

Neuropathologie glialer Hirntumoren

M. Tolnay

Klassifikation und Gradierung

Gliome sind pathomorphologisch als Tumoren definiert, die aufgrund ihrer histologischen, immunhistochemischen und ultrastrukturellen Merkmale eine gliale Differenzierung aufweisen. Die derzeit gebräuchlichste Einteilung ist diejenige der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [1], wonach Gliome aufgrund der wahrscheinlichen Ursprungszelle klassifiziert werden. Demzufolge werden unter den Gliomen Astrozytome, Oligodendrogliome und Ependymome subsummiert (Tabelle 1). Basierend auf unterschiedlichen histologischen Kriterien (siehe unten) werden diese Tumoren je nach Malignitätsgrad in einer Skala von I bis IV gradiert (Tabelle 1). Da im Gegensatz zu soliden Tumoren anderer Organsysteme Gliome nur äusserst selten ausserhalb des zentralen Nervensystems metastasieren, kommt dieser Tumorgradierung in bezug auf die Prognose eine entscheidende Bedeutung zu. Grad-I-Tumoren werden biologisch als benigne angesehen und können, je nach Lokalisation und Zugänglichkeit, chirurgisch geheilt werden. Obschon Grad-II-Tumoren als niedrig maligne eingestuft werden, ist mit Nachdruck zu betonen, dass diese aufgrund ihres invasiven Wachstumsverhaltens chirurgisch nicht geheilt werden können. Grad-III- und Grad-IV-Gliome

gelten schliesslich als hoch maligne, wobei Grad-IV-Tumoren die ungünstigste Prognose aufweisen. Es ist ferner festzuhalten, dass über die Hälfte der niedrig malignen Grad-II-Gliome in ihrem Verlauf, oftmals erst nach Jahren, zu hoch malignen Grad-III- oder Grad-IV-Tumoren entarten können und sich dann klinisch wie primär hoch maligne Gliome verhalten [2]. In bezug auf Prognose und therapeutisches Vorgehen kommt der neuropathologischen Diagnostik eine entscheidende Bedeutung zu. Die histopathologische Gradierung von Gliomen stützt sich dabei im wesentlichen auf konventionelle mikroskopische Merkmale. Zusatzuntersuchungen, insbesondere der Einsatz von Antikörpern gegen proliferationsassoziierte Antigene (beispielsweise gegen das Ki67-Antigen), können die Gradierung unterstützen, sind aber bis dato als alleiniges Gradierungsinstrument nicht anwendbar. Nachfolgend sollen die histopathologischen Merkmale einiger ausgewählter Gliome etwas detaillierter dargestellt werden.

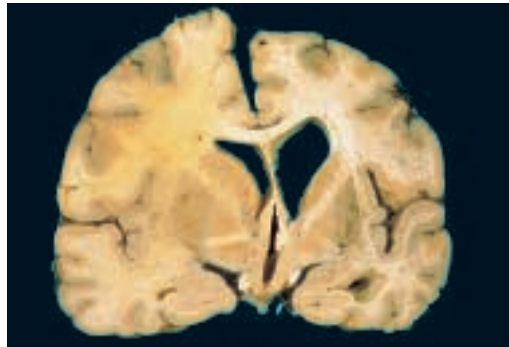
Diffus wachsende Astrozytome (WHO-Grad II)

In die Gruppe der diffus wachsenden Astrozytome fallen das fibrilläre, gemistozytische und

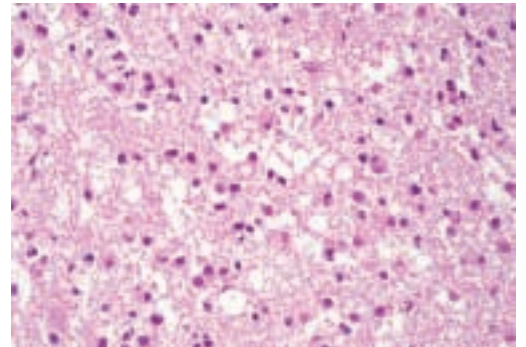
Tabelle 1. WHO-Klassifikation der Gliome (Auswahl).

