

Tumoren in der Neuropathologie

Peter Kuzman

Facharzt für Neuropathologie

Department für Diagnostik

Paul-Flechsig-Institut für Neuropathologie

<https://radiopaedia.org/cases/embryonal-tumour-with-multilayered-rosettes-etmr-3>



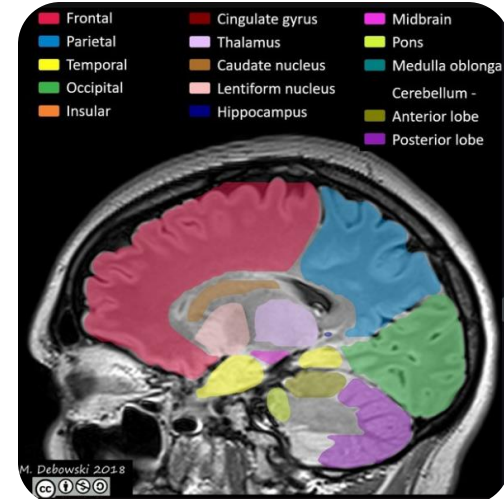
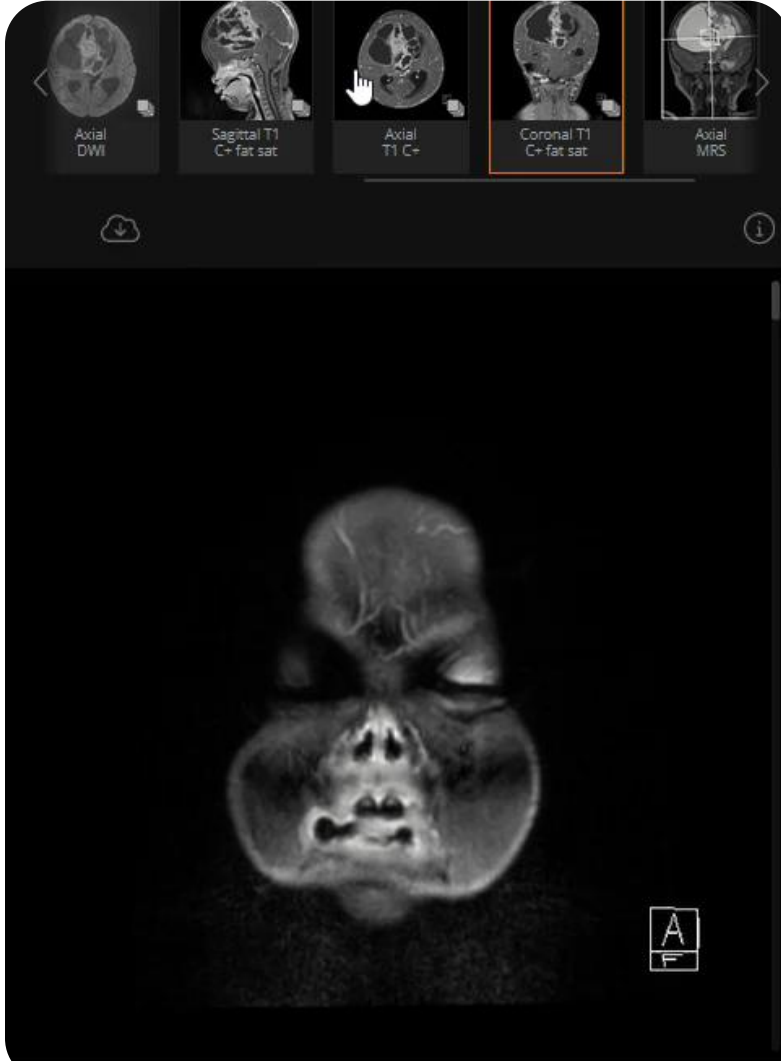
Vorlesungsplan WiSe 2024/2025

Zeit: 08:00 – 09:30 Uhr

Ort: Hörsaal Operatives Zentrum

Termin	Thema
10.12.	Allgemeine mikroskopische Neuropathologie, Hirndruck/ Ödem
11.12.	Entzündungen
12.12.	Blutungen und Ischämie
16.12.	Tumoren in der Neuropathologie
17.12.	Einführung molekulare Marker
18.12.	Degenerative Erkrankungen
19.12.	Klausur

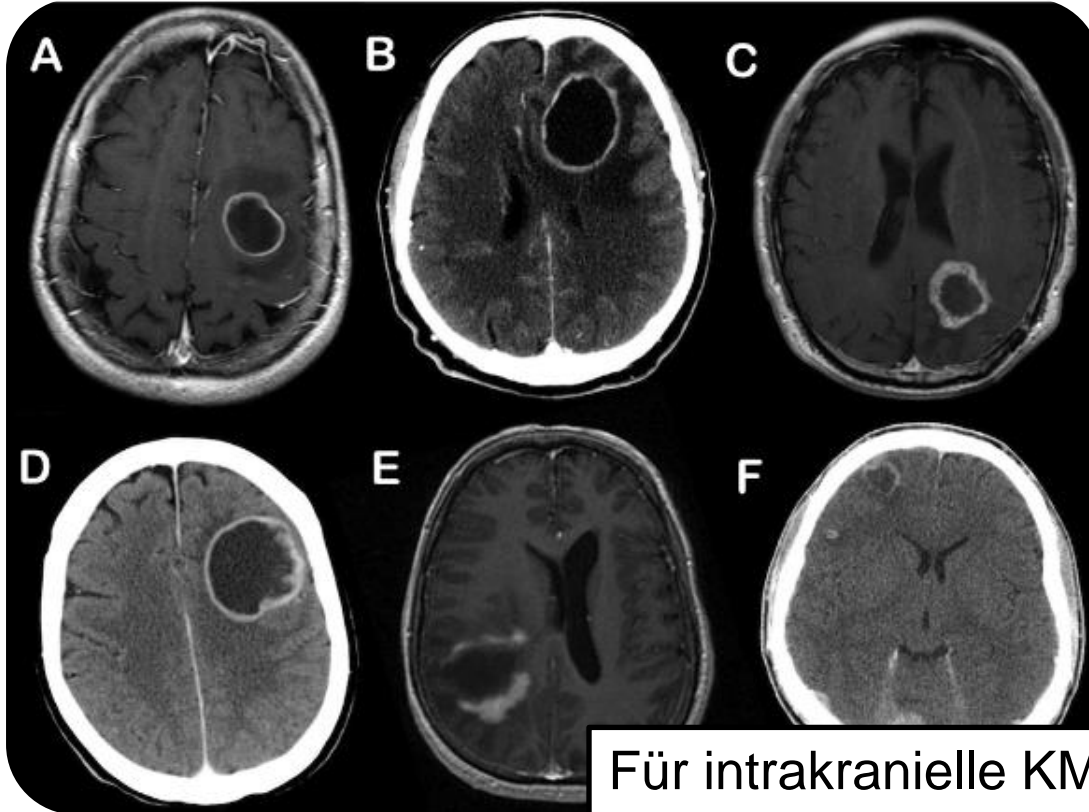
Klinische Symptomatik



z.B. Kopfschmerz/Übelkeit,
epileptischer Anfall,
fokal neurologische Defizite
-abhängig von Lage

Sensory Homunculus - Homunkulus - Wikipedia
Brain lobes - annotated MRI | Radiology Case | Radiopaedia.org
https://img.freepik.com/free-vector/hand-drawn-flat-design-epilepsy-illustration_23-2149297500.jpg
Jones J, Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). Case study. Radiopaedia.org (Accessed on 13 Dec 2024) <https://doi.org/10.53347/rid-32198>
https://www.researchgate.net/figure/Infant-with-huge-hydrocephalus-and-sunset-sign-in-both-eyes_fig1_315794002

MAGICAL DR



Metastase
Abszess
Gliom
Infarkt
Contusion
AIDS
Lymphom

Demyelinisierend
Radiatio



Für intrakranielle KM-affine Raumforderungen gibt es verschiedenste Differentialdiagnosen → für adäquate Therapie → feingewebliche Sicherung

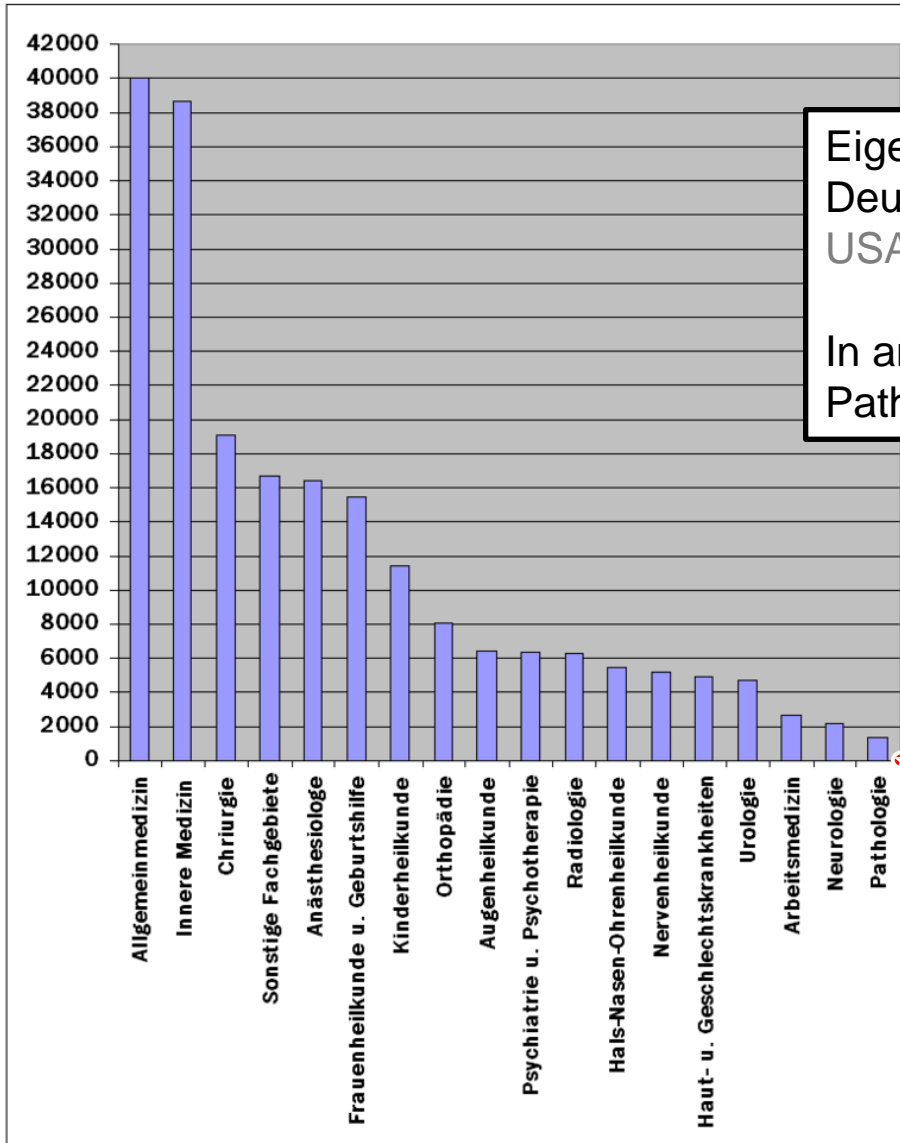
<https://radiopaedia.org/blog/magic-dr>

<https://www.bastelfritze.de/de/encaustic-stempel-zauberer-70-x-50-mm.html>

Brain Tumor Rhapsody; Musik: Queen, Text: Arie Perry

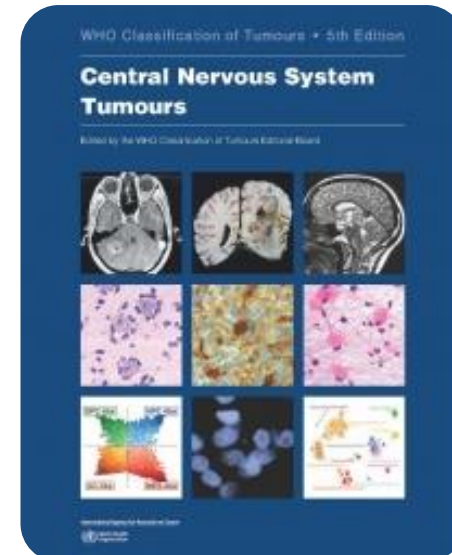
<https://www.youtube.com/watch?v=FfP4HTuu6Vs&t=1s>

Ärztinnen und Ärzte mit Fachgebiet in Deutschland 2004

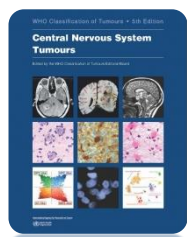


Eigenständiger Facharzt in wenigen Ländern:
 Deutschland, Schweiz, Österreich, GB,
 USA, Kanada, Niederlande

In anderen Ländern Unterdisziplin der
 Pathologie oder Neurologie



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f6/FachaerzteDeutschland.png/800px-FachaerzteDeutschland.png>
 IARC Publications Website - Central Nervous System Tumours



Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

Von hirneigenen Zellpopulationen ausgehend, z.B.

Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions

2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours

3. Choroid plexus tumours

4. Embryonal tumours

5. Pineal tumours

6. Cranial and paraspinal nerve tumours

7. Meningioma

8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS

9. Melanocytic tumours

10. Haematolymphoid tumours involving the CNS

11. Germ cell tumours

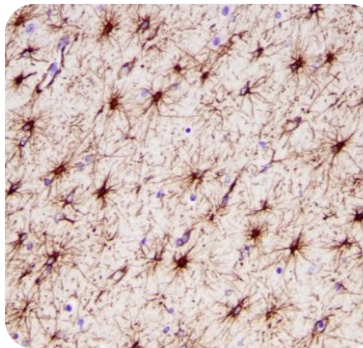
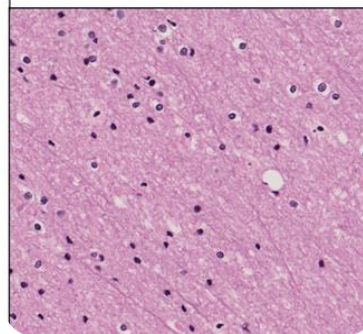
12. Tumours of the sellar region

13. Metastases to the CNS

14. Genetic tumour syndromes involving the CNS

Astrozyten

Normal white matter showing small, bland astrocytes

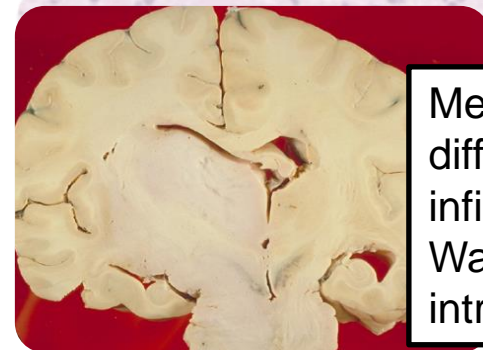
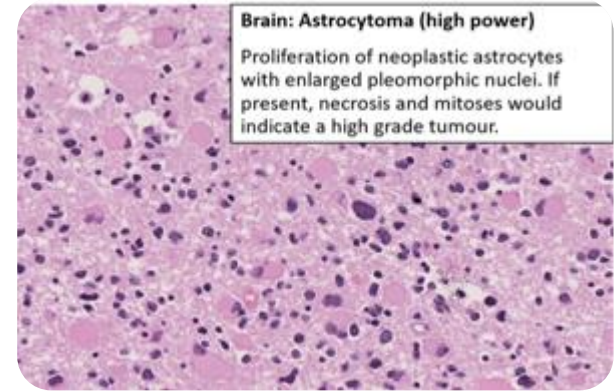


→

Astrozytom

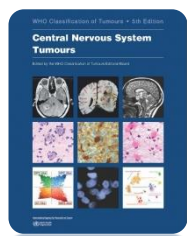
Brain: Astrocytoma (high power)

Proliferation of neoplastic astrocytes with enlarged pleomorphic nuclei. If present, necrosis and mitoses would indicate a high grade tumour.



Meist diffuses infiltratives Wachstum, intraaxial

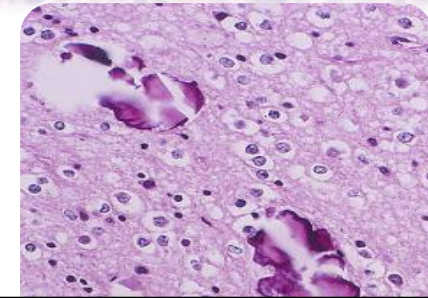
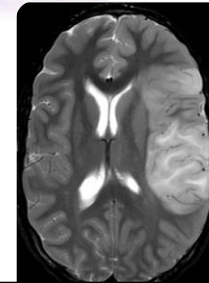
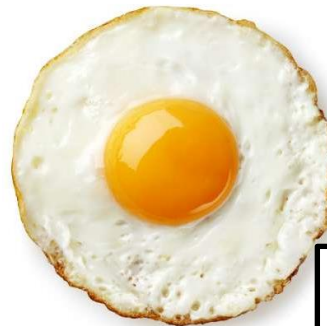
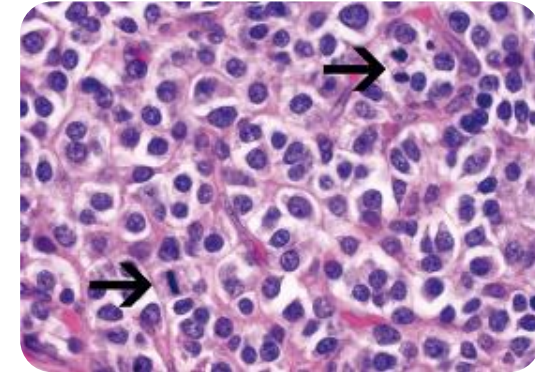
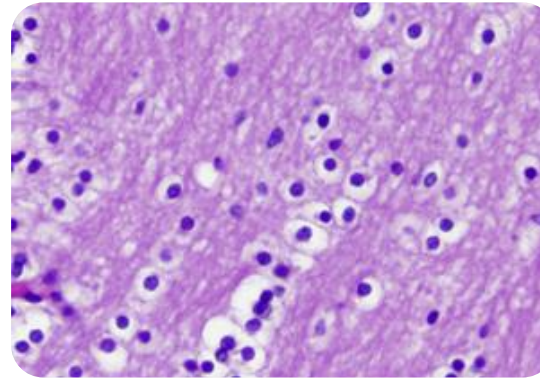
<https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/virtual-pathology-museum/03740-2/>
<https://neuropathology-web.org/chapter1/chapter1bAstrocytes.html>
<https://neuropathology-web.org/chapter7/chapter7cOthergliomas.html>



Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

Von hirneigenen Zellpopulationen ausgehend, z.B.

Oligodendrozyten → Oligodendrogliom



Oligodendrogliome sind definitionsgemäß IDH-mutiert und 1p/19q co-deletiert, diffus infiltrierend und gelegentlich verkalkt

Jeremy H. Rees Oligodendrogliomas. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7516-1.00007-4>
<https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/virtual-pathology-museum/03740-2/>
<https://neuropathology-web.org/chapter1/chapter1cOligodendroglia.html>
<https://neuropathology-web.org/chapter7/images/7/7-gcmr.jpg>
<https://lebensmittel-warenkunde.de/lebensmittel/milchprodukte-eier/eier/spiegelei.html>

<https://www.google.de/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fneuropathology.or.jp%2FcorepicturesEN%2F17%2Fc08%2F10.html&psig=AOvVaw0qm9cUlnC150fzQUeHPrR&ust=1734384815286000&source=images&cd=vr&e&opi=89978449&ved=0CBQQjRqFwoTCMC77oLdpoqDFQAAAAA&AAAAAE>

Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions

2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours

3. Choroid plexus tumours

4. Embryonal tumours

5. Pineal tumours

6. Cranial and paraspinal nerve tumours

7. Meningioma

8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS

9. Melanocytic tumours

10. Haematolymphoid tumours involving the CNS

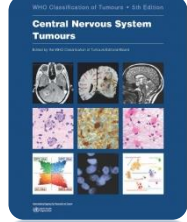
11. Germ cell tumours

12. Tumours of the sellar region

13. Metastases to the CNS

14. Genetic tumour syndromes involving the CNS

Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?



Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions

2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours

3. Choroid plexus tumours

4. Embryonal tumours

5. Pineal tumours

6. Cranial and paraspinal nerve tumours

7. Meningioma

8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS

9. Melanocytic tumours

10. Haematolymphoid tumours involving the CNS

11. Germ cell tumours

12. Tumours of the sellar region

13. Metastases to the CNS

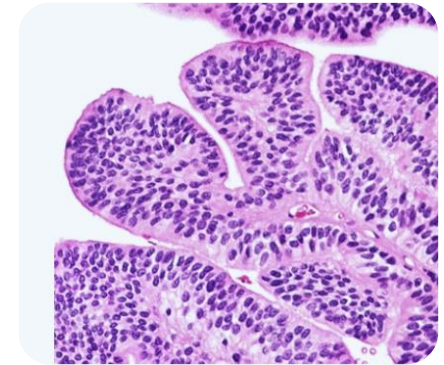
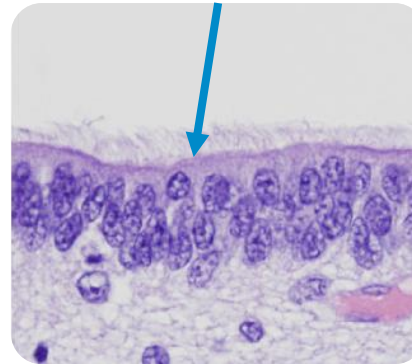
14. Genetic tumour syndromes involving the CNS

Von hirneigenen Zellpopulationen ausgehend, z.B.

Ependym

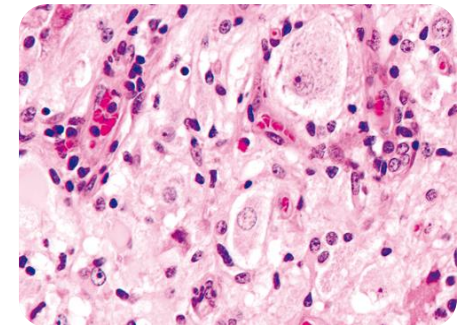
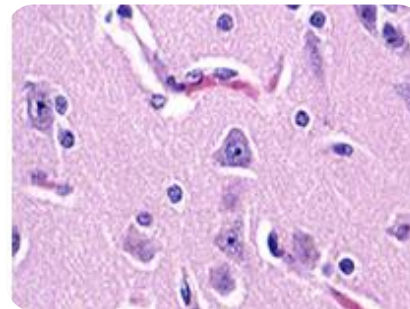


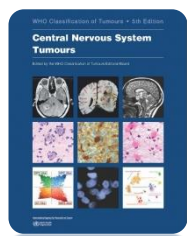
Ependymome



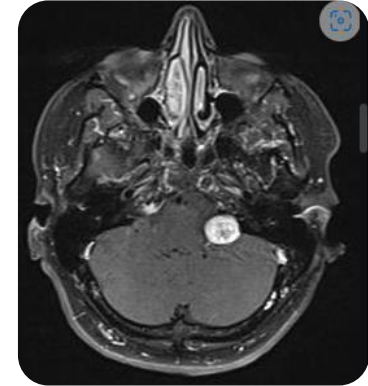
Neurone und Glia →

Gangliogliom





Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?



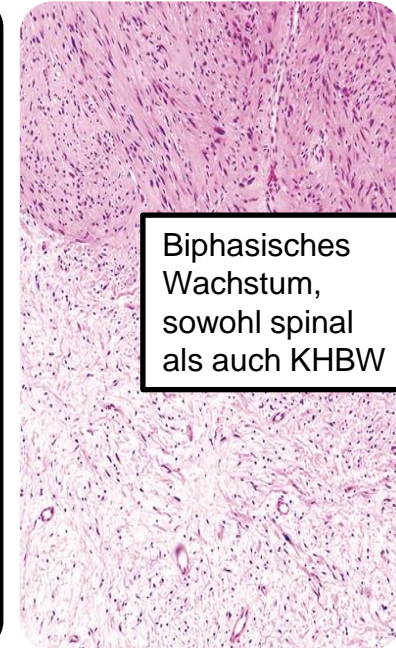
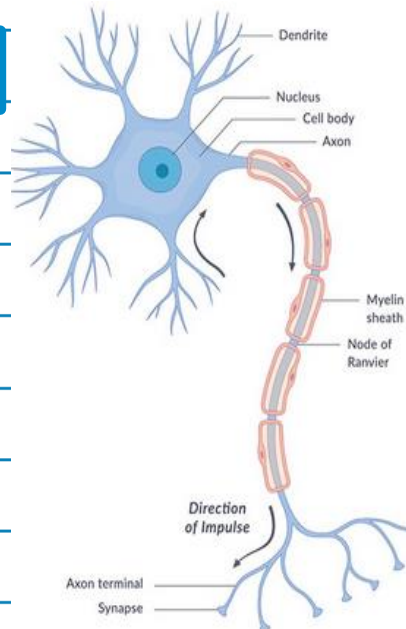
Von Zellen peripherer Nerven ausgehend, z.B.

Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions
2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours
3. Choroid plexus tumours
4. Embryonal tumours
5. Pineal tumours
6. Cranial and paraspinous nerve tumours
7. Meningioma
8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS
9. Melanocytic tumours
10. Haematolymphoid tumours involving the CNS
11. Germ cell tumours
12. Tumours of the sellar region
13. Metastases to the CNS
14. Genetic tumour syndromes involving the CNS

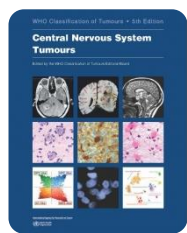
Schwannzelle →

Schwannom



Biphasisches Wachstum, sowohl spinal als auch KHBW

<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/neuro/conditioninfo/parts>
Diagnostic Neuropathology, Kleinschmidt-DeMasters, Pekmezci, Rodrigues Tihan
<https://doi.org/10.53347/rID-46026>

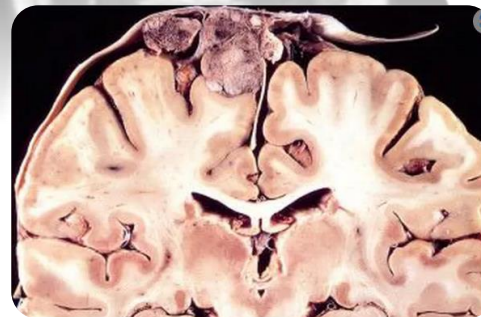
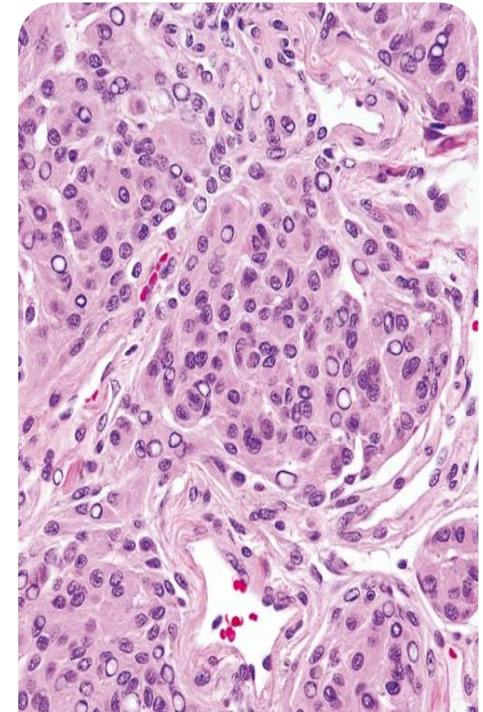
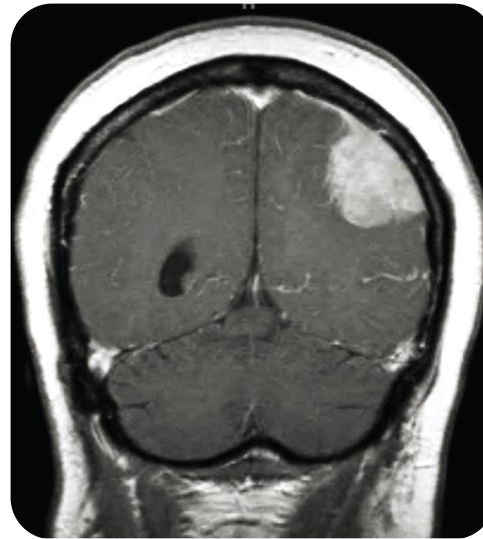


Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

Von den Hirnhäuten ausgehend

Central Nervous System Tumours (5th ed.)

