

*O. Schnell, J.-C. Tonn, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München.*

27. Oktober 2015

---

## Aktuelle Konzepte der chirurgischen Therapie von Hirntumoren

Die prognostische Bedeutung der mikrochirurgischen Operation von Gliomen ist noch nicht abschließend geklärt, insbesondere ist der Wert einer Teilentfernung unklar. Obwohl mehrere retrospektive und monozentrische Studien eine günstige Prognose nach „kompletter“ Tumorresektion von Glioblastomen (GBM), aber auch niedergradigen Gliomen gezeigt haben, gibt es nur wenige prospektive und keine kontrolliert-randomisierte klinische Studie zu dieser Fragestellung. Mit verschiedenen neuen technischen Ansätzen wurde in den letzten Jahren versucht, die Tumorresektion für die Patienten sicherer, mit gleichzeitig höherem Resektionsausmaß zu ermöglichen. Dieser Artikel soll einen Überblick über die am häufigsten verwendeten intraoperativen neurochirurgischen Techniken in der modernen Gliomchirurgie geben und deren Einfluss auf das Ausmaß der Resektion, die Sicherheit der Operation und die prognostische Bedeutung von Gliomen beleuchten.

### Einleitung

Hirntumore treten mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 20 pro 100.000 Einwohner auf, wobei Frauen etwas öfter betroffen sind als Männer (1,2:1) (1). Während Hirnmetastasen als sog. sekundäre Hirntumore die größte Gruppe darstellen, sind primäre Hirntumore etwas seltener (6-7/100.000 Einwohner). Diese hirneigenen Tumore gehen aus Gliazellen oder Vorläuferzellen hervor und werden entsprechend der zugrundeliegenden Tumorzellkomponenten z.B. als Astrozytome, Oligodendrogliome oder Ependymome bezeichnet. Zur allgemeinen Prognoseeinschätzung werden Gliome bislang rein anhand histopathologischer Kriterien und mittels eines vierstufigen Bewertungssystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Grade I bis IV eingeteilt, wobei sich die Prognose mit zunehmendem WHO-Grad verschlechtert (2). Wachsendes Wissen über die molekulargenetischen Unterschiede von Gliomen sowie die prädiktive und prognostische Bedeutung verschiedener molekularer Marker hat jedoch zu einer detaillierteren Einteilung dieser Hirntumore geführt (3) und wird daher in der aktuellen Neuauflage der WHO-Klassifikation einen deutlich höheren Stellenwert einnehmen. Dies wird in Zukunft auch zu einer zunehmend stärkeren Berücksichtigung des molekulargenetischen Markerprofils von Gliomen für die klinische Einschätzung und die Therapieentscheidung insbesondere hinsichtlich strahlen- und chemotherapeutischer Maßnahmen führen.

Operative Therapiemaßnahmen haben in den vergangenen Jahren durch systematischere Untersuchungen sowie die Einführung einer Vielzahl technischer Neuerungen an Bedeutung gewonnen und stellen somit eine wichtige Säule zur Diagnosesicherung und Behandlung von Gliomen unterschiedlicher WHO-Grade dar. Bei der Planung der chirurgischen Resektion ist die Magnetresonanztomographie (MRT) von grundlegender Bedeutung. Meist zeigt sich hier eine Raumforderung mit mehr oder weniger klarer Grenze, welche zwar oft als Tumorrind bezeichnet

wird, aufgrund des invasiven Wachstums von Gliomen jedoch keine eindeutige Grenze zwischen dem Tumor und dem umgebenden Hirnparenchym darstellt. So ist bekannt, dass Tumorzellen tief in das normale Hirnparenchym und sogar in die kontralaterale Hemisphäre infiltrieren (4). Diese Infiltrationszone zeigt sich in der MRT meist in der sog. T2- oder FLAIR (fluid attenuation inversion recovery)-Sequenz als Signalalteration. Häufig, aber nicht ausschließlich liegt bei höhergradigen Gliomen zudem in der T1-Sequenz eine Kontrastmittel (KM)-Aufnahme als Zeichen einer gestörten Bluthirnschranke vor. Dieser KM-aufnehmende Anteil entspricht jedoch nicht der gesamten Tumorausdehnung, und auch in der T2/FLAIR-Wichtung ist bei gestörter Bluthirnschranke nicht zweifelsfrei zwischen solidem Tumor und dem tumor-assoziierten Hirnödem, zu unterscheiden. Vor der Indikationsstellung zur operativen Tumorresektion bei Gliomen ist daher von größter Bedeutung, so viele Informationen wie möglich über 3 wichtige Aspekte zu erhalten: a) Tumor und Hirnanatomie, b) biologisches Tumolvolumen und c) Funktion der den Tumor unmittelbar umgebenden Hirnareale.