Astrozytäre Tumoren	
Pilozytisches Astrozytom	WHO-Grad I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	WHO-Grad II
Diffuse wachsende Astrozytome	
Fibrillär, protoplasmatisch, gemistozytisch	WHO-Grad II
Anaplastisches Astrozytom	WHO-Grad III
Glioblastoma multiforme	WHO-Grad IV
Oligodendrogliale Tumoren	
Oligodendrogliom	WHO-Grad II
Oligoastrozytom	WHO-Grad II
Anaplastisches Oligodendrogliom	WHO-Grad III
Anaplastisches Oligoastrozytom	WHO-Grad III
Ependymale Tumoren	
Myxopapilläres Ependymom	WHO-Grad I
Ependymom	WHO-Grad II
Anaplastisches Ependymom	WHO-Grad III

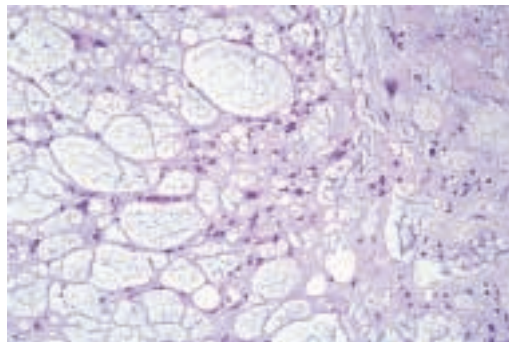
Abbildung 1.



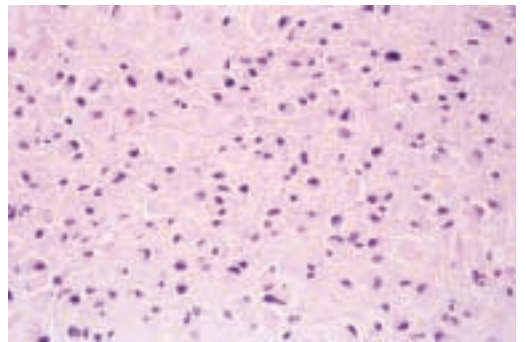
Niedrig malignes Astrozytom (WHO-Grad II) im parietalen Grosshirnmarklager.



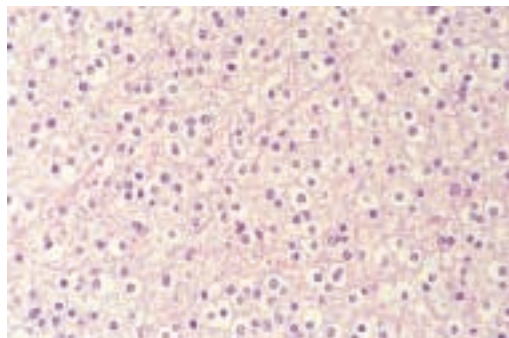
Zellarmes diffus wachsendes Astrozytom (WHO-Grad II).



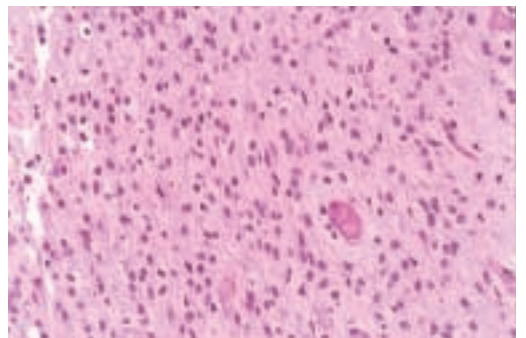
Stark zystisch verändertes niedrig malignes Astrozytom (WHO-Grad II).