- 1. Forewords and Introductions
- 2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours
- 3. Choroid plexus tumours
- 4. Embryonal tumours
- 5. Pineal tumours
- 6. Cranial and paraspinal nerve tumours
- 7. Meningioma**
- 8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS
- 9. Melanocytic tumours
- 10. Haematolymphoid tumours involving the CNS
- 11. Germ cell tumours
- 12. Tumours of the sellar region
- 13. Metastases to the CNS
- 14. Genetic tumour syndromes involving the CNS



15 Subtypen, meist gutartig,
häufig mit Wirbel und
Verkalkung, bildgebend wie
„Schneeball“ an Dura, extraaxial

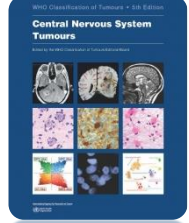
Arachnoidale Deckzellen

→ **Meningeom**

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/91>

[Meningioma - MEDizzy](#)

Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

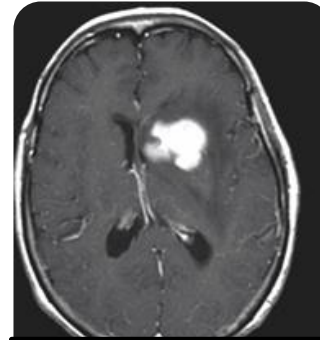


Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions
2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours
3. Choroid plexus tumours
4. Embryonal tumours
5. Pineal tumours
6. Cranial and paraspinal nerve tumours
7. Meningioma
8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS
9. Melanocytic tumours
10. Haematolymphoid tumours involving the CNS
11. Germ cell tumours
12. Tumours of the sellar region
13. Metastases to the CNS
14. Genetic tumour syndromes involving the CNS

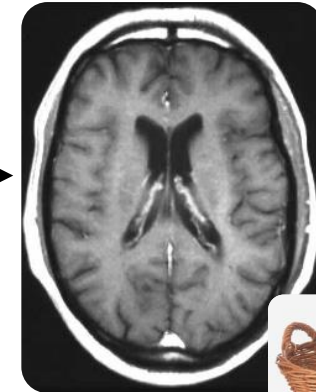
Die Welt der Lymphome

„Vanishing lymphoma“

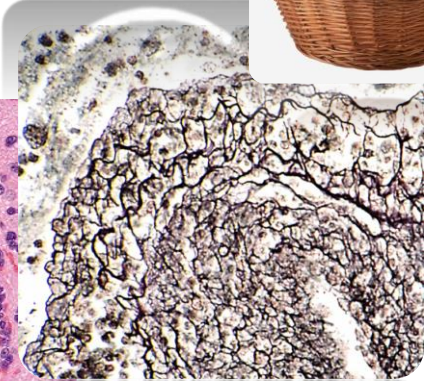
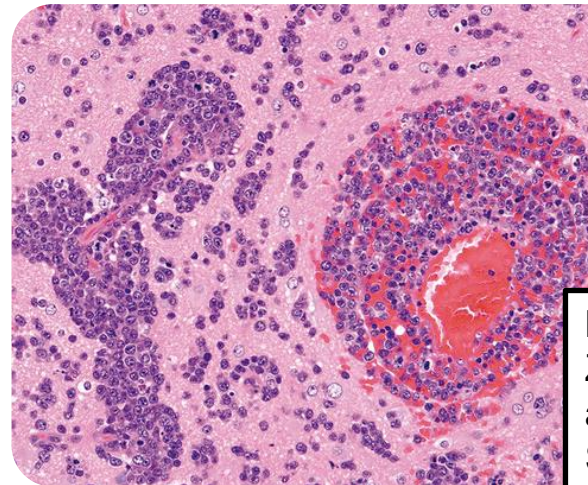


Steroidgabe

10 Tage

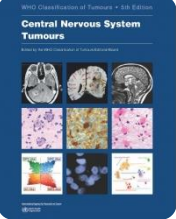


T1-KM häufig homogene flächige KM-Aufnahme



Meist diffus großzellige B-Zelllymphome (DLBCL), CD20+, angiozentrisches Wachstum und Steroid- sensibel

<https://www.snoozeproject.de/traumdeutung-streit/>
MRI-Library: Normalbefund (mix.de)
https://www.etivera.de/weidenkorb-geflochten-rund-3039.html?gclid=EALalQobChMI3Nzd9S-_wIVFibCh0ZUWDEAQYBSABEglx6vD_BwE

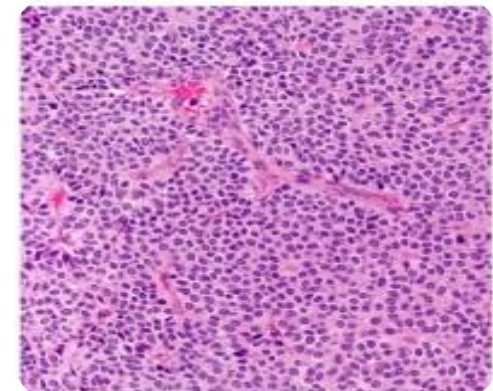
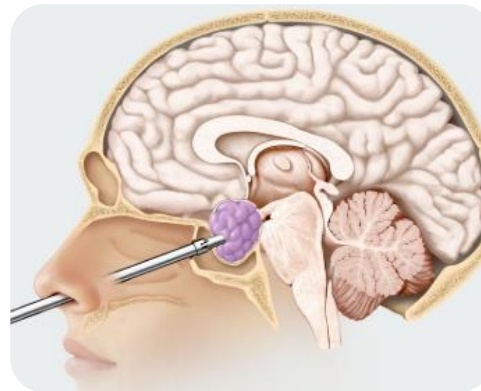
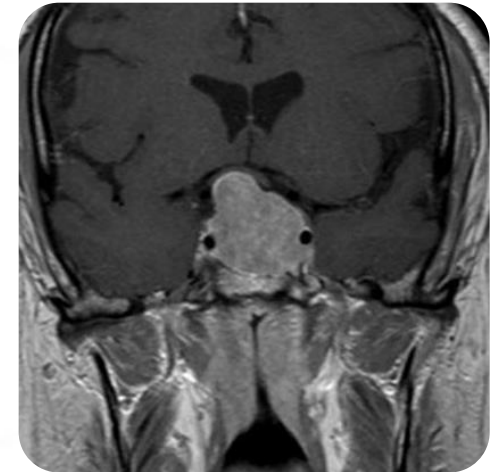


Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

Von der Adenohypophyse ausgehend

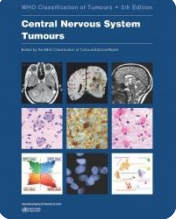
Central Nervous System Tumours (5th ed.)

1. Forewords and Introductions
2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours
3. Choroid plexus tumours
4. Embryonal tumours
5. Pineal tumours
6. Cranial and paraspinal nerve tumours
7. Meningioma
8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS
9. Melanocytic tumours
10. Haematolymphoid tumours involving the CNS
11. Germ cell tumours
- 12. Tumours of the sellar region**
13. Metastases to the CNS
14. Genetic tumour syndromes involving the CNS



Hormonproduzierende Zellen Hypophyse → **PitNET/Hypophysenadenom**

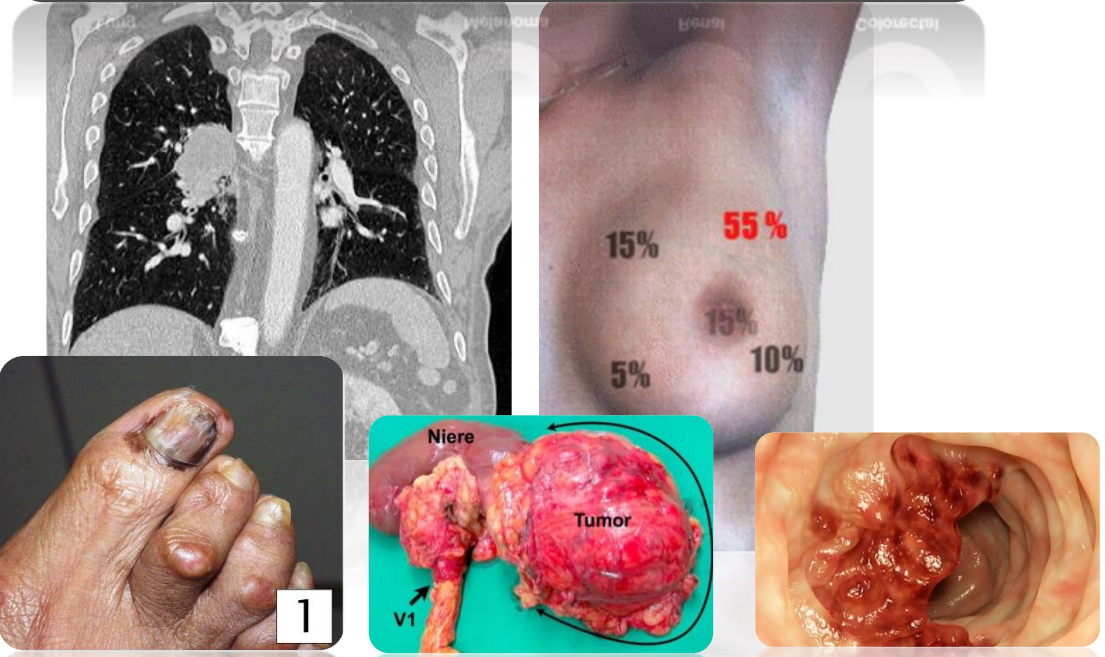
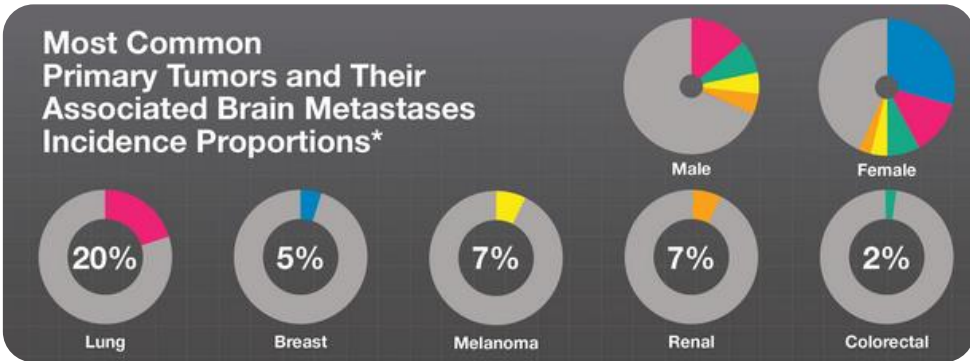
<https://neurochirurgie.insel.ch/erkrankungen-spezialgebiete/hirntumoren/hypophysenadenom>
<https://de.wikipedia.org/wiki/Chiasma-Syndrom#/media/Datei:Bitempvf.png>
<https://radiopaedia.org/articles/pituitary-macroadenoma-1>



Was gibt es für Hirntumore und woher kommen Sie?

Central Nervous System Tumours (5th ed.)

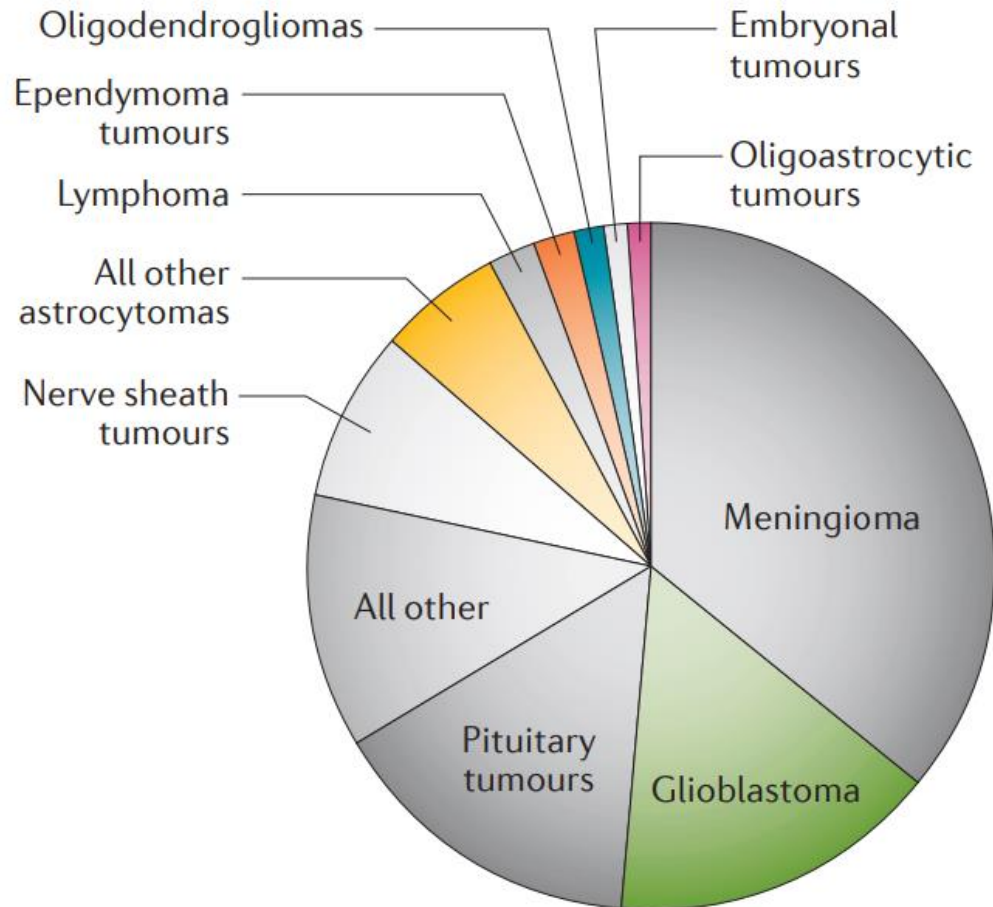
- 1. Forewords and Introductions
- 2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours
- 3. Choroid plexus tumours
- 4. Embryonal tumours
- 5. Pineal tumours
- 6. Cranial and paraspinal nerve tumours
- 7. Meningioma
- 8. Mesenchymal, non-meningothelial tumours involving the CNS
- 9. Melanocytic tumours
- 10. Haematolymphoid tumours involving the CNS
- 11. Germ cell tumours
- 12. Tumours of the sellar region
- 13. Metastases to the CNS
- 14. Genetic tumour syndromes involving the CNS