### *Tumor und Hirnanatomie*

Für eine gute Darstellung der Hirnanatomie sowie der Ausdehnung des Tumors im Verhältnis zu den funktionswichtigen Hirnarealen steht die Standard-Kernspindiagnostik aus einer T1-gewichteten Bildgebung in allen 3 Ebenen (axial, coronar und sagittal) mit und ohne Kontrastmittel sowie zusätzlich T2- oder FLAIR-gewichteten Bildern zur Verfügung. Darüber hinaus können weitere MRT-Sequenzen wie die Faserbahndarstellung mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI), MR-Spektroskopie (MRS) oder Diffusionswichtung (DWI) mit resultierenden Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Karten helfen, weitere Informationen über die anatomischen Grenzen, Faserbahnen, sowie die Funktionsbereiche innerhalb des Gehirns, zu erhalten. Die MRS liefert bei bestehendem Tumorverdacht zwar bereits einige Informationen über dessen biologische Aktivität, die räumliche Auflösung ist jedoch eingeschränkt (5).

### *Biologisches Tumolvolumen*

Das biologisch aktive Tumolvolumen ist nicht nur für die exakte Diagnose, sondern auch für die Einschätzung von Risiken und Nutzen einer Tumorresektion sowie die zu erwartende Gesamtprognose von Bedeutung und mit kernspintomographischen Methoden alleine nicht ausreichend abzubilden. Die Positronenemissionstomographie (PET) für Hirntumoren wurde vor etwa 30 Jahren eingeführt, wobei zunächst überwiegend (<sup>18</sup>F)Fluorodesoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) als biologischer Tracer verwendet wurde (6). Allerdings ist durch den hohen Glucoseumsatz im Hirn die Hintergrundaktivität bei dieser Methode so hoch, dass die Aussagekraft eingeschränkt ist. Zwischenzeitlich konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass sowohl (<sup>11</sup>C)methyl-L-Methionin (<sup>11</sup>C-MET), als auch O-(2-(<sup>18</sup>F)Fluoroethyl)-L-tyrosin (<sup>18</sup>FET) der Verwendung von FDG nicht nur zur Unterscheidung von Tumor und Gehirn überlegen sind (7), sondern auch besser zwischen Tumorrezidiven und behandlungsassoziierten Veränderungen differenzieren können (8). Darüber hinaus konnte vor kurzem gezeigt werden, dass <sup>11</sup>C-MET und <sup>18</sup>F-FET PET zusammen mit anderen Markern wie (<sup>18</sup>F)Fluorhymidin (<sup>18</sup>FLT) auch zusätzliche Informationen über das Tumolvolumen und die klinische Prognose ermöglichen (9, 10). Hierdurch stehen dem Neurochirurgen wichtige Zusatzinformationen für eine umfassende Patientenberatung und die Aufklärung über das zu erwartende chirurgische Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung (11).

## *Hirnfunktion*

Die Integrität funktionsrelevanter, sog. „eloquenter“ Hirnareale, welche insbesondere für die Steuerung von Bewegung und Gefühl sowie die Sprachproduktion und das Sprachverständnis verantwortlich sind, hat bei jedem neurochirurgischen Eingriff oberste Priorität. Allerdings stehen neben den klinischen Symptomen des Patienten bislang nur wenige Methoden für die zuverlässige präoperative Beurteilung verschiedener Hirnfunktionen und möglicher operationsbedingter Risiken zur Verfügung. So muss beispielsweise die funktionelle MRT (fMRT) als unzuverlässig hinsichtlich der anatomischen Sprachlokalisation angesehen werden und sollte daher nicht ohne intraoperative Kartierung verwendet werden, um funktionstragende Hirnareale zweifelsfrei zu identifizieren (12). Anhand der präoperativen neuropsychologischen Testung können zwar wichtige Informationen über die aktuellen neurokognitiven Fähigkeiten des Patienten unmittelbar vor dem geplanten chirurgischen Eingriff erhoben werden, jedoch lassen sich hieraus nicht ohne Weiteres detailliertere Auskünfte über die genaue anatomische Lage innerhalb des Gehirns herleiten. Mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird daher versucht, diese diagnostische Lücke zu schließen und eine Korrelation zwischen neurokognitiver Testung und anatomischer Zuordnung zu den verantwortlichen kortikalen Arealen in der MRT herzustellen (13). Allerdings muss ihre Zuverlässigkeit noch in weiteren Studien durch den direkten Vergleich mit der intraoperativen kortikalen und subkortikalen Stimulation, welche immer noch als der Goldstandard gelten muss, nachgewiesen werden (14, 15).