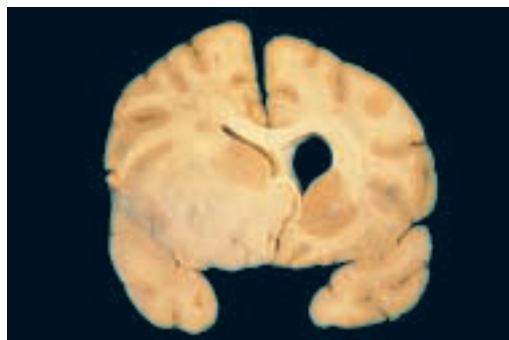
Gemistozytisches Astrozytom. Auffallend das eosinophile «gemästete» Zytosol der astrozytären Tumorzellen (WHO-Grad II).



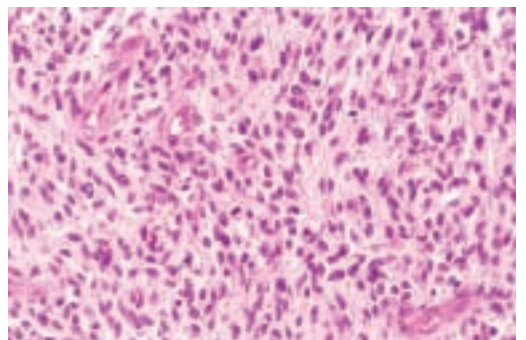
Oligodendrogliom (WHO-Grad II). Typisch und gut erkennbar das wasserhelle Zytosol der Tumorzellen.



Diffuser Typ eines Oligoastrozytoms (WHO Grad II).



Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III) im frontalen Marklager mit herdförmigem Einwachsen in die Leptomeningen. Kompression des Seitenventrikels und deutliche Mittellinienverlagerung als Zeichen der Raumforderung.



Hohe Zelldichte, Zellatypien und einzelne Mitosen charakterisieren das anaplastische Astrozytom.

protoplasmatische Astrozytom. Unter diesen niedrig malignen Grad-II-Tumoren ist das fibrilläre Astrozytom der mit Abstand häufigste Vertreter. Als charakteristisch für diese Tumoren gelten niedrige Zelldichte sowie Kern- und Zellatypien, wogegen Mitosen, Nekrosen und Gefässproliferate in aller Regel fehlen. Häufig finden sich mikrozystische, Schleim enthaltende Areale. Die Proliferationsrate (Ki67-Index) liegt üblicherweise unter 4%. Der Subform des gemistozytischen Astrozytoms kommt insofern Bedeutung zu, als diese Gliome eine gesteigerte Tendenz zur Progression in einen höheren Tumorgrad aufweisen [3]. Histologisches Hauptmerkmal sind eine hohe Anzahl (mindestens 20% der gesamten Tumorzellpopulation) sogenannt gemästeter (gemistozytischer) Astrozyten. Das protoplasmatische Astrozytom ist selten und weicht prognostisch nicht von den klassischen fibrillären Astrozytomen ab.

Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)

Im Gegensatz zu den niedrig malignen Astrozytomen zeichnet sich das anaplastische Astrozytom histologisch durch erhöhte Zellularität, deutliche Zellatypien und eine gesteigerte Mitoserate aus. Mit der gesteigerten Mitoserate geht auch ein gegenüber niedrig malignen Astrozytomen erhöhter Ki67-Proliferationsindex einher, welcher bei 5–10% liegt. Erhöhte Mitose- und Proliferationsaktivität sind denn auch entscheidende Kriterien in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu noch niedriggradigen Astrozytomen (Grad II). Das Fehlen von Nekrosen (und allenfalls von Gefässproliferaten, siehe unten) unterscheidet das anaplastische Astrozytom vom Glioblastoma multiforme (Grad IV). Allerdings neigen anaplastische Astrozytome zur Entartung in ein höhergradiges (Grad IV) Astrozytom.

Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV)

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist der häufigste Hirntumor im Erwachsenenalter und macht 50–60% aller Astrozytome aus. Mit einem mittleren Überleben von nur wenigen Monaten gehört das GBM zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Histopathologisch findet sich ein zellreicher, anaplastischer Tumor, der aus undifferenzierten, pleomorphen, astrozytären Tumorzellen besteht. Charakteristisch ist ferner eine deutlich erhöhte mitotische Aktivität. Im Gegensatz zum anaplastischen Astrozytom sind glomeruloide Gefässproliferate und/oder girlandenartig angeordnete

Nekrosen das GBM definierende Merkmale. Der Ki67-Proliferationsindex liegt gewöhnlich bei über 20%. Wie aus dem Namen GBM hervorgeht, kann neben den obenerwähnten Hauptmerkmalen das histologische Bild sehr vielfältig (multiform) sein, wobei hier nicht auf all diese Besonderheiten eingegangen werden soll. An Varianten seien lediglich das Riesenzellglioblastom und das Gliosarkom erwähnt. Beide Tumoren werden wie das klassische GBM nach WHO als Grad-IV-Astrozytome eingestuft. Die Entstehung des GBM geschieht entweder primär, *de novo*, oder aber sekundär, d.h. aus vormals besser differenzierten Astrozytomen [1]. Es bestehen Hinweise, wonach primäre und sekundäre GBMs unterschiedliche molekulargenetische Entstehungswege aufweisen könnten [4]. Die Frage, ob es sich dabei tatsächlich um unterschiedliche Tumorentitäten handelt, ist jedoch ungeklärt [2]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung GBM, ob *de novo* oder sekundär entstanden, ist die Prognose derzeit in jedem Fall infaust.

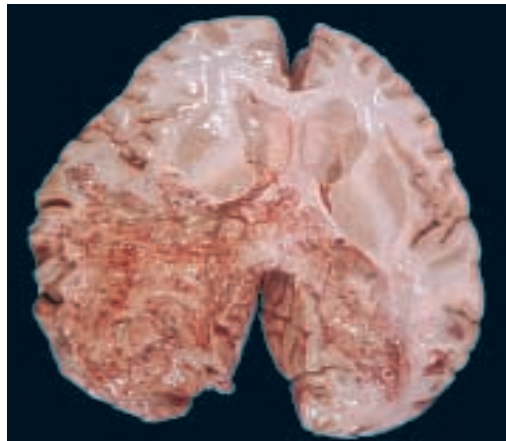
Oligodendrogliom (WHO-Grad II) und anaplastisches Oligodendrogliom (WHO-Grad III)

Histologisch handelt es sich beim niedrig malignen Oligodendrogliom um einen infiltrativ wachsenden, mässig zellreichen Tumor. Hauptmerkmale sind Tumorzellen mit oft wasserklarem Zytoplasma, ein fein verzweigtes Netz pathologischer Kapillaren und Mikroverkalkungen. Im Gegensatz zu niedrig malignen Astrozytomen sprechen das Vorhandensein von oftmals markanten Zellatypien und einzelnen Mitosen nicht gegen die Diagnose Oligodendrogliom Grad II. Der Ki67-Proliferationsindex ist niedrig, in aller Regel unter 5%. Anaplastische Oligodendrogliome werden den Grad-III-Tumoren zugerechnet. Malignitätskriterien, die sowohl fokal als auch diffus auftreten können, schliessen hohe Zellularität, Zell- und Kernatypien, markante mitotische Aktivität und allenfalls Gefässproliferate und Nekrosen mit ein.

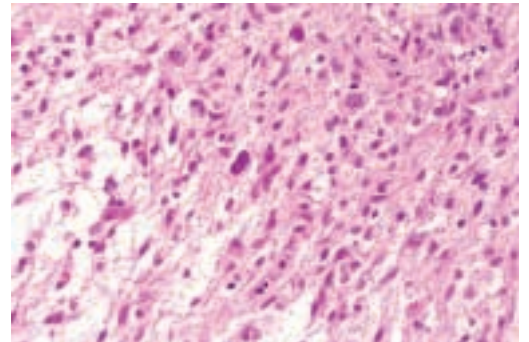
Oligoastrozytom (WHO-Grad II) und anaplastisches Oligoastrozytom (WHO-Grad III)