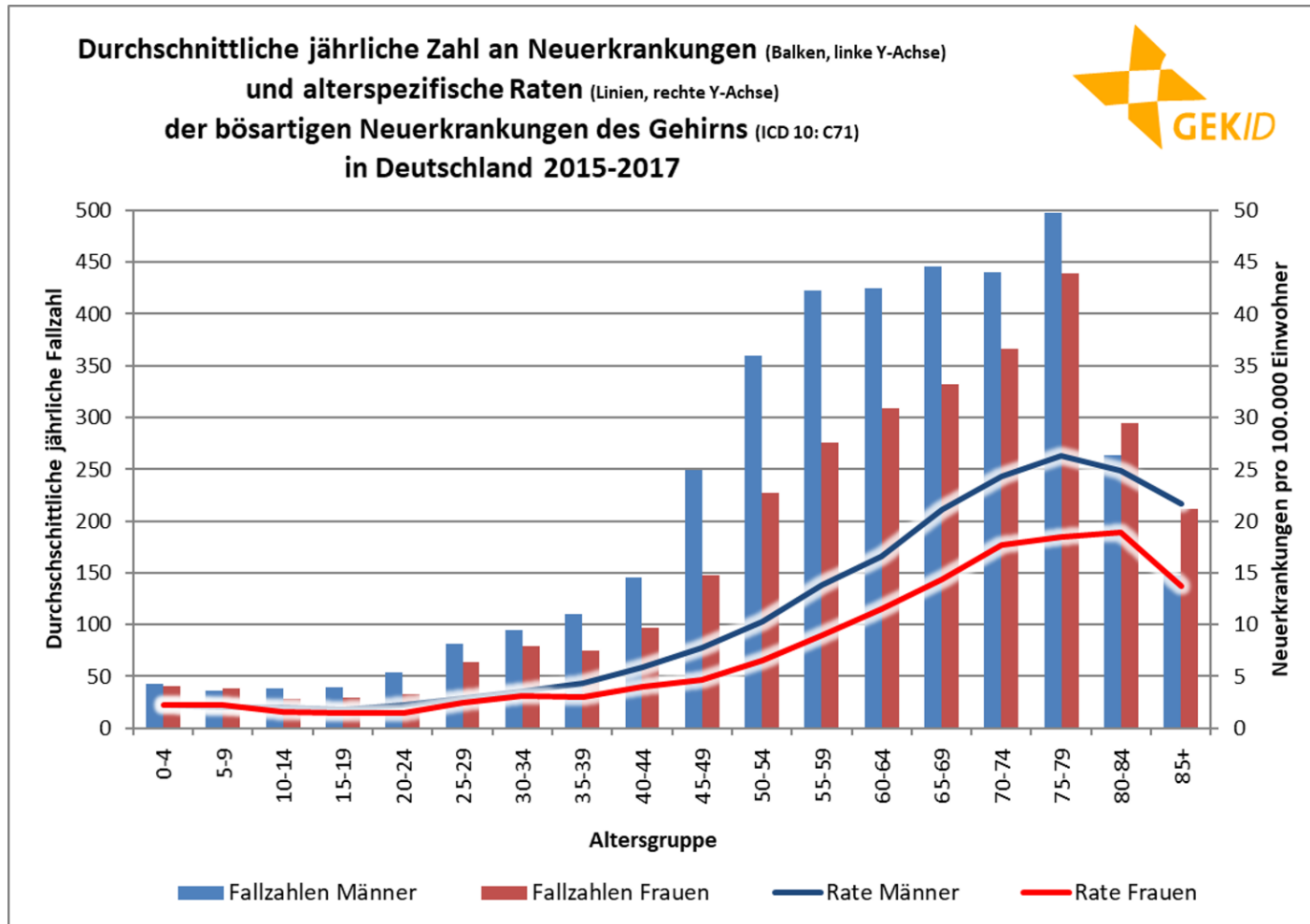
Metastasen können aus unterschiedlichsten Organen stammen

https://www.brainlab.org/wp-content/uploads/2017/08/BrainlabOrg_Illustrations_BDR_21JUL16-37.jpg

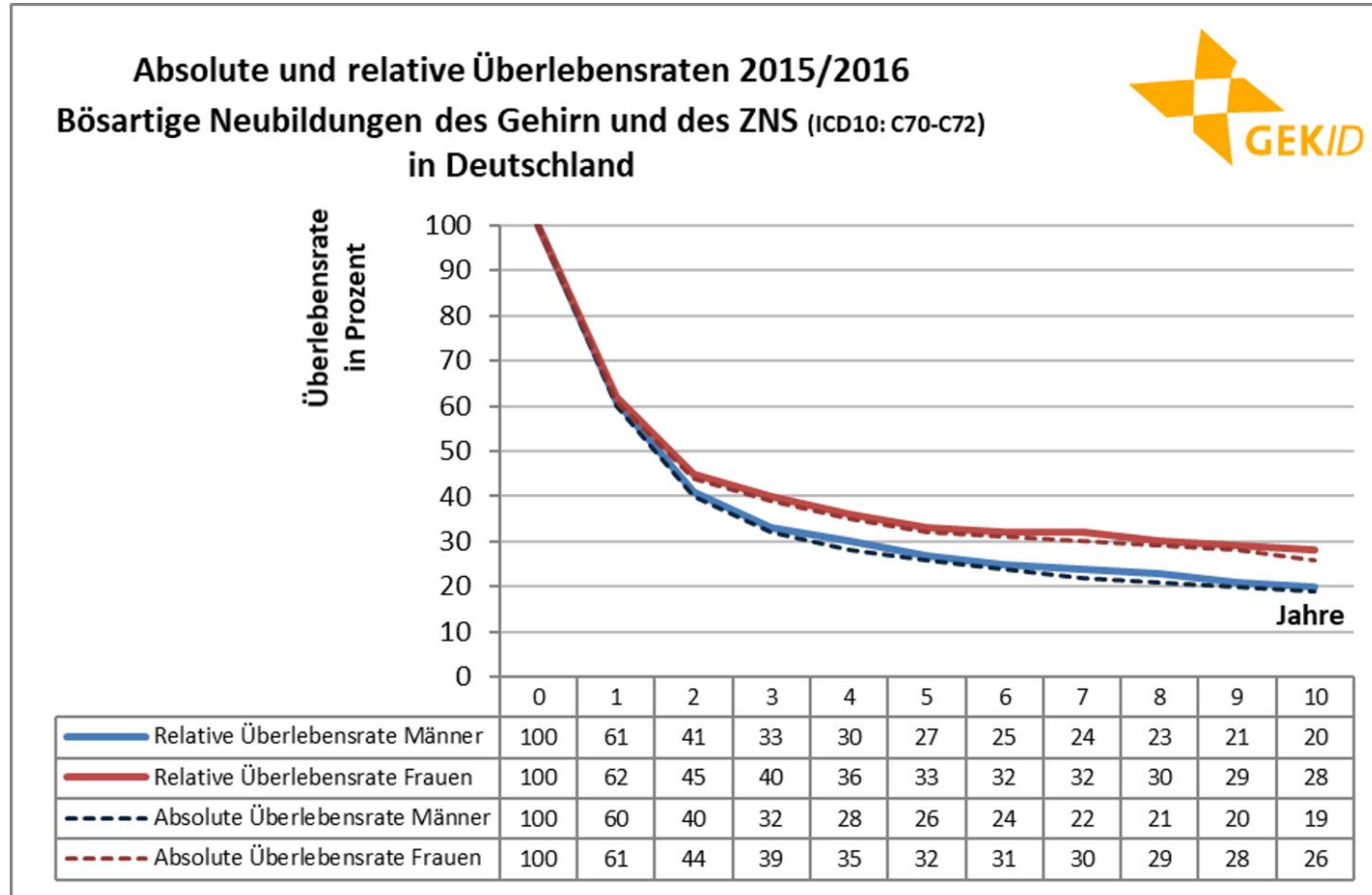
Relative Häufigkeit der hirneigenen Neoplasien



Weller, M., Wick, W., Aldape, K. *et al.* Glioma. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15017 (2015).
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.17>



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>

WHO-Klassifikation: Gradierung der Tumoren anhand mittlerer Überlebenszeit

WHO-Grad	WHO 1	WHO 2	WHO 3	WHO 4
Dignität	benigne	Intermediär bis maligne		maligne
Mittlere postoperative Überlebenszeit	> 5 Jahre	3-5 Jahre	1-3 Jahre	<1 Jahr

<i>Tumor-Familie</i>	<i>Tumor-Entität</i>	1	2	3	4
Astrozytäre Tumore	Pilozytisches Astrozytom	x			
	Astrozytom		x	x	x
	Glioblastom				x
Oligodendrogliale Tumore	Oligodendrogliom		x	x	
Ependymale Tumore	Ependymom		x	x	

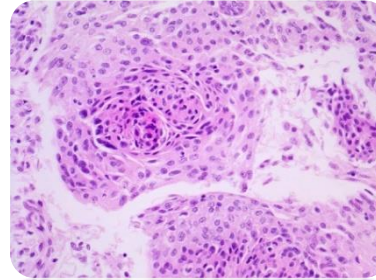
Neuropathologische Probenaufarbeitung und Tumorcharakterisierung 2024



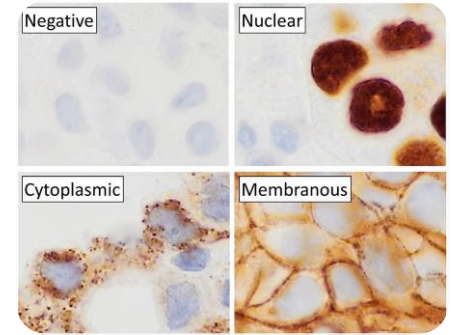
Klinisch-/Bildgebend



Makroskopisch



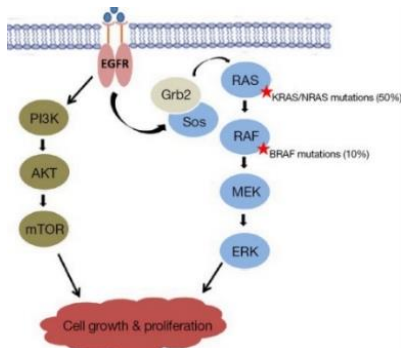
Histomorphologisch



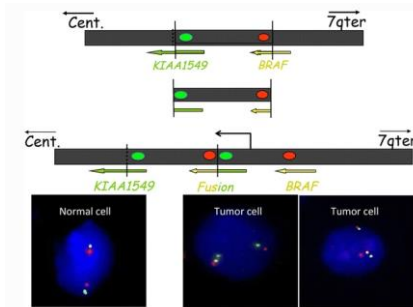
Immunhistochemisch

Tumorcharakterisierung

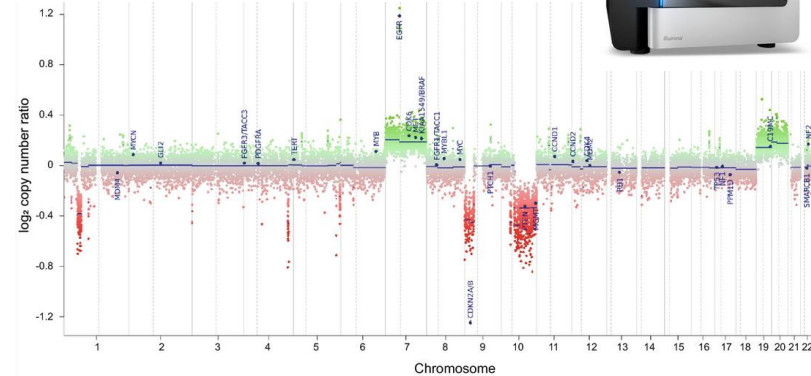
Molekular



Mutationsanalysen auf DNA-Ebene
z.B. Pyrosequenzierung,
Next generation sequencing (NGS)



Fusionsanalysen,
z.B. mittels CISH, FISH,
PCR, NGS



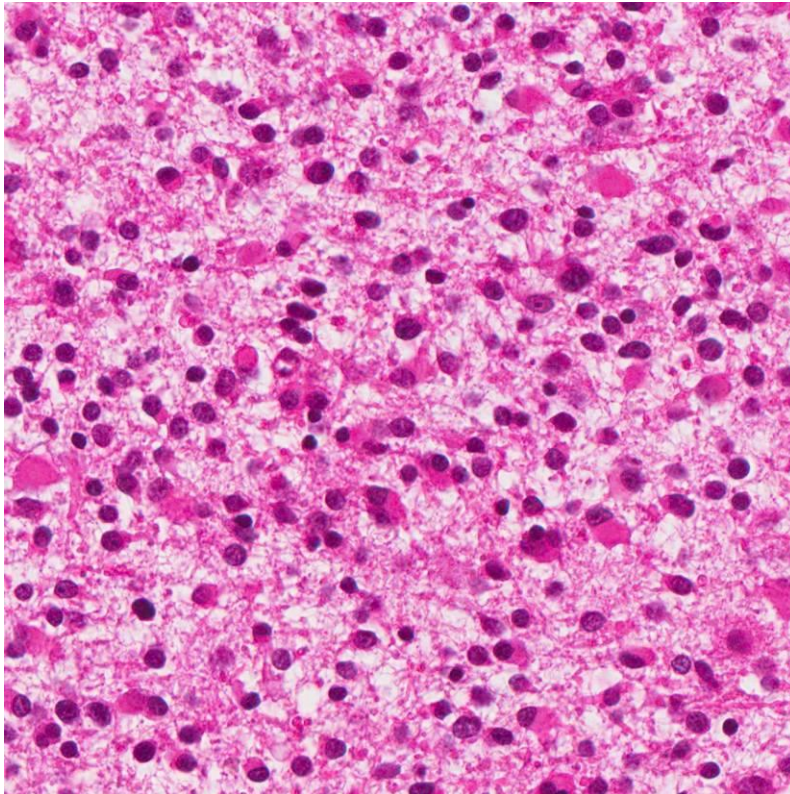
Methylierungsanalyse und Chromosmale Alterationen
z.B. mittels EPIC 935k-Analyse