## **Aktuelle Aspekte einer modernen Gliomchirurgie**

### *Tumorresektion oder stereotaktische Biopsie*

Bei klinischem und bildmorphologischem Verdacht auf einen Hirntumor steht die neurochirurgische Intervention, entweder im Sinne einer Tumorresektion oder als stereotaktische Probeentnahme, am Beginn jeder Behandlung. Während eine vollständige Tumorresektion bereits einen ersten wichtigen Therapieschritt darstellt, liegt das Hauptziel beider Verfahren zunächst auch in der Ermöglichung der histopathologischen und molekulargenetischen Untersuchung des veränderten Gewebes zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines Hirntumors und dessen genauer Klassifizierung. Nur bei Vorliegen eines zweifelsfreien, neuropathologischen Untersuchungsbefundes kann entsprechend der übergeordneten Zielsetzung einer personalisierten Krebstherapie auch die bestmögliche Therapie für jeden einzelnen Patienten ermöglicht werden. Die Entscheidung für die stereotaktische Biopsie oder die offene Tumorresektion hängt dabei von mehreren Faktoren, wie beispielsweise der exakten Lage und Ausdehnung des Tumors im Gehirn, etwaigen schweren Begleiterkrankungen mit möglicherweise erhöhter perioperativer Morbidität und auch einer realistischen Einschätzung des zu erwartenden Resektionsausmaßes ab.

Die chirurgische Resektion gilt als das Mittel der Wahl, wenn z.B. bei einem Glioblastom eine vollständige Resektion zumindest aller KM-aufnehmenden Tumoranteile sicher erreicht werden kann. Dieser Ansatz wird von einer Reihe von Fallberichten und -serien unterstützt, wobei jedoch das retrospektive und nicht-randomisierte Studiendesign die Belastbarkeit der Daten einschränkt und somit keine Level-I-Evidenz vorliegt (16). Studienberichten, die für Glioblastome bereits bei subtotaler Tumolvolumenreduktion eine positive prognostische

Relevanz beschreiben (17), stehen andere Arbeiten gegenüber, welche eine signifikante Verbesserung der Prognose nur bei vollständiger Resektion der KM-affinen Anteile finden (18). Darüber hinaus gibt es nur eine randomisierte Studie zum Vergleich einer Tumorbiopsie gegenüber der neurochirurgischen Tumorresektion, welche jedoch aufgrund zu kleiner Fallzahlen keine ausreichende statistische Aussagekraft zuließ, um eine klare Entscheidungsempfehlung aussprechen zu können (19). Ebenso konnte eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse zum Vergleich der Tumorbiopsie mit einer chirurgischen Resektion keine klaren und prognostisch relevanten Ergebnisse für die Überlegenheit einer operativen Tumorentfernung gegenüber einer reinen stereotaktischen Biopsie aufzeigen (20). Zudem legen die Daten nahe, dass die Indikation zur Tumorentfernung, im Fall einer aufgrund eloquenter Lokalisation oder diffuser Infiltration bereits im Vorfeld zu erwartenden inkompletten Entfernung, kritisch – hinsichtlich zu erwartendem Nutzen und Risiko – abgewogen werden sollte (21). In diesen Fällen sollte die Indikation zur stereotaktischen seriellen Biopsie gestellt werden (22). Dies gilt umso mehr, da heutzutage auch molekulargenetische Analysen (z.B. des Methylierungsstatus des MGMT-Promotors, die IDH-Mutation oder chromosomale Ko-Deletionen auf den Chromosomen 1p und 19q) zuverlässig mit kleinsten stereotaktischen Proben durchgeführt werden können (23-25). Da der Vorteil der partiellen Tumorresektion begrenzt ist, sollte ein reines „Tumordebulking“ eines malignen Glioms in der Regel den Fällen vorbehalten bleiben, in denen das Risiko einer akuten lebensbedrohlichen Einklemmungssituation verhindert oder die Einleitung einer nachfolgenden perkutanen Strahlentherapie ermöglicht werden soll.

