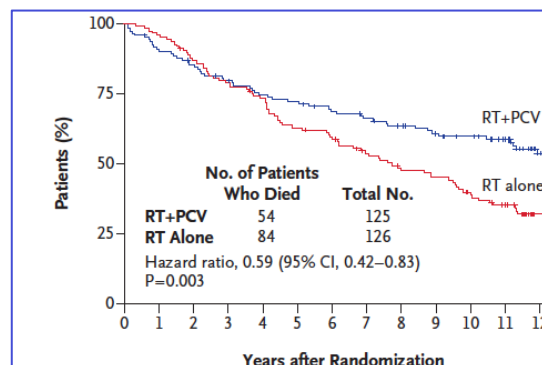


Oligodendrogliom IDHmut, 1p/19q code: PC(V) nach RT ist Standard



EORTC 26951; Cairncross et al, JCO 2013

Grad III



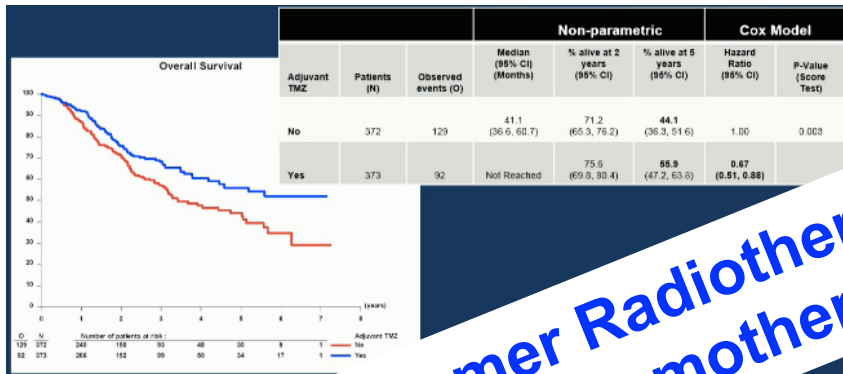
RTOG9802; Buckner et al., NEJM 2015

Grad II

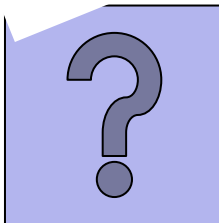
Therapie Grad II und Grad III-Gliome

Astrozytom Grad III, IDHmut, 1p/19q noncode: Temozolomide nach RT ist Standard

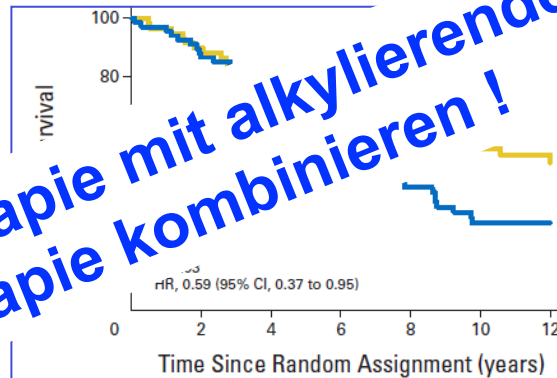
Oligodendrogliom IDHmut, 1p/19q code: PC(V) nach RT ist Standard



CATNON trial; \

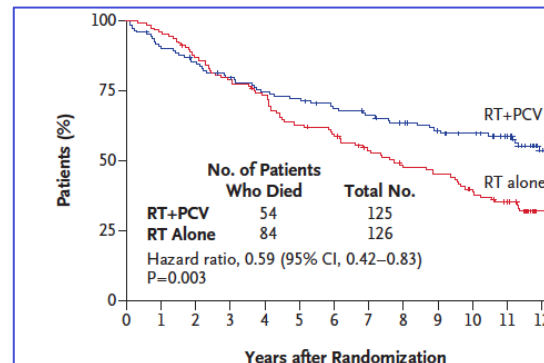


Immer Radiotherapie mit alkylierender Chemotherapie kombinieren !