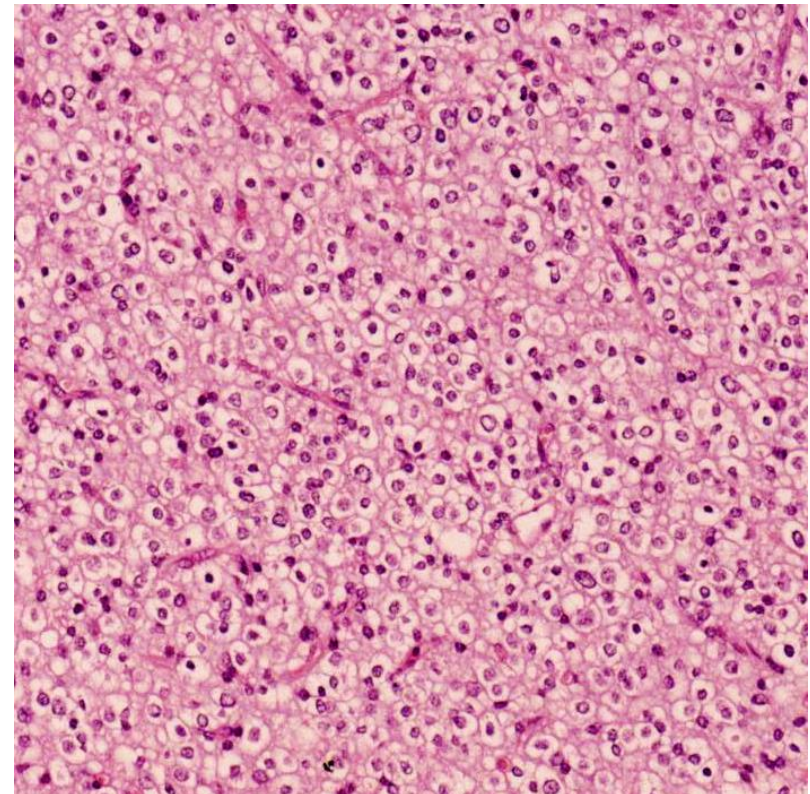
https://radiopaedia.org/cases/8945/studies/9726?lang=us&referrer=%2Farticles%2Fglioblastoma-nos%3Fimg%3Dus%23image_list_item_367801
<https://webpath.med.utah.edu/CNSHTML/CNS333.html>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1879-y/figures/1>