#### *Fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)*

Das Glioblastom (WHO Grad IV) ist ein hoch aggressiver und diffus infiltrierender Hirntumor, dessen Prognose, trotz intensiver kombinierter Behandlung aus chirurgischer Tumorresektion, Radiochemotherapie und oft mehreren verschiedenen Chemotherapieformen, mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 14-16 Monaten sehr ungünstig ist. Da mehrere Arbeiten Hinweise geliefert haben, dass die aggressive chirurgische Resektion mit einer besseren Gesamtprognose verbunden ist, sollte der Einsatz neuer chirurgischer Hilfsmittel zu einer Verbesserung des Resektionsausmaßes bei gleichzeitiger Reduktion des operativen Risikos führen (26-29).

Die fluoreszenzgestützte chirurgische Resektion maligner Gliome wurde 2006 eingeführt, nachdem in einer deutschlandweiten multizentrischen randomisierten Studie erstmals gezeigt werden konnte, dass eine komplette Entfernung der KM-aufnehmenden Tumoranteile unter Verwendung der 5-ALA-Fluoreszenz signifikant häufiger erreicht wurde (65%) als mit der Standard-Operationstechnik (36%) (26). Eine nachfolgende Analyse zeigte, dass die vollständige Tumorresektion unabhängig von der verwendeten Technik ein unabhängiger prognostisch positiver Faktor ist (30). Diese Arbeit kann daher, trotz einiger Einschränkungen (Klasse-II-Evidenz) als eine der wichtigsten Studien zu diesem Thema angesehen werden. Die fluoreszenzgestützte Tumorresektion wurde nach Zulassung von 5-ALA in Europa daher zu einer wichtigen und weit verbreiteten Technik für Tumorentfernung bei Glioblastomen. Aufgrund der derzeit noch fehlenden Genehmigung durch die US Food and Drug Administration (FDA) bleibt ihre Anwendung in den USA bislang auf den Einsatz im Rahmen klinischer Studien beschränkt. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Anwendung der 5-ALA-Fluoreszenz auch Risiken birgt, da sie zwar in den Tumorzellen angereichert wird, die ependymale Auskleidung der Hirnkammern jedoch ebenfalls eine flauere Anreicherung zeigt. Insbesondere bei Tumoren, welche sich in der Nachbarschaft der Hirnkammern ausdehnen oder direkt in diese hinein infiltrieren, kann die Fluoreszenz den Operateur durch eine falsch-positive Anreicherung fehlleiten. Gleiches gilt für Tumore innerhalb eloquenter Hirnareale, da die 5-ALA-induzierte Fluoreszenz nicht zwischen funktionalem und nicht-funktionalem Gewebe unterscheidet. Um operativ-bedingte

Funktionseinbußen bei Patienten mit malignen Gliomen zu verhindern, muss sich der Neurochirurg daher jederzeit der Limitationen dieser Methode bewusst sein und einer Fluoreszenzanreicherung nicht unkritisch folgen. Zudem empfiehlt es sich, gerade aufgrund der häufigen Nachbarschaft zu eloquenten Arealen auf weitere Methoden wie die intraoperative Neuronavigation oder intraoperative Stimulationstechniken zu Kartierung und Monitoring funktioneller Bereiche zurückzugreifen, welche bei entsprechender Kombination eine bessere anatomische Orientierung sowie sichere Identifizierung funktionstragender Areale ermöglicht (31).

### *Neuronavigation*

Der Einsatz verschiedener intraoperativer Navigationssysteme, die dem Neurochirurgen während des Eingriffs eine bessere anatomische Orientierung ermöglichen sollen, ist in den letzten 20 Jahren sehr populär geworden, selbst wenn deren prognostische Relevanz bislang nicht zweifelsfrei belegt ist (27). Spezielle präoperativ aquirierte MRT-Sequenzen erleichtern im Vorfeld die Planung der Kraniotomie und der eigentlichen Tumoresektion. Nach Eröffnung der harten Hirnhaut kommt es jedoch unter anderem durch Nervenwasserverlust zu Verschiebungen der Strukturen („brain-shift“), so dass die Genauigkeit der Navigation eingeschränkt ist. Zudem kommt es im Verlauf der Tumorentfernung zu einer zunehmenden Gehirnverlagerung durch weiteren Liquorverlust sowie durch die Entfernung der Tumormasse. Dies kann bei vorbestehender Raumforderung mit Kompression des umgebenden Hirnparenchyms sogar zu einer Entlastung und nachfolgenden Ausdehnung dieser komprimierten Hirnareale führen, was die Genauigkeit weiter beeinträchtigt.