Unter den Mischgliomen sind Oligoastrozytome die häufigsten Vertreter. Die Diagnose stützt sich dabei auf das gleichzeitige Vorhandensein einer astrozytären und oligodendroglialen Tumorkomponente. Oligoastrozytome können in zwei Formen auftreten. Entweder als bipha-

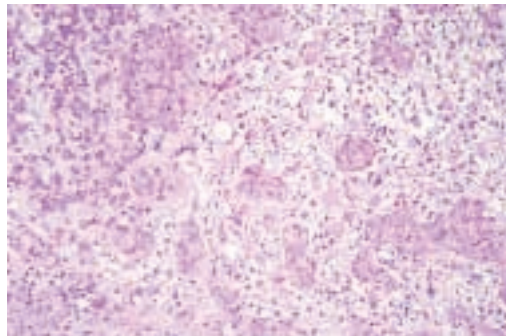
Abbildung 2.



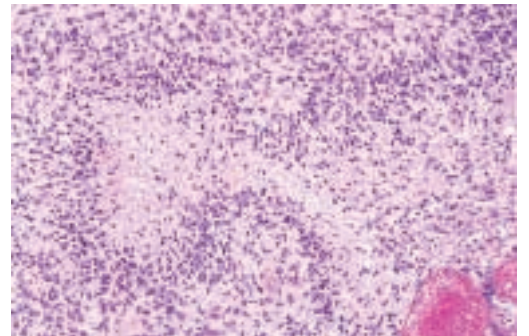
Riesiges Glioblastoma multiforme (WHO-Grad IV) parietookzipital links mit Ausdehnung des Tumors über den hinteren Balken zur Gegenseite (sogenanntes «Schmetterlingsgliom»).



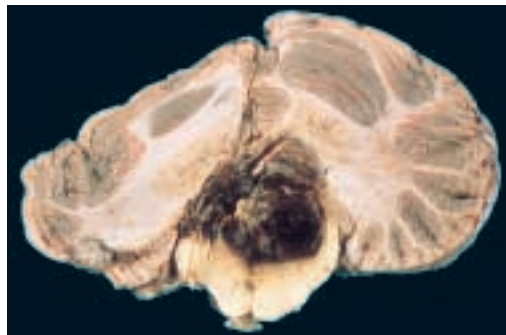
Hohe Zelldichte, Zellatypien und Mitosen, ...



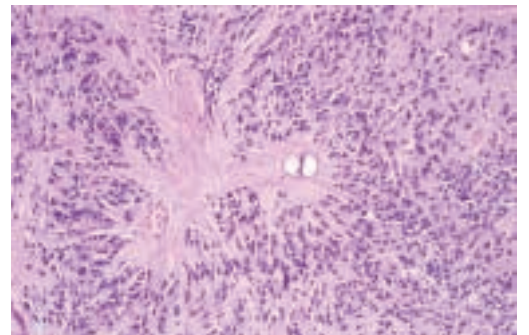
... an Glomerula der Niere erinnernde «glomeruloide» Gefäßproliferate, ...



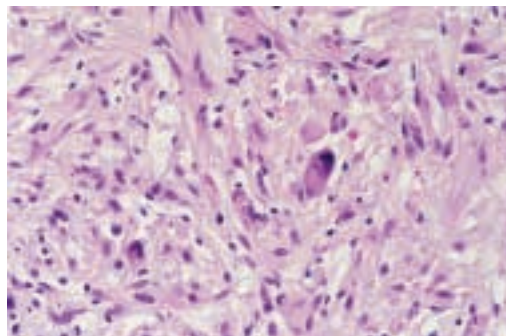
... sowie schlitzenförmige Nekrosen mit randständig palisadenartig angeordneten Tumorzellen sind typische histologische Merkmale des Glioblastoma multiforme.