Morphologie

Gliale Tumor



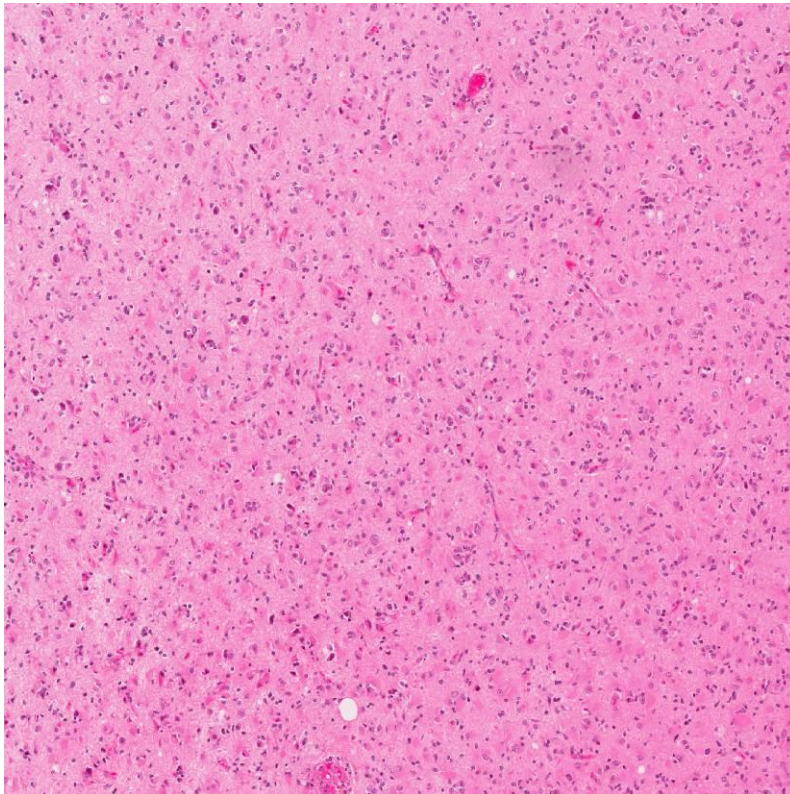
Astrozytom



Oligodendrogliom

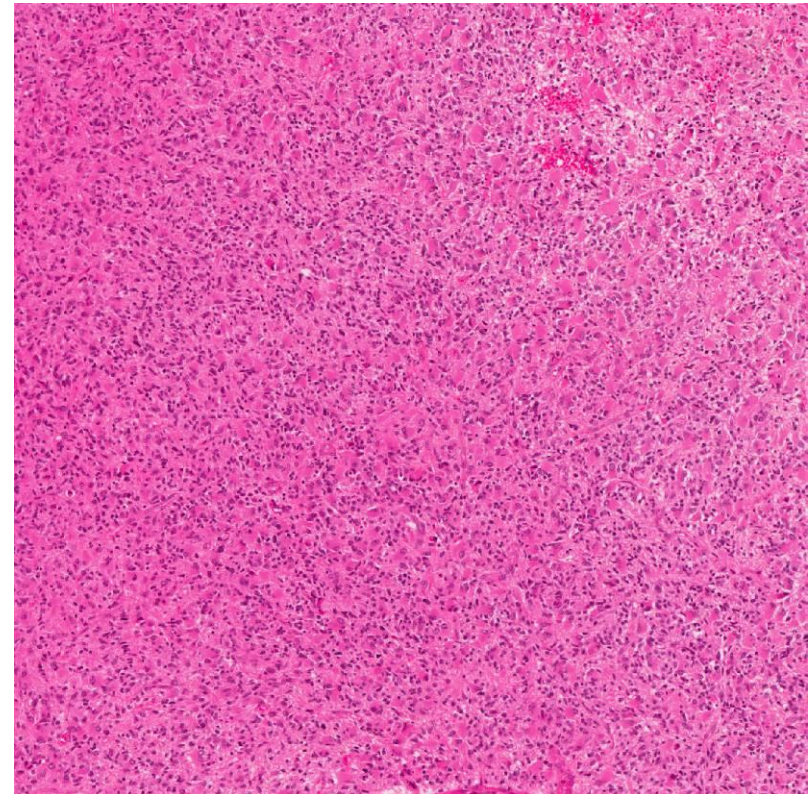
Zelldichte

WHO 1 - 2



niedrig

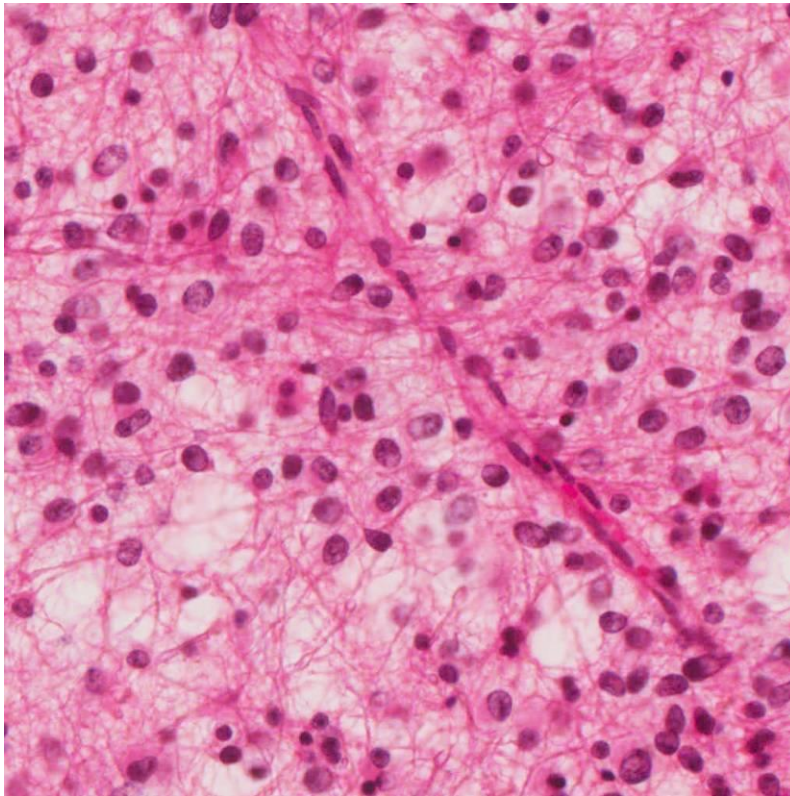
WHO 3 - 4



hoch

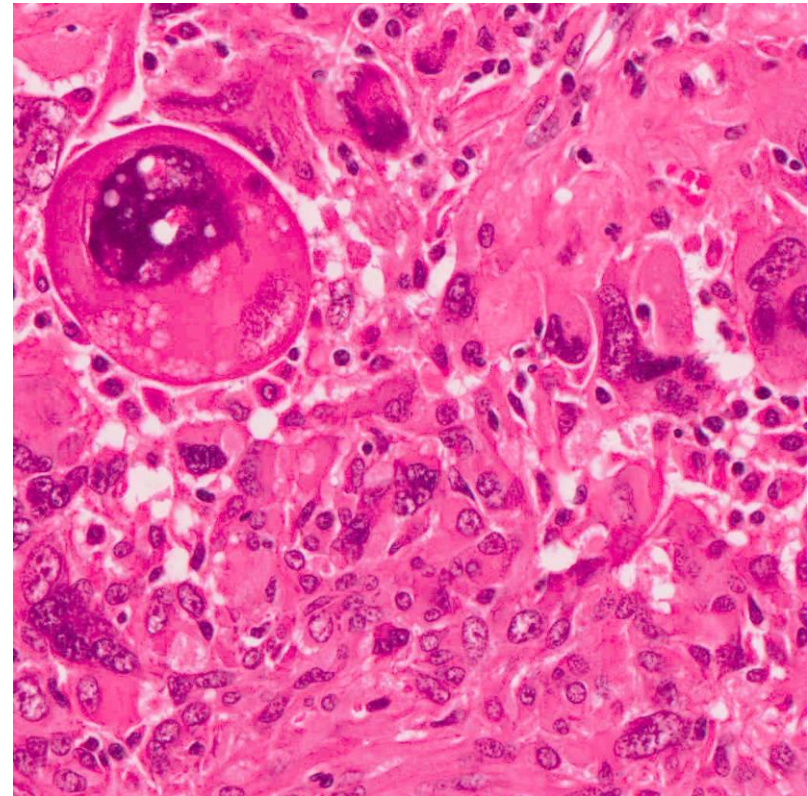
Pleomorphie

WHO 2



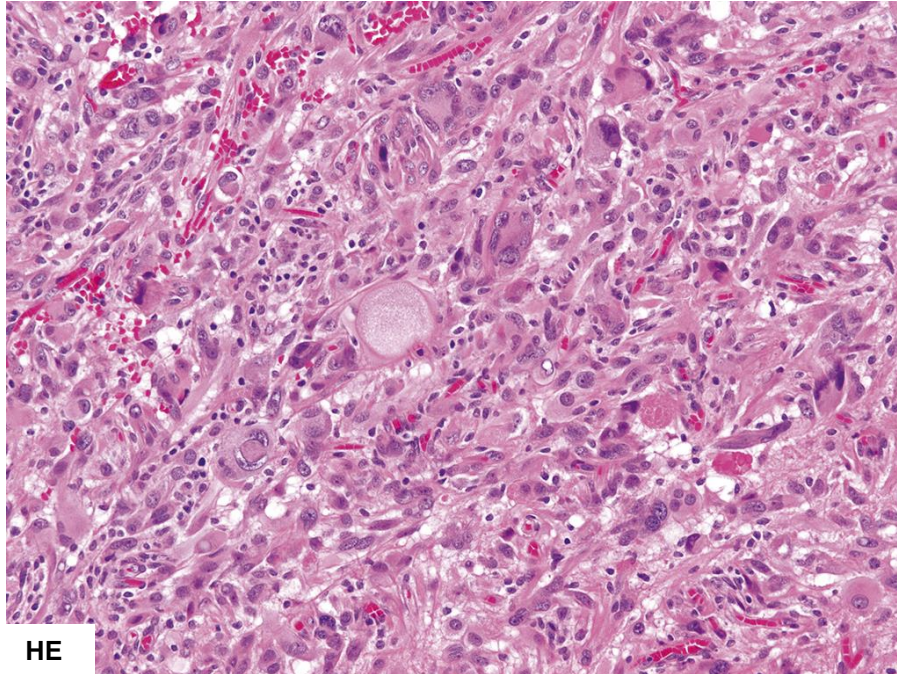
niedrig

WHO 3 - 4

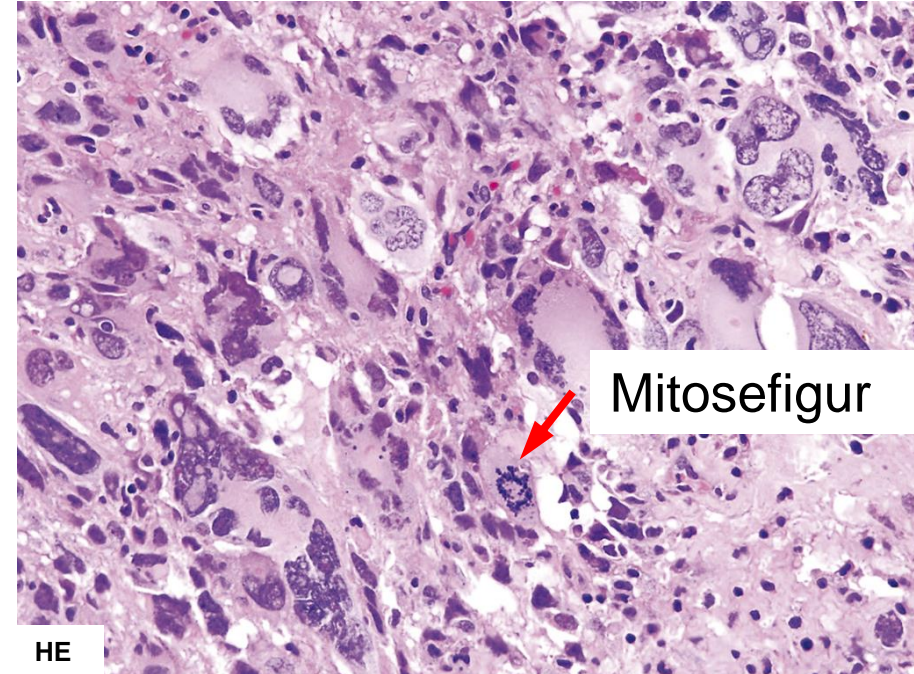


hoch

Pleomorphie – kein spezifisches Kriterium für Malignität

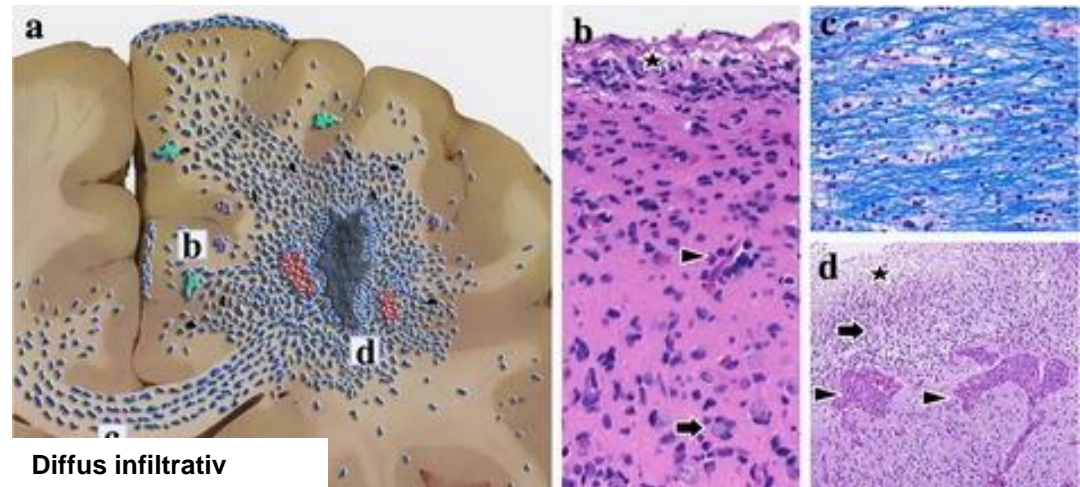
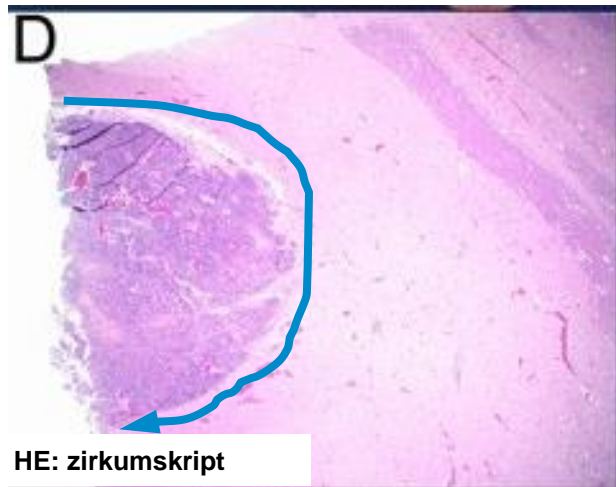


Diagnose:
Pleomorphes Xanthoastrozytom,
ZNS WHO-Grad **2** oder **3**
(Gradierung abhängig von Mitosen/ 10 HPF)



Diagnose:
Glioblastom, IDH-Wildtyp,
ZNS WHO-Grad **4**
(Histologischer Subtyp Riesenzellglioblastom)

Diffus infiltrierendes oder zirkumskriptes Wachstumsmuster



Ein **diffus infiltrierendes** Wachstumsmuster ist häufig charakteristisch für höhergradige Gliome.

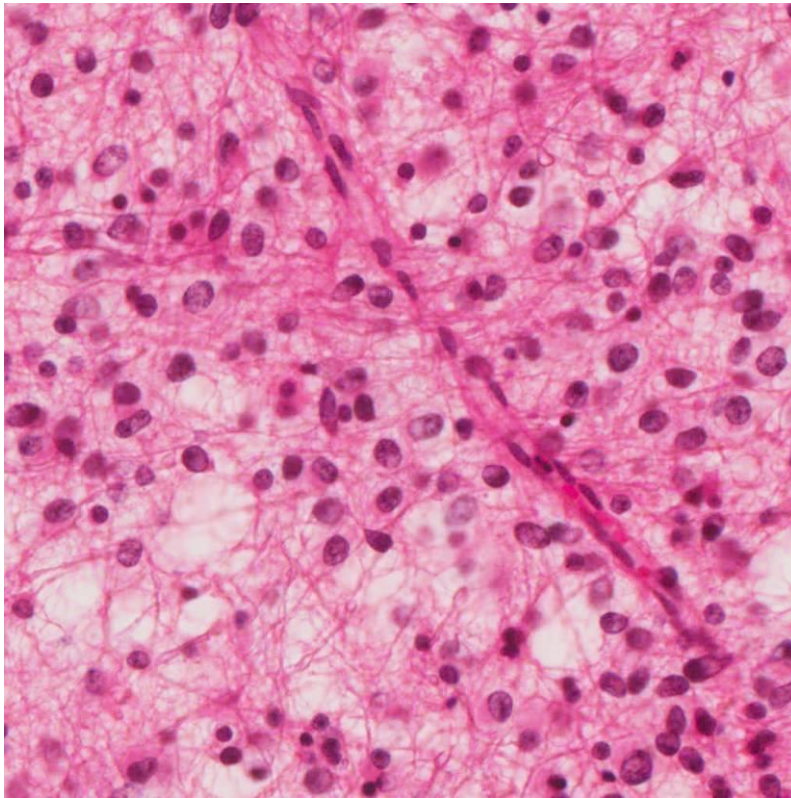
GRADE	WHO grade I	WHO grade II	WHO grade II	WHO grade IV
	CIRCUMSCRIPT	DIFFUSE		
TYPE		Low grade	High grade	
Astrocytoma	Pilocytic-Astrocytoma Subependymal giant cells astrocytoma	Low-grade Astrocytoma	Anaplastic Astrocytoma	Glioblastoma
Oligodendroglioma		Low-grade Oligodendroglioma	Anaplastic oligodendroglioma	

Alturkustani. et al. Autopsy findings of previously described case of diffuse intrinsic pontine glioma-like tumor with EZHIP expression and molecular features of PFA ependymoma. *acta neuropathol commun* 9, 113 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01215-5>

Claes et al Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 114, 443–458 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0293-7>

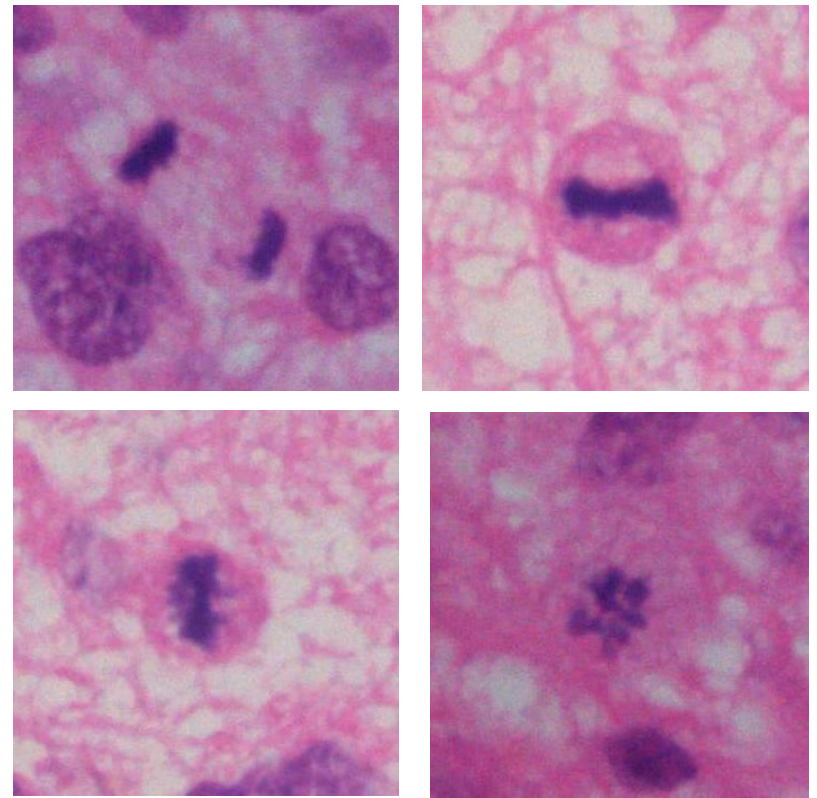
Finch et al. Advances in Research of Adult Gliomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 924. <https://doi.org/10.3390/ijms22020924>