Dieser Genauigkeitsverlust soll durch intraoperative Bildgebung mittels unterschiedlicher Methoden ausgeglichen werden. Hierzu gibt es jedoch trotz einiger monozentrischer Fallserien nur sehr wenige randomisierte, kontrollierte Studien. Willems untersuchte die Verwendung von Standard-MRT-basierter Neuronavigation, Wu und Mitarbeiter integrierten die DWI, um zusätzliche Informationen über die Faserbahnen in der weißen Substanz zu erhalten (32). Auch wenn es hierdurch gelang, das Ausmaß der Tumoresektion zu verbessern, fehlen weiterhin Daten, welche die prognostische Bedeutung belegen und die Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz unterstützen.

Darüber hinaus sind insbesondere Informationen über die genaue Ausdehnung des biologisch aktiven Tumolvolumens für die Planung und Durchführung einer neurochirurgischen Tumoresektion wichtig. Daher sollten die Basis-MRT-Daten um zusätzliche metabolische Bildgebungsmodalitäten wie beispielsweise der MRS, DWI oder, falls vorhanden, der PET ergänzt werden. Für die  $^{18}\text{F}$ FET-PET konnte bereits gezeigt werden, dass sie für die Identifikation und Lokalisation von anaplastischen Arealen innerhalb von niedergradigen Gliomen hervorragend geeignet ist und somit die Gefahr einer histologischen Fehleinschätzung reduziert (33). Eine solche Fehlklassifizierung könnte zu einer falschen Behandlungsempfehlung und somit einer unzureichenden Tumorthherapie führen.

### *Intraoperative Bildgebung*

Ein wesentlicher Nachteil der präoperativen Bildgebungsverfahren ist, dass es sich nur um indirekte Messverfahren handelt, welche keine intraoperative Echtzeitanalyse erlauben. Daher wurden verschiedene Verfahren zur Aktualisierung der intraoperativen Bildgebung eingesetzt. Die intraoperative MRT (iMRT) fand in den vergangenen Jahren eine zunehmende Verbreitung, allerdings müssen hierfür auch finanziell nicht

unerhebliche bauliche und technische Voraussetzungen geschaffen werden, um die magnetische Abschirmung innerhalb eines hierfür speziell ausgerichteten Operationssaales zu ermöglichen. Zudem bedarf es einer aufwändigeren Operationsvorbereitung, um die Sicherheit des Patienten während der intraoperativen Durchführung jederzeit zu gewährleisten und darüber hinaus muss für die iMRT auch eine signifikante Unterbrechung des chirurgischen Arbeitsablaufes einkalkuliert werden.

In einer monozentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie konnte unter Einsatz der iMRT eine deutliche Verbesserung des Resektionsausmaßes erreicht und die Anzahl kompletter Entfernungen der KM-aufnehmenden Tumoranteile von 68% auf 96% erhöht werden. Zudem konnte in dieser Untersuchung bestätigt werden, dass eine Komplettresektion des KM-aufnehmenden Tumors, unabhängig von der Verwendung der iMRT, zu einer Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 218 Tagen, im Vergleich zu Patienten mit subtotaler Resektion und einem medianen PFS von 110 Tagen, führt. Daher kann gefolgert werden, dass vielmehr das Ausmaß der Resektion, aber nicht die Anwendung der iMRT per se als prognostischer Faktor angesehen werden kann (28). Da sich in beiden Behandlungsarmen deutlich höhere Komplettresektionsraten zeigen als diese zuvor in den Studien zur 5-ALA-fluoreszenzgestützten Tumorresektion berichtet wurden (26, 30), kann darüber hinaus eine Selektion zugunsten von Patienten mit besser resektablen Tumoren in dieser Studie nicht ganz ausgeschlossen werden. Inwieweit die iMRT bezüglich der Zielsetzung eine Komplettresektion zu erzielen mit anderen chirurgischen Instrumenten wie der 5-ALA-Fluoreszenz konkurriert oder ob es sich eher um komplementäre Methoden handelt, ist bislang nicht abschließend geklärt.