EORTC 26951; Cairncross et al, JCO 2013

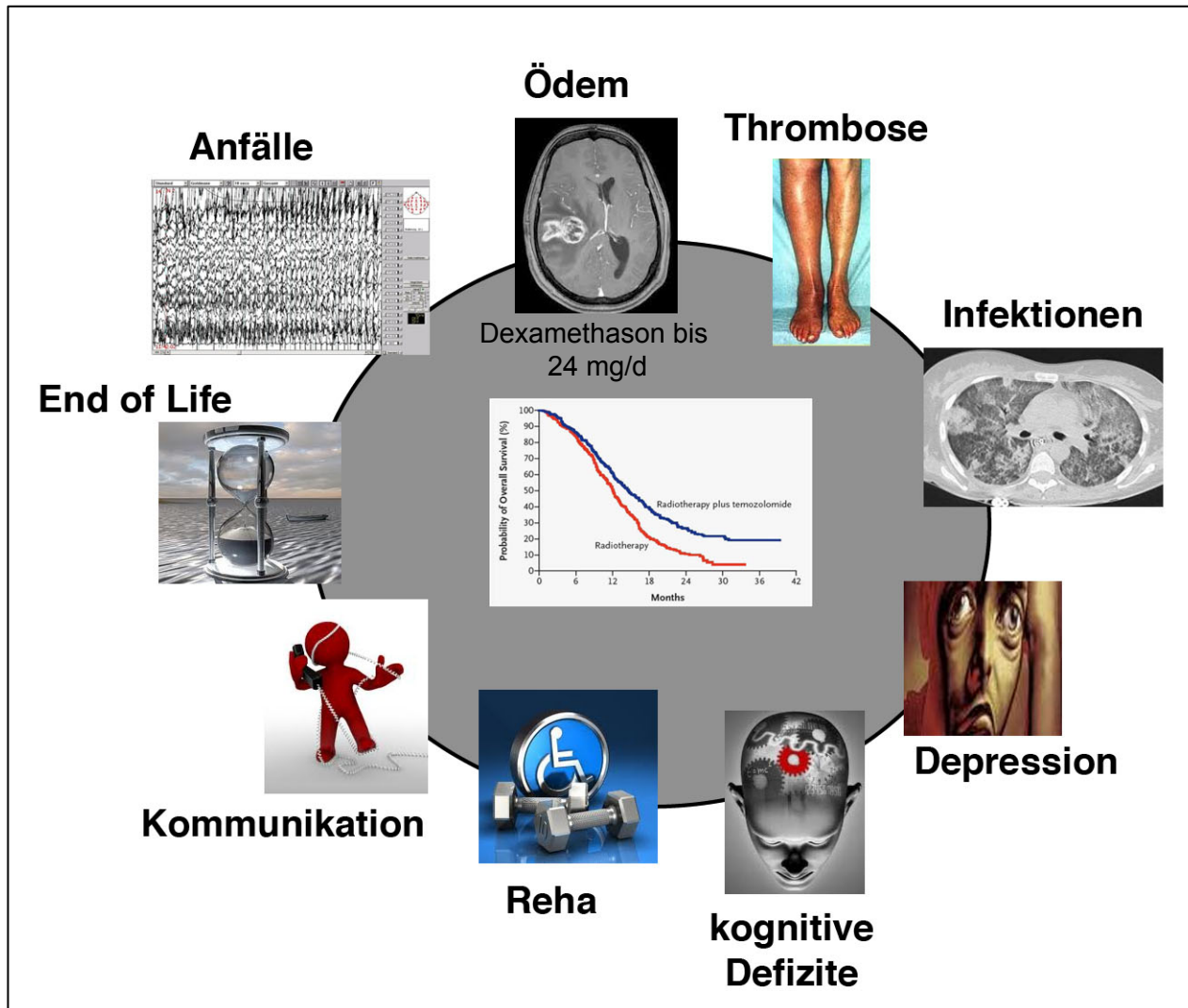
Grad III



RTOG9802; Buckner et al., NEJM 2015

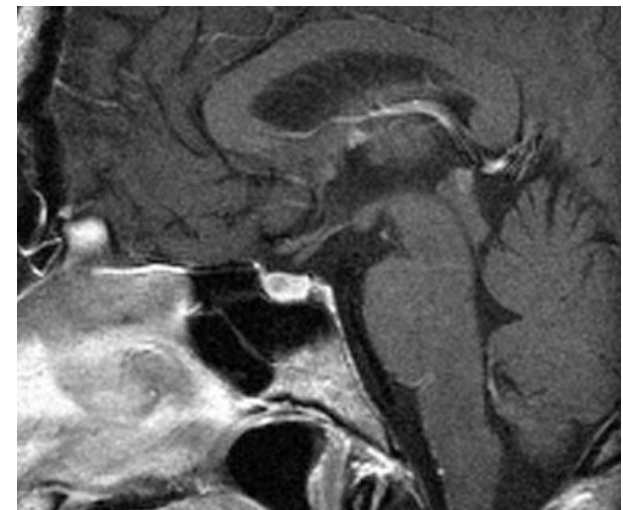
Grad II

So wichtig wie die Tumor-gerichtete Therapie: Supportivtherapie



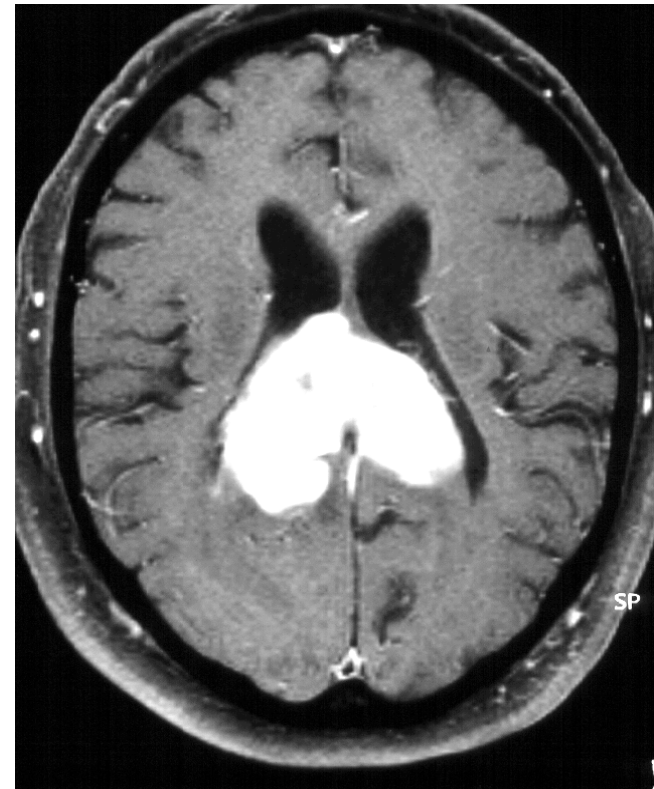
Häufige benigne Hirntumoren

- Meningeom
 - fast immer WHO Grad I
 - v.a. bei Lage an der Kalotte: nach Resektion 80% rezidivfrei
- Hypophysenadenom
 - WHO Grad I
 - oft Resektion transnasal möglich
 - bei Komplettresektion 80% rezidivfrei
 - bei Prolaktinomen Cabergolinbehandlung



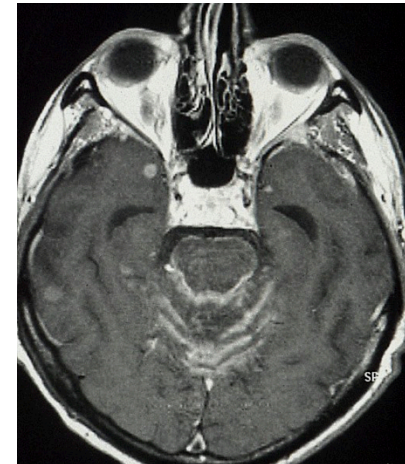
Primäres ZNS-Lymphom

- Seltener Hirntumor 4/1 Mio
- Wachstum initial nur im Gehirn