ZNS WHO 2



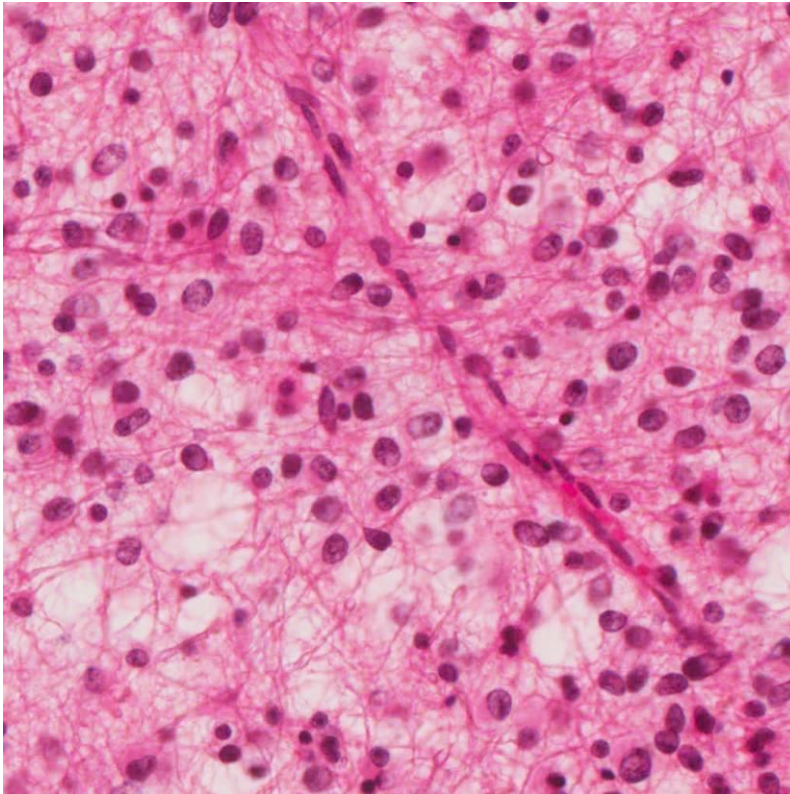
(fast) keine nachweisbar

ZNS WHO 3 - 4



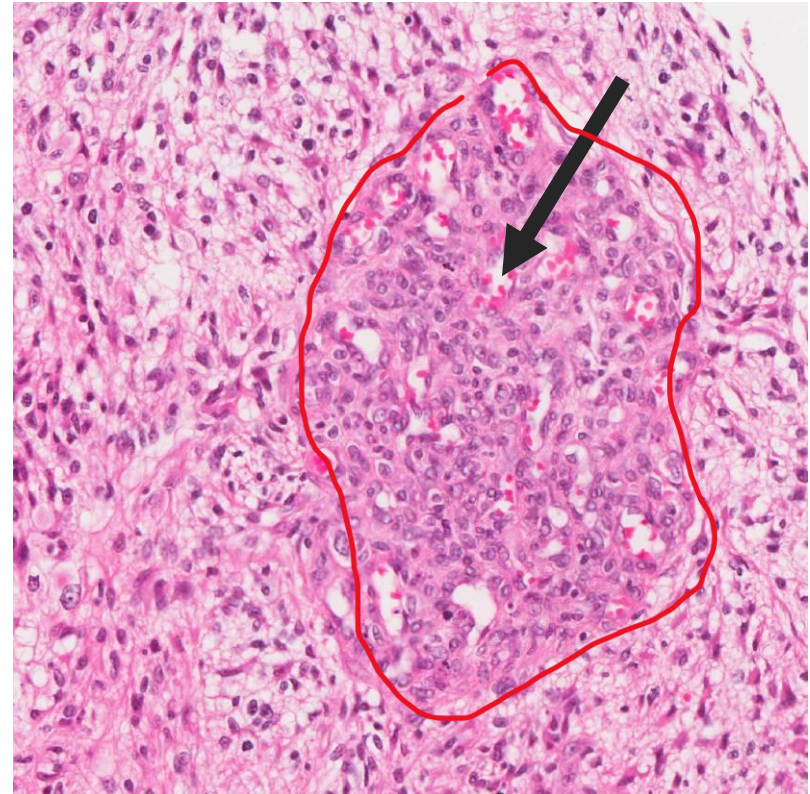
vorhanden

ZNS WHO 2/ 3



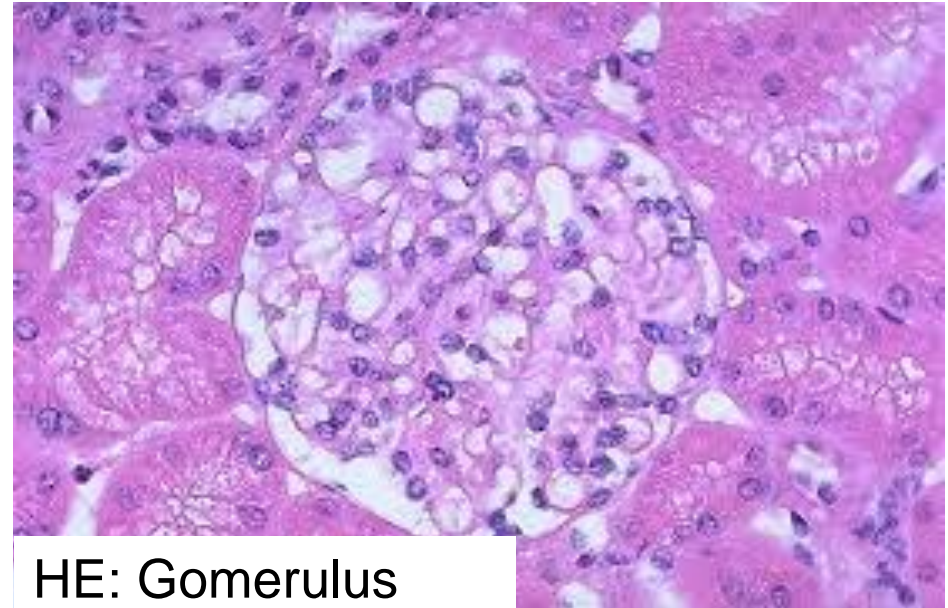
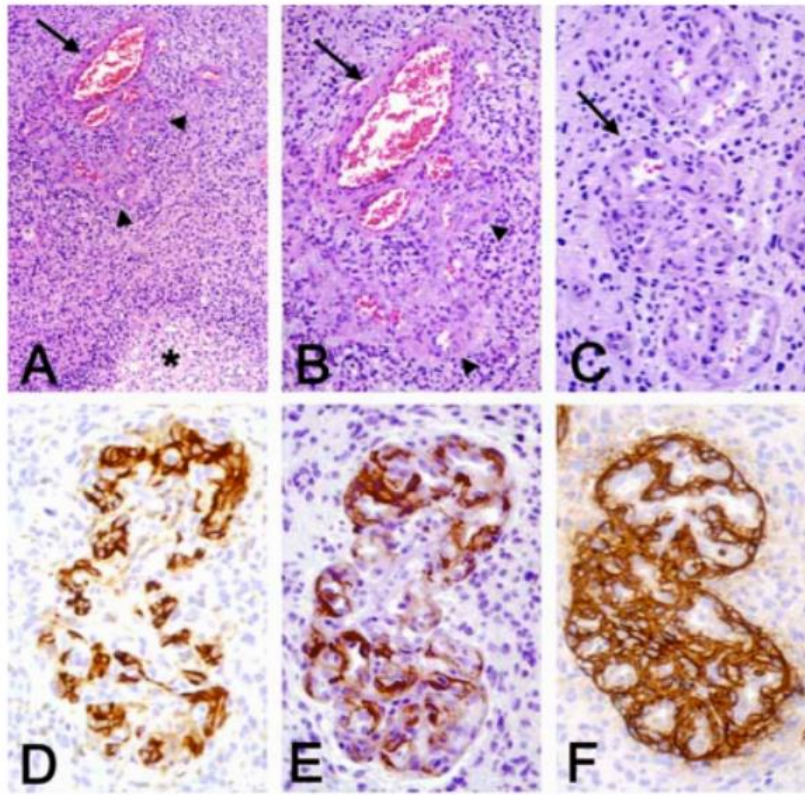
keine nachweisbar

ZNS WHO 4



vorhanden

Glomeruloide Morphologie der mikrovaskulären Proliferation

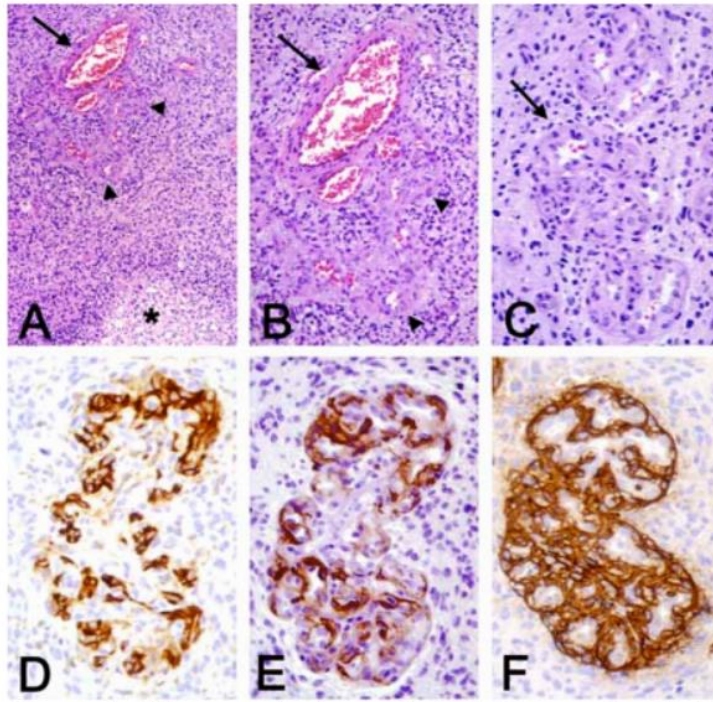


Bei malignen Gliomen kann durch das das überschießende Wachstum der Endothelien und Perizyten eine **glomeruloide** Morphologie zustande kommen.

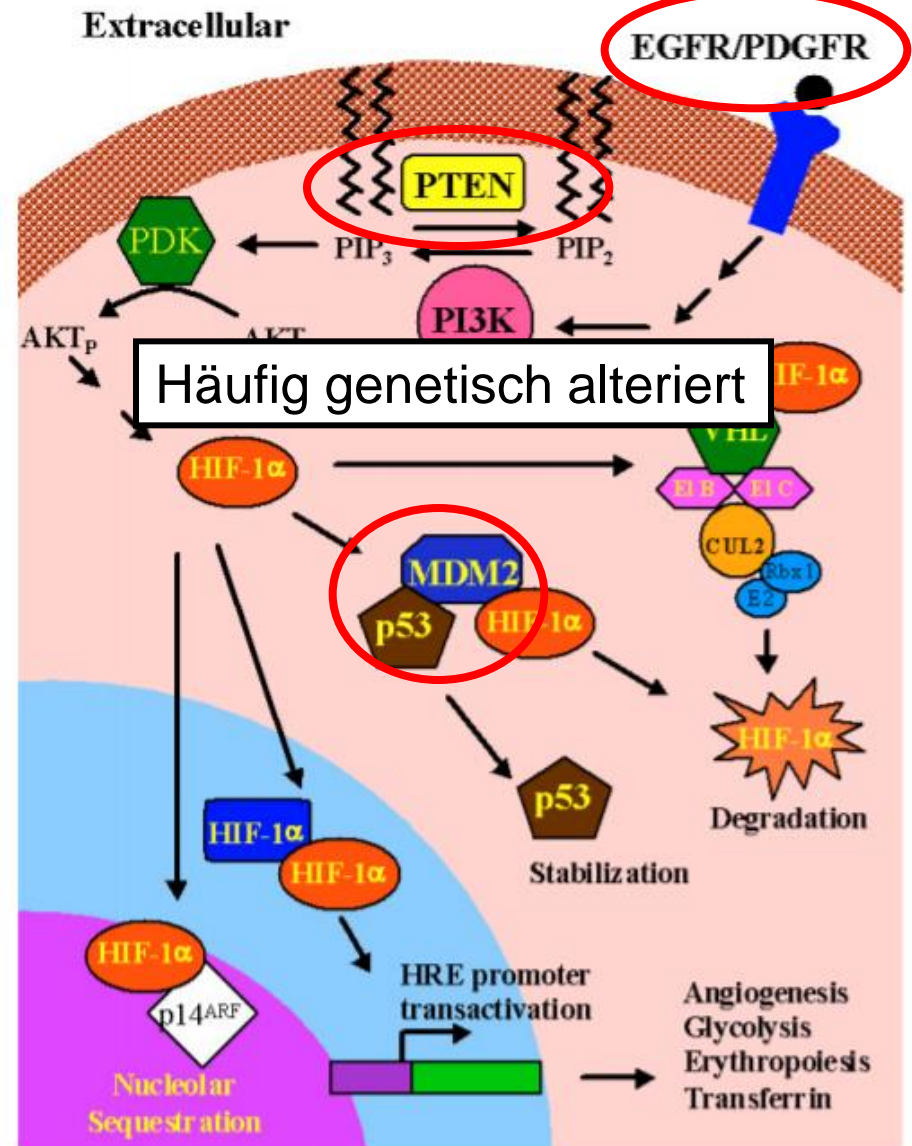
<https://webpath.med.utah.edu/RENALHTML/RENAL101.html>

Daniel J. Brat, Balveen Kaur, Erwin G. Van Meir. Genetic modulation of hypoxia induced gene expression and angiogenesis: relevance to brain tumors. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2003, 8(4), 100–116. <https://doi.org/10.2741/942>

Molekulare Mechanismen der mikrovaskulären Proliferation



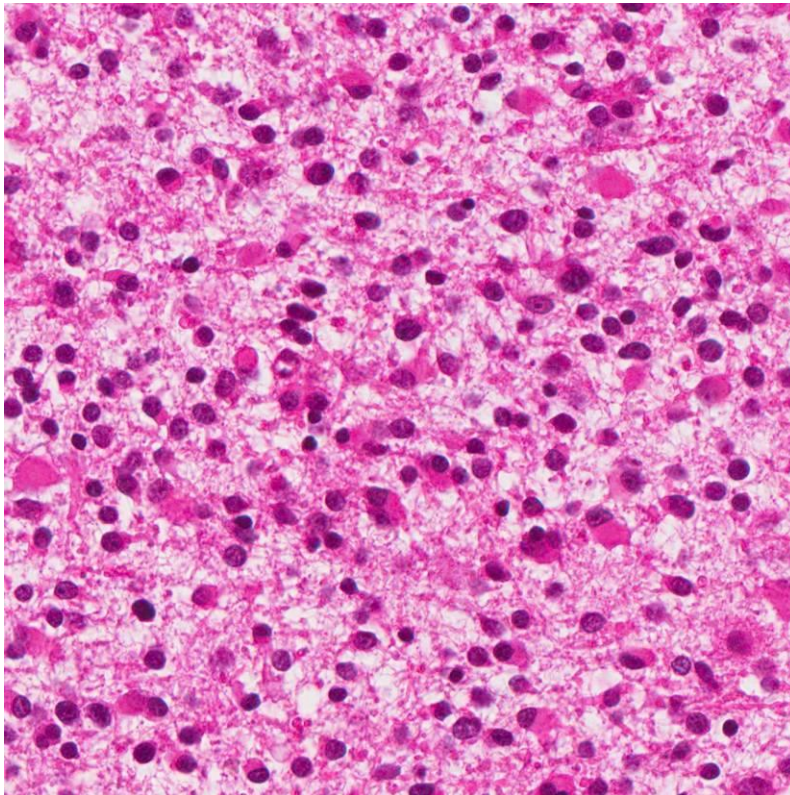
Mikrovaskuläre Proliferation wird u.a. durch perinekrotische **Hypoxie** getriggert, die zu einer HIF1α vermittelten VEGF-Expression führt.



Daniel J. Brat, Balveen Kaur, Erwin G. Van Meir. Genetic modulation of hypoxia induced gene expression and angiogenesis: relevance to brain tumors. *Front. Biosci.* (Landmark Ed) 2003, 8(4), 100–116. <https://doi.org/10.2741/942>