Aufgrund der bereits oben erwähnten finanziellen und räumlichen Anforderungen steht die iMRT nicht allen neurochirurgischen Zentren uneingeschränkt zur Verfügung, weshalb der Einsatz auch anderer intraoperativer bildgebender Verfahren in diesem Zusammenhang untersucht wird. Die intraoperative Computertomographie (iCT) findet insbesondere in der Wirbelsäulenchirurgie häufig Anwendung, da sie in Kombination mit einem Neuronavigationssystem die schnelle und präzise Registrierung knöcherner Strukturen ermöglicht und so für Instrumentierungen im gesamten Bereich der Wirbelsäule eingesetzt werden kann (34). Auch im Bereich der Schädelbasis ermöglicht die iCT eine zuverlässige anatomische Orientierung, wohingegen der Einsatz der iCT in der Gliomchirurgie, aufgrund der schlechten Weichteilauflösung des Gehirns und der Anfälligkeit für Bildgebungsartefakte nach Eröffnung des Schädels und der Dura, nicht als adäquater Ersatz für die iMRT angesehen werden kann (35).

Der intraoperative Ultraschall (iUS) wird bereits seit vielen Jahren in einer Reihe von neuroonkologischen Zentren eingesetzt. Im Gegensatz zur iMRT und iCT hat er einige bedeutende Vorteile. Erstens gibt es für die Anwendung im Operationssaal keine räumlichen Voraussetzungen und die finanziellen Kosten für den Erwerb sind deutlich niedriger als bei anderen intraoperativen bildgebenden Verfahren, zweitens kann er wiederholt und ohne wesentliche Unterbrechung des chirurgischen Eingriffs herangezogen werden und ist somit auch das einzige Verfahren zur Echtzeiterfassung des intraoperativen Resektionsstatus. Darüber hinaus hat die technische Entwicklung in den letzten Jahren zu einer enormen Verbesserung der Bildauflösung geführt, so dass er auch inklusive 3D-Rekonstruktion ohne wesentlichen Zeitverlust in verschiedene Neuronavigationssysteme integriert werden kann (36). Allerdings besteht auch hier ein Mangel an randomisierten Studien, um diese offensichtlichen Vorteile zu belegen.

## *Intraoperative Kartierungs- und Monitoringverfahren*

Der zunehmende Einsatz verschiedener neurochirurgischer Techniken hat sicherlich zu einer Verbesserung der chirurgischen Resektion und der Verringerung des Operationsrisikos beigetragen. Dennoch bleibt bei allen bildgebenden Verfahren der große Nachteil, dass sie während der Resektion des Tumors keine Information über die Unversehrtheit der Hirnfunktionen selbst liefern. Aufgrund der großen intraindividuellen Unterschiede in der anatomischen und funktionellen Lokalisation, bleibt die direkte elektrophysiologische Hirnkartierung und das intraoperative Monitoring über kortikale und subkortikale Stimulation unter Vollnarkose oder bei wachen Patienten zur Sprachprüfung weiterhin der Goldstandard, um zuverlässige Informationen über die funktionsrelevanten Bereiche im Gehirn zu erhalten (37-39). Bemerkenswert ist dabei vor allem auch, dass sich unser Verständnis über bestimmte Gehirnfunktionen wie die Sprache sowie ihre regionale Verteilung aufgrund neuer Erkenntnisse durch das intraoperative Neuromonitoring in den letzten Jahren erheblich verbessert hat (37, 38). Die Hirnkartierung und das intraoperative Neuromonitoring sollten daher zumindest immer dann mit den zuvor beschriebenen bildgebenden Verfahren kombiniert werden, wenn die Tumorresektion in der Nähe oder innerhalb eloquenter Bereiche durchgeführt werden muss. Dies konnte auch kürzlich in einer großen Meta-Analyse von mehr als 8.000 Patienten, welche sich einer operativen Tumorresektion bei Gliomen verschiedener WHO-Grade mit oder ohne die Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings (IONM) unterzogen hatten, bestätigt werden. So konnte gezeigt werden, dass in Gliomen verschiedener WHO-Grade ein höheres Resektionsausmaß mit größerer Sicherheit erreicht werden konnte, indem diese neurophysiologischen Techniken eingesetzt wurden (29). Dabei gab es in beiden Gruppen eine hohe Rate von Tumoren mit eloquenter Lokalisation (99,9% in der IONM-Gruppe und 95,8% bei Patienten ohne IONM-Anwendung). Während die Rate der frühen postoperativen neurologischen Verschlechterung in der IONM-Gruppe (47,9% versus 7,5%) deutlich höher ausfiel, zeigte sich im Langzeitverlauf eine signifikante Risikoreduktion von 8,2% auf 3,5%. Darüber hinaus konnte durch den Einsatz des IONM mit 75% auch eine höhere Rate von Komplettresektionen (58% wenn kein IONM verwendet wurde) erreicht werden.