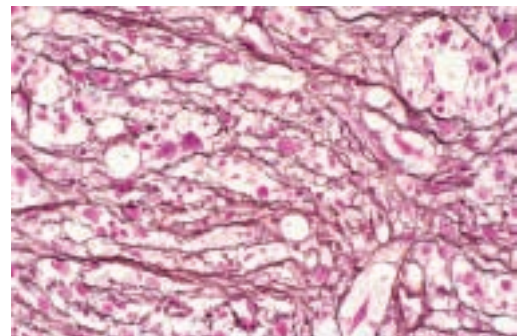
Ependymom (WHO-Grad II) im Bereich des IV. Ventrikels mit ausgedehnten Einblutungen.



Perivaskuläre «Pseudorosetten» kennzeichnen das Ependymom.



Deutliche Zellatypien in einem pleomorphen Xanthoastrozytom (WHO-Grad II) gelten nicht als Zeichen der Anaplasie.



Das dichte retikuläre Netzwerk unterscheidet unter anderem das pleomorphe Xanthoastrozytom vom Glioblastoma multiforme.

sischer Typ, in dem sich die beiden Tumorkomponenten relativ getrennt voneinander finden, oder aber als diffuser Typ, in dem die astrozytäre und oligodendrogliale Komponenten durchmischt erscheinen. In der Diagnostik solcher Mischgliome kommt der Anwendung immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen eine oftmals entscheidende Bedeutung zu, insbesondere dem sauren Gliafaserprotein, welches ein charakteristischer Bestandteil des Zytoskeletts von Astrozyten ist. Die Frage, wie ausgeprägt die einzelnen Tumorkomponenten für die Diagnose eines Oligoastrozytoms sein müssen, ist nicht geklärt. In der Routinediagnostik wird in der Regel ein Anteil von rund 20% für die mindervertretene Zellkomponente gefordert. Anaplastische Veränderungen können in beiden Anteilen beobachtet werden. Diese umfassen erhöhte Zelldichte mit ausgeprägten Zell- und Kernatypien, erhöhte mitotische Aktivität, Gefässproliferate und/oder Nekrosen. Fliessende Übergänge in ein sekundäres GBM werden beobachtet. Das typische Ansprechen auf Chemotherapie nicht nur von «reinen» Oligodendrogliomen sondern auch von Oligoastrozytomen macht es erforderlich, dass in Tumorbiopsaten ein allfällig vorhandener oligodendroglialer Anteil sorgfältig gesucht werden muss.

Ependymom (WHO-Grad II) und anaplastisches Ependymom (WHO-Grad III)

Ependymome treten zwar bevorzugt im Kindes- und Jugendalter auf, werden aber durchaus auch im Erwachsenenalter beobachtet [1]. Es handelt sich dabei um meist recht gut abgrenzbare Tumoren, welche histologisch mässig zellreich erscheinen und relativ monomorphe Zellen erkennen lassen. Schlüsselbefunde sind sogenannte ependymale Rosetten und perivaskulär angeordnete Pseudorosetten. Einzelne Mitosen und Nekroseherde sind mit der Diagnose eines niedrig malignen Ependymoms (Grad II) durchaus vereinbar. Ferner finden sich oftmals regressive Veränderungen in Form myxoider Degeneration, tumoraler Einblutungen und Verkalkungen. Unter den Subformen sei lediglich die Variante des myxopapillären Ependymoms erwähnt. Diese prognostisch sehr günstigen Tumoren werden nach WHO als Grad I eingestuft, treten meist im mittleren Erwachsenenalter auf und sind bevorzugt im Bereich des Conus medullaris und der Cauda equina lokalisiert. Das myxopapilläre Ependymom gilt denn auch als der häufigste intramedulläre Tumor [1]. Ähnlich den übrigen angeführten Gliomen sind anaplastische Ependymome durch hohe Zellularität, mitotische

Aktivität, Gefässproliferation und ausgedehnte Nekroseherde charakterisiert.