- primär multifokaler Befall anzunehmen
- Hochdosis-Polychemotherapie auf MTX-Basis + intrathekale Therapie
- 5-Jahres-ÜLR 20-35%; bei jüngeren Pat. 70%



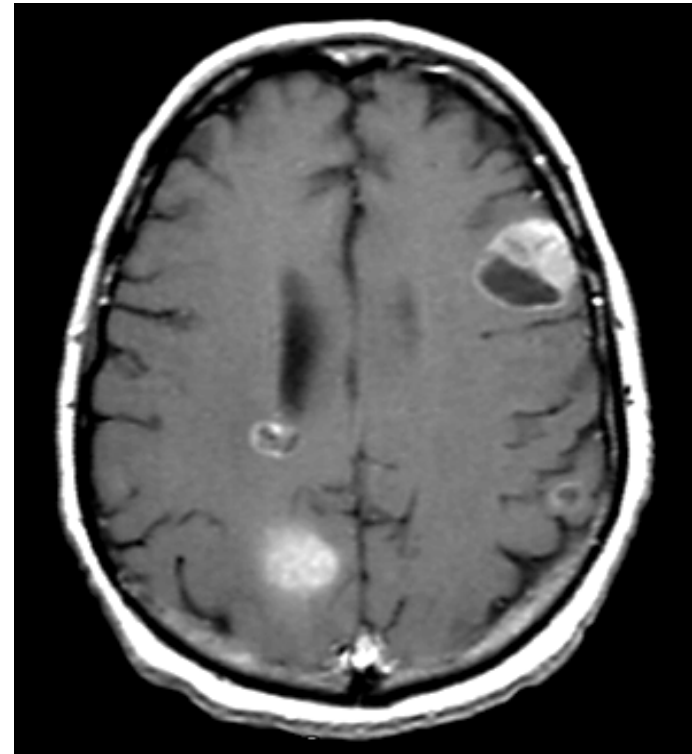
Metastatische Hirntumoren

- 50% aller intrakraniellen Tumoren
- bei 50% singuläre Metastase
- bevorzugt bei Bronchial-Ca (30-40%), Mamma-Ca (10-20%), Melanom (20-45%), Nierenzell-Ca
- Ausbreitungsformen
 - parenchymatöse Metastasen, Bildung eines oder mehrere Tumorknoten, bevorzugt an der Mark-Rinden-Grenze
 - Meningeosis neoplastica, Auskleidung des Subarachnoidalraums mit Tumorzellrasen, Bildung leptomeningealer Tumorknoten, frei flottierende Tumorzellen im Liquor