Dennoch gibt es auch einige Einschränkungen hinsichtlich der Verwendung von IONM bei Patienten mit malignen Gliomen. Da diese Patienten im Durchschnitt deutlich älter sind als Patienten mit niedriggradigen Gliomen, profitieren sie nicht in gleichem Umfang von der aggressiven chirurgischen Resektion wie jüngere Patienten, welche meist ein besseres Rehabilitationspotenzial aufweisen. Auch eine nur vorübergehende Einschränkung der Lebensqualität oder ein frühes postoperatives neurologisches Defizit verzögern eine zeitnahe Strahlen- und Chemotherapie und reduzieren zusätzlich das Rehabilitationspotenzial, so dass die positiven Ergebnisse einer aggressiveren Komplettresektion möglicherweise nicht mehr aufgewogen werden. Das gleiche gilt für Patienten mit malignen Gliomen in eloquenten Arealen wie der Sprachregion, in denen eine Wach-Operation die Methode der Wahl wäre. Wie bei fast allen anderen oben beschriebenen Operationstechniken fehlen jedoch auch hier echte prospektive Studien, was auch in Zukunft eine der Herausforderungen für die Etablierung chirurgischer Standards und moderner Konzepte in der Gliomchirurgie sein wird (40).

## **Ausblick**

Die Kombination von chirurgischen Instrumenten wie der 5-ALA-fluoreszenzgestützten Tumorresektion, der Neuronavigation inklusive zusätzlicher PET-Integration und intraoperativer Aktualisierung durch verschiedene Methoden sowie des intraoperativen Mapping und Monitoring könnten zukünftig ein Schlüssel zur Verbesserung

der Qualität und Sicherheit der Tumorentfernung sowie zum Erhalt der Funktionsfähigkeit in Rahmen einer modernen Gliomchirurgie sein. Erste Schritte in diese Richtung sind bereits getan, jedoch müssen zukünftige Studien zeigen, welche Methode(n) wann verwendet werden sollten und inwieweit die Zuverlässigkeit jedes Verfahrens alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren gewährleistet ist.

## **Fazit**

Die chirurgische Tumorresektion zur Behandlung von Gliompatienten muss mit großer Sorgfalt betrachtet werden. In fast jedem Teil des Gehirns kann eine Tumorbiopsie mit geringem Risiko durchgeführt werden und ermöglicht nicht nur Informationen über die histopathologische Diagnose, sondern auch des molekulargenetischen Profils zu gewinnen. Die Tumorresektion ist hingegen meist mit einem höheren Risiko für eine neurologische Verschlechterung verbunden, was wiederum negative Auswirkungen auf die weiteren Behandlungsmöglichkeiten haben kann. Daher muss sowohl der prognostische Nutzen und die absolute Lebenserwartung, als auch der Erhalt der Lebensqualität und das Risiko für eine postoperative Funktionsstörung kritisch geprüft werden. Um eine maximal sichere Tumorresektion zu erreichen, gibt es derzeit verschiedene verfügbare Instrumente, welche großzügig entweder alleine oder in Kombination miteinander verwendet werden sollten. Dazu gehören neben der 5-ALA-fluoreszenzgestützten Resektion bei malignen Gliomen die Neuronavigation inklusive Integration von Stoffwechselbildgebungen, wie beispielsweise der FET-PET. Zudem helfen intraoperative Bildgebungsverfahren wie iMRT, iCT und iUS bei der Aktualisierung der Navigationsdatensätze, während das intraoperative Mapping und Monitoring mit direkter oder indirekter kortikaler und subkortikaler Stimulation insbesondere in eloquenten Arealen zum Einsatz kommen sollten, um die Sicherheit und Qualität der Tumorresektion von Gliomen weiter zu verbessern.