Besonderheiten

Die neuropathologische Gliomdiagnostik kann aus vielerlei Gründen mit Schwierigkeiten behaftet sein. Erwähnt seien beispielsweise die Beurteilung kleiner stereotaktisch gewonnener, allenfalls nicht repräsentativer Tumorgewebsproben oder die Diagnostik und das Grading von Mischgliomen. So kann insbesondere die Abgrenzung eines anaplastischen Oligoastrozytoms (Grad III, mit Ansprechen auf Chemotherapie) von einem Glioblastoma multiforme (Grad IV mit sehr ungünstiger Prognose) äusserst schwierig sein.

Es sei hier auf zwei Tumorentitäten hingewiesen, welche als gutartig, respektive niedrig maligne eingestuft werden, die aber aufgrund ihrer besonderen histologischen Merkmale fälschlicherweise zur Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms oder gar eines Glioblastoma multiforme führen können. Es handelt sich dabei um das pilozytische Astrozytom und um das pleomorphe Xanthoastrozytom (PXA). Pilozytische Astrozytome sind gutartige Gliome vorwiegend des Kindes- und jungen Erwachsenenalters, die aufgrund ihrer besonders günstigen Prognose nach WHO als Grad-I-Tumoren eingestuft werden. Pilozytische Astrozytome können durchaus einzelne Mitosen, teils ausgeprägte Zellatypien, glomeruloide Gefässproliferate und gar Insudationsnekrosen aufweisen. Diese Veränderungen, auf dem Boden eines sonst «klassischen» pilozytischen Astrozytoms, dürfen nicht zur Diagnose eines anaplastischen Tumors verleiten. Neben pilozytischen Astrozytomen kann auch das PXA irrtümlicherweise als hoch malignes Gliom fehlgedeutet werden. Dieses niedrig maligne Gliom (Grad II) tritt vorwiegend im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auf, doch werden mittlerweile zunehmend Fälle in höheren Altersgruppen beschrieben [5]. Histologisch imponieren dabei äusserst pleomorph anmutende gliale Tumorzellen, wobei oftmals bizarr aussehende mehrkernige Riesenzellen anzutreffen sind. Xanthomatöse Zellen, ein dichtes interzelluläres Retikulingerüst und herdförmige Lymphozyteninfiltrate sind weitere Merkmale des PXA. Die ausgeprägten Zell- und Kernatypien dürfen nicht als Anaplasiezeichen gewertet werden und zur Einstufung eines Glioms hoher Malignität führen. Im Zweifelsfall kann der Ki67-Proliferationsindex hilfreich sein; PXA weisen in der Regel eine Proliferationsrate von unter 1% auf.

Quintessenz

- Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren im Erwachsenenalter.
- Im interdisziplinären Management von Hirntumorpatienten kommt der neuropathologischen Diagnostik in bezug auf Verlauf, Prognose und therapeutischen Massnahmen eine entscheidende Bedeutung zu.
- Die Klassierung der Gliome einerseits und das korrekte Tumorgrading andererseits ist oftmals sehr anspruchsvoll. Die Hirntumordiagnostik sollte deshalb zwingend durch den Spezialisten, d.h. durch einen Neuropathologen erfolgen.

Derzeit ist offen, ob PXA zu höhergradigen Tumoren entarten können. Tumoren mit erhöhter Mitose- und Proliferationsrate und/oder Nekrosen werden derzeit als PXA mit Zeichen der Anaplasie angesprochen, nach WHO jedoch nicht als Grad-III-Gliome eingestuft [1].

Weiterführende Literatur [6].

Literatur

- 1 Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours of the nervous system. Lyon: IARC/WHO; 2000.
- 2 Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes and Dev* 2001;15:1311–33.
- 3 Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab Invest* 1997;76:277–84.
- 4 Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastoma: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology* 1999;1:44–51.
- 5 Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma. What do we really know about it? *Cancer* 1999;85:2033–45.
- 6 Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM. Russel and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. 6th ed. London: Arnold; 1998.