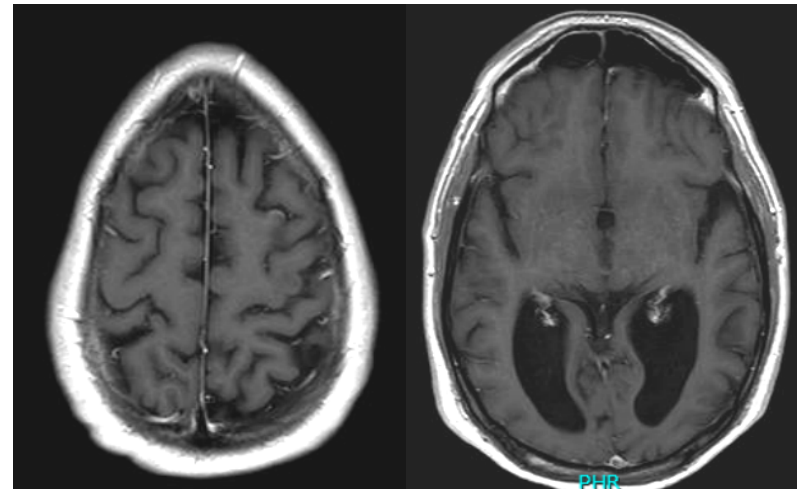
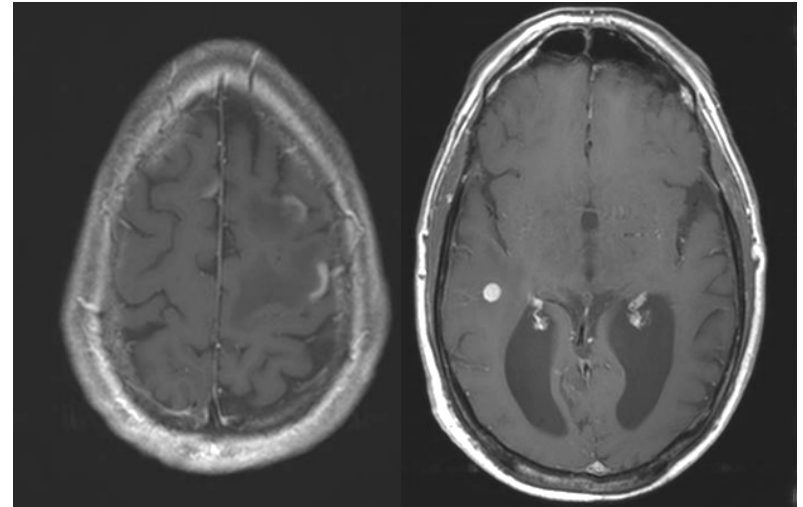
Behandlung von Hirnmetastasen

- Hirnmetastasen
 - gut abgrenzbar vom umliegenden Gewebe,
 - ÜLZ von syst. Metastasen und AZ abh.
 - bei einzelnen Metastasen Resektion
 - anschließend Bestrahlung des der Tumorregion (oder, selten, der gesamten Hirns bei strahlensensiblen Tumor)
 - Medikamentöse Therapie bei manchen Tumoren erfolgreich
 - Zielgerichtete Therapie bei NSCLC mit speziellen genetischen Alterationen (EGFR, ALK-Translokation...)
 - Immuncheckpoint-Inhibition bei Melanom



Case Report

- 65-jähriger Patient 06/16
Melanom-
Hirnmetastasen
- Behandlung mit IPI/
NIVO
- bis heute
anhaltende
Komplettremission 04/19



Meningeosis neoplastica: Pathophysiologie

- Infiltration des Subarachnoidalraums durch
 - hämatogene Aussaat
 - direkte Ausbreitung von Hirnmetastasen
 - Wachstum per continuitatem von paravertebralen oder epiduralen Metastasen
- Bevorzugte Lokalisationen im Subarachnoidalraum:
basale Zisternen, lumbosakral, sylvische Fissur
- frei flottierende Tumorzellen im Liquorraum und/oder
solide Tumorknoten
- bei 47% Kompartimentalisierung (Chamberlain, 1998)