### **PD Dr. med. Oliver Schnell**

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
Campus Großhadern  
Marchioninistrasse 15  
81377 München

Tel.: 089/4400 73553

Fax: 089/4400 78871

E-Mail: [Oliver.Schnell@med.uni-muenchen.de](mailto:Oliver.Schnell@med.uni-muenchen.de)



## ABSTRACT

---

*O. Schnell, J.-C. Tonn, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München*

The prognostic impact of microsurgical tumor resection in gliomas is still under debate. Whereas several retrospective but mostly single-center studies have reported a favorable prognostic impact of gross-total tumor resection in glioblastomas (GBM) and low-grade gliomas, there are only few prospective and no randomized controlled clinical trials hereto. Different technical approaches have been developed within the past years aiming to support the neurosurgeon to achieve safer resections and higher resection rates in glioma surgery. This article will give an overview about the most widely used intraoperative neurosurgical techniques in up-to-date glioma surgery and their impact on extent of resection, safety and prognosis in glioma patients.

---

**Keywords:** *microsurgical techniques, 5-ALA, neuronavigation, intraoperative imaging, brain mapping*

### *Literatur:*

- (1) Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014; 16 Suppl 4:iv1-63.
- (2) Louis DN, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2):97-109.
- (3) Weller M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol* 2012; 14 Suppl 4:iv100-8.
- (4) Wang Y, et al. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management. *Cancer Lett* 2013; 331(2):139-46.
- (5) Fink JR, et al. Comparison of 3 Tesla proton MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion for distinguishing glioma recurrence from posttreatment effects. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(1):56-63.
- (6) Alavi JB, et al. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. *Cancer* 1988; 62(6):1074-8.
- (7) Herholz K, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50(5):1316-22.
- (8) Rachinger W, et al. Positron emission tomography with O-(2-(18F)fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57(3):505-11; discussion 505-11.
- (9) Galldiks N, et al. (Use of amino acid PET in the Diagnostic and Treatment Management of cerebral gliomas). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80(1):17-23.
- (10) Suchorska B, et al. Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology* 2015; 84(7):710-9.
- (11) la Fougere C, et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol* 2011; 13(8):806-19.

- (12) Havel P, et al. Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. *J Neurol* 2006; 253(4):471-6.
- (13) Frey D, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol* 2014; 16(10):1365-72.
- (14) Picht T, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 2013; 72(5):808-19.
- (15) Ille S, et al. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. *J Neurosurg* 2015; 123(2):314-24.
- (16) Lacroix M, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95(2):190-8.
- (17) Sanai N, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011; 115(1):3-8.
- (18) Kreth FW, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24(12):3117-23.
- (19) Vuorinen V, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(1):5-10.
- (20) Hart MG et al. Biopsy versus resection for high grade glioma (Review). *The Cochrane Collaboration* 2014.
- (21) Weller M, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014; 15(9):e395-403.
- (22) Kreth FW, et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 1999; 86(10):2117-23.
- (23) Grasbon-Frodl EM, et al. Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer* 2007; 121(11):2458-64.
- (24) Thon N, et al. Novel molecular stereotactic biopsy procedures reveal intratumoral homogeneity of loss of heterozygosity of 1p/19q and TP53 mutations in World Health Organization grade II gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(11): 1219-28.
- (25) Eigenbrod S, et al. Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156(8):1427-40.
- (26) Stummer W, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(5):392-401.
- (27) Willems PW, et al. Neuronavigation and surgery of intracerebral tumours. *J Neurol* 2006; 253(9):1123-36.
- (28) Senft C, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised,

controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(11):997-1003.

(29) De Witt Hamer PC, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30(20):2559-65.

(30) Stummer W, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62(3):564-76; discussion 564-76.

(31) Schucht P, et al. 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement: shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2014. 156(2):305-12; discussion 312.

(32) Wu JS, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 2007; 61(5):935-48; discussion 948-9.

(33) Thon N, et al. Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses. *Int J Cancer*, 2015; 136(9): 2132-45.

(34) Tonn JC, et al. Intraoperative computed tomography. *Acta Neurochir Suppl*, 2011; 109:163-7.

(35) Uhl E, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery* 2009; 64(5 Suppl 2):231-9; discussion 239-40.

(36) Unsgaard G, et al. Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases – comparison of image interpretations with histopathology. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(12):1259-69; discussion 1269.

(37) Sanai N, et al. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358(1):18-27.

(38) Duffau H, et al. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008; 109(3):461-71.

(39) Hervey-Jumper SL, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg* 2015; 123(2):325-39.

(40) Barone DG, et al. Image guided surgery fo the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD009685.