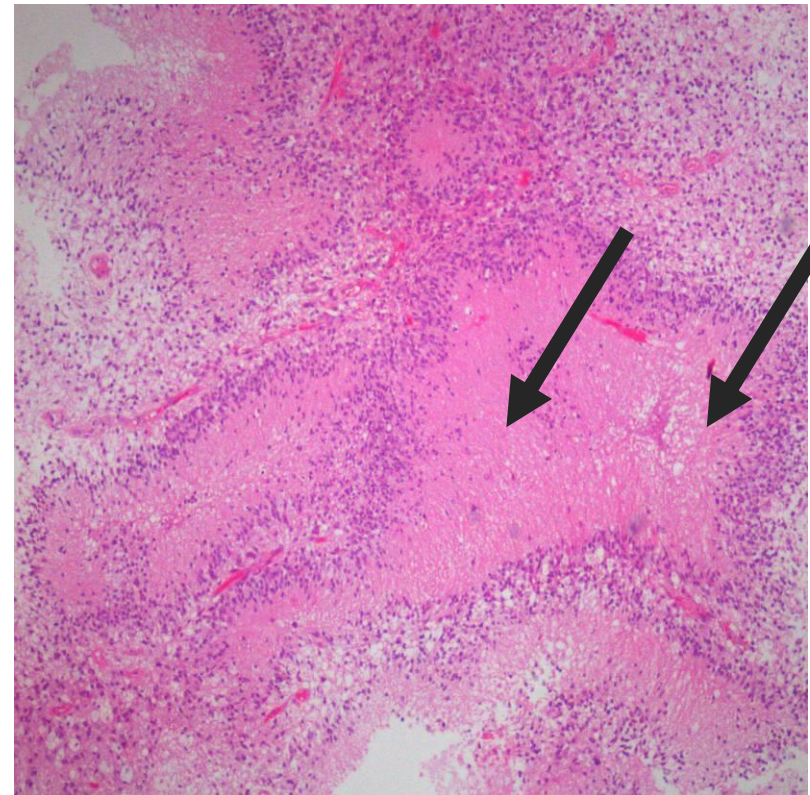
Nekrosen

Astrozytom WHO 2/ 3

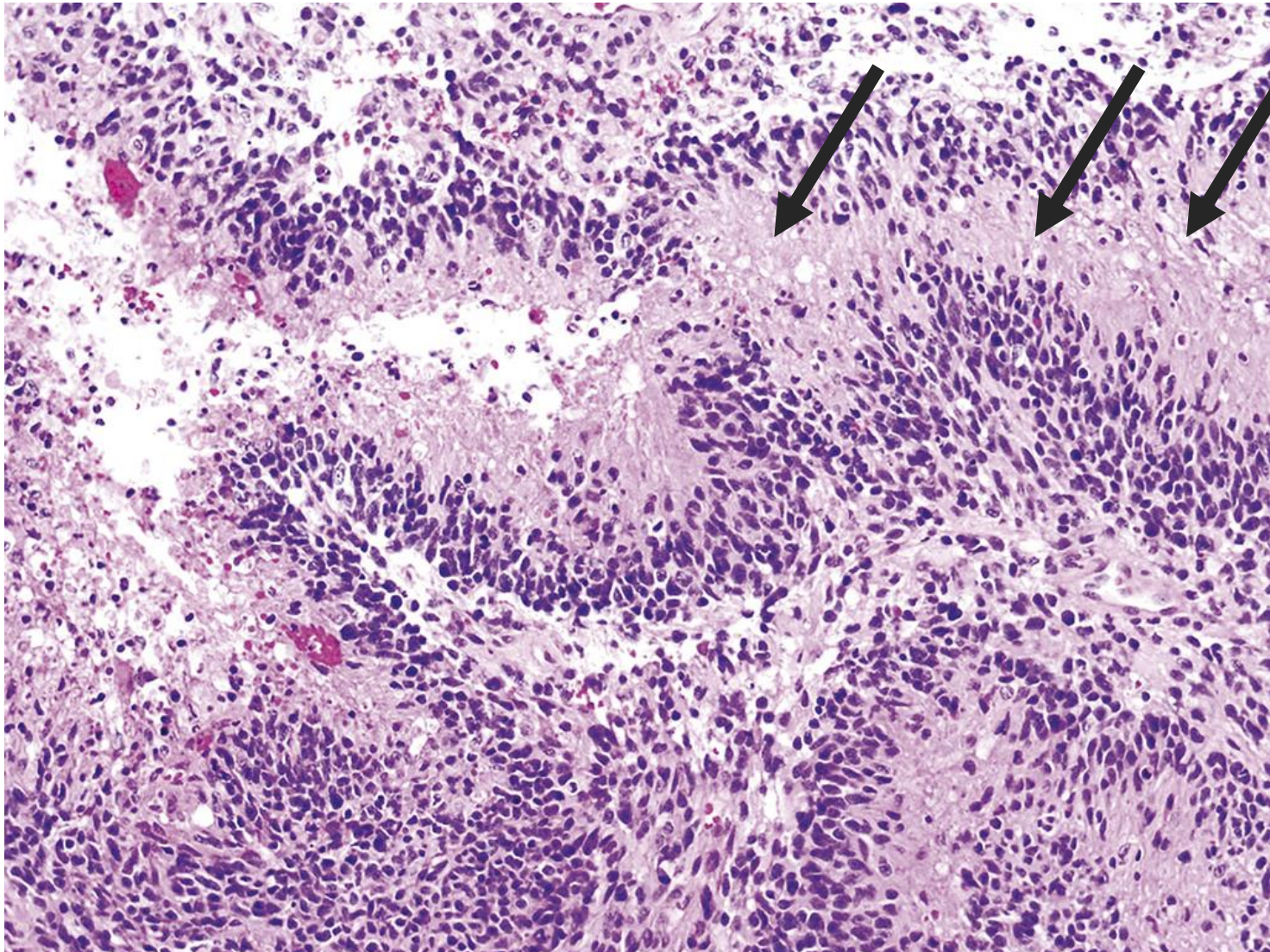


keine nachweisbar

GBM WHO 4



vorhanden



<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/7>

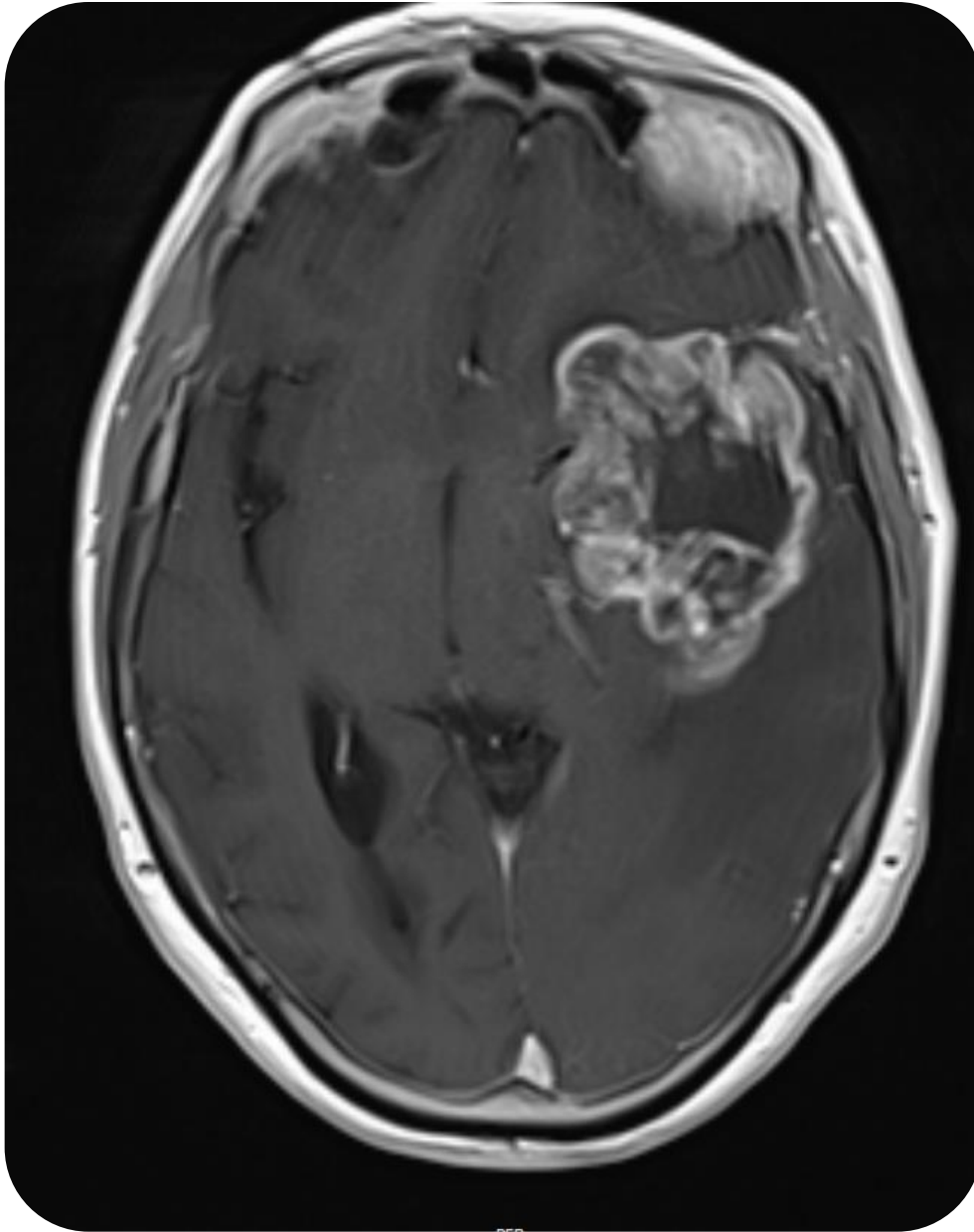
78 Jahre alter Patient mit neu aufgetretener Aphasie und Hemiparese links. EA: art. HT, DM II, 2-G-KHK, Z.n. Stentimplantation.

V.a. Apoplex

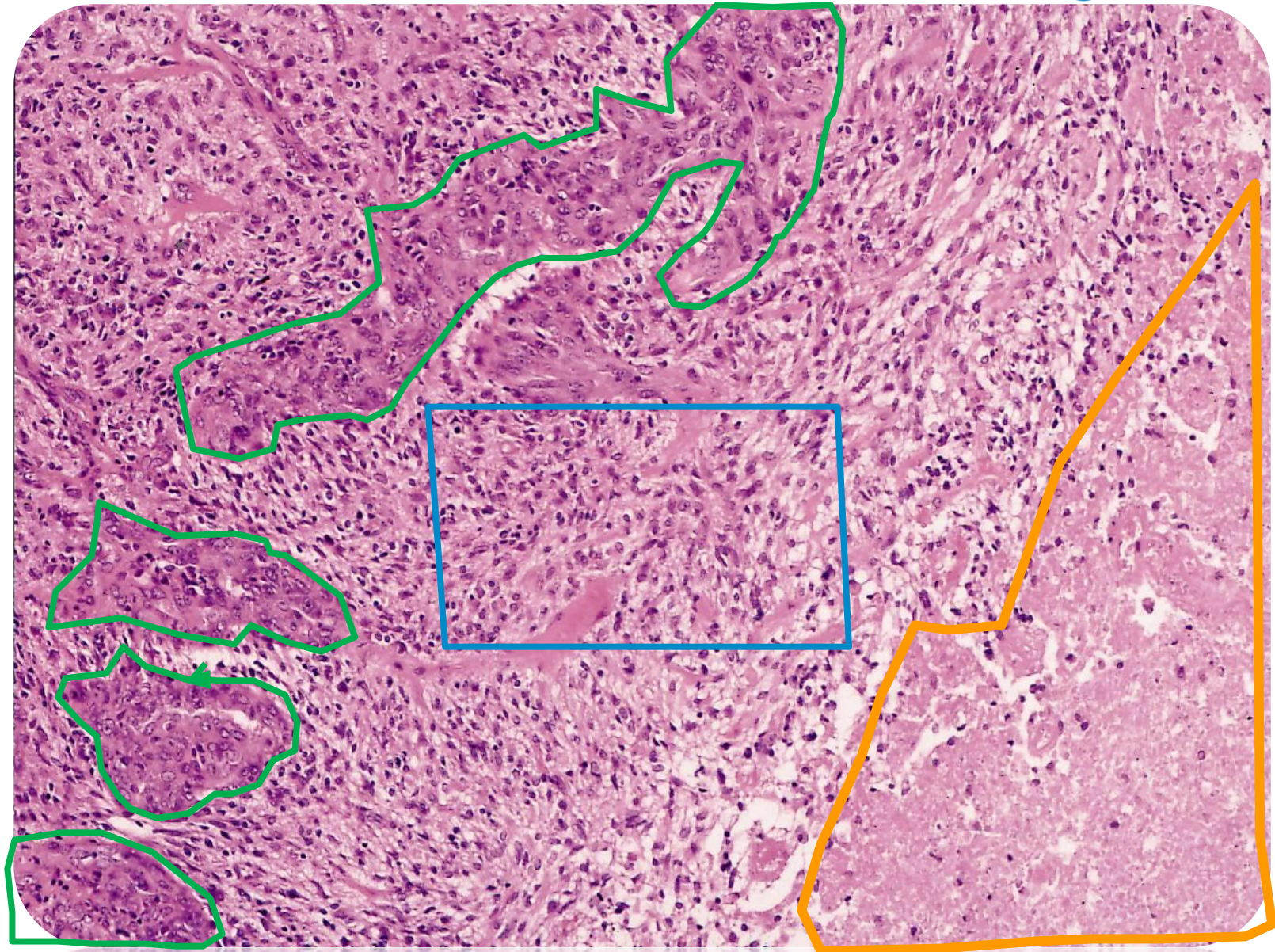


Beurteilung: Dringender Verdacht auf links temporoparietale Raumforderung mit ausgeprägtem Umgebungsödem. Konsekutive Mittellinienverlagerung nach rechts und subtotale Kompression des linken Seitenventrikels. Wir empfehlen ein cMRT mit i.v.-Kontrastmittelgabe im Verlauf.

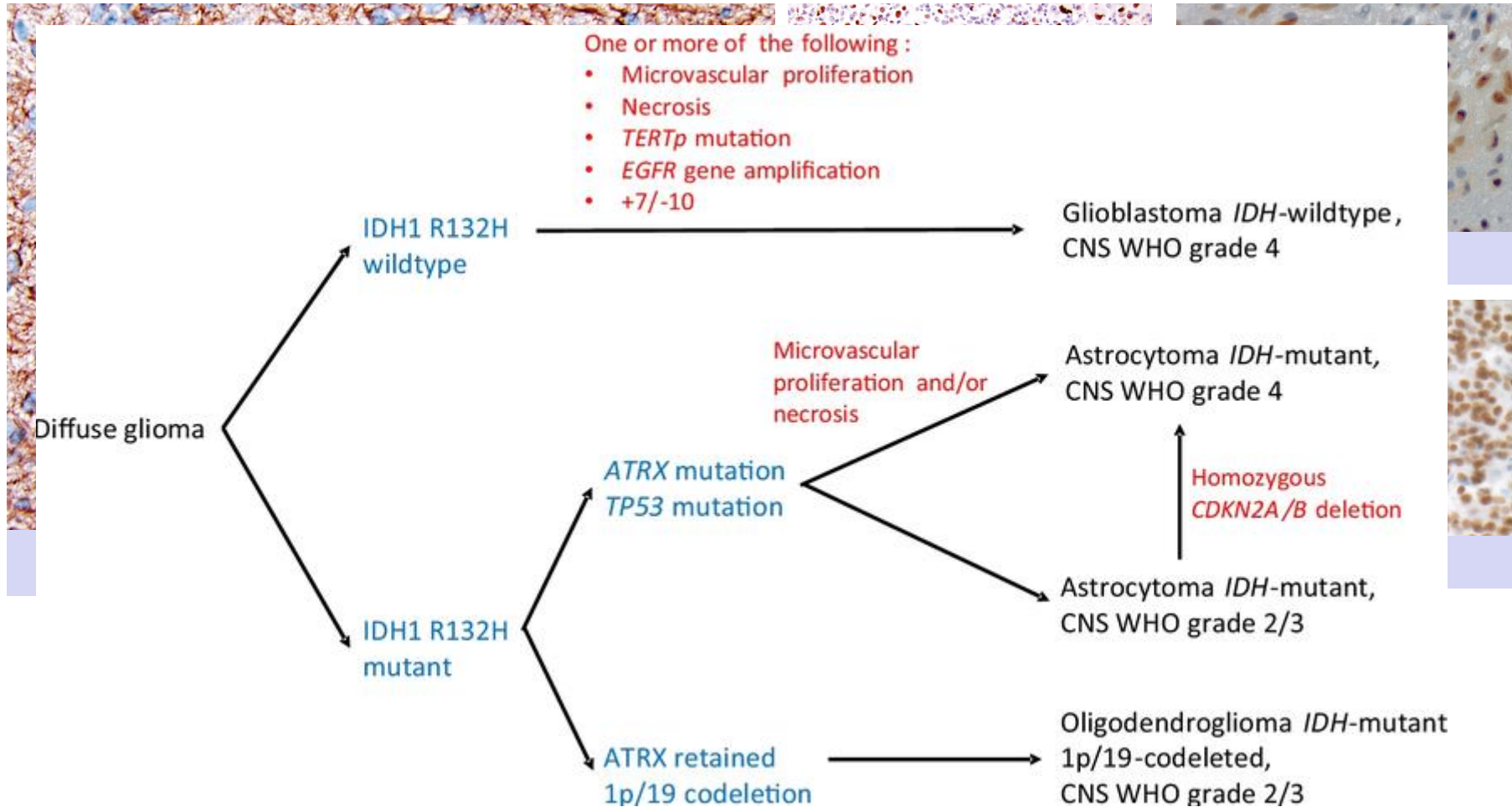




Beurteilung: Große frontotemporale Raumforderung links mit randständiger, *girlandenförmiger* Kontrastmittelaufnahme und ausgeprägtem vasogenen Ödem bis nach parietookzipital reichend. Der Tumor misst ca. 5,7 x 4,6 cm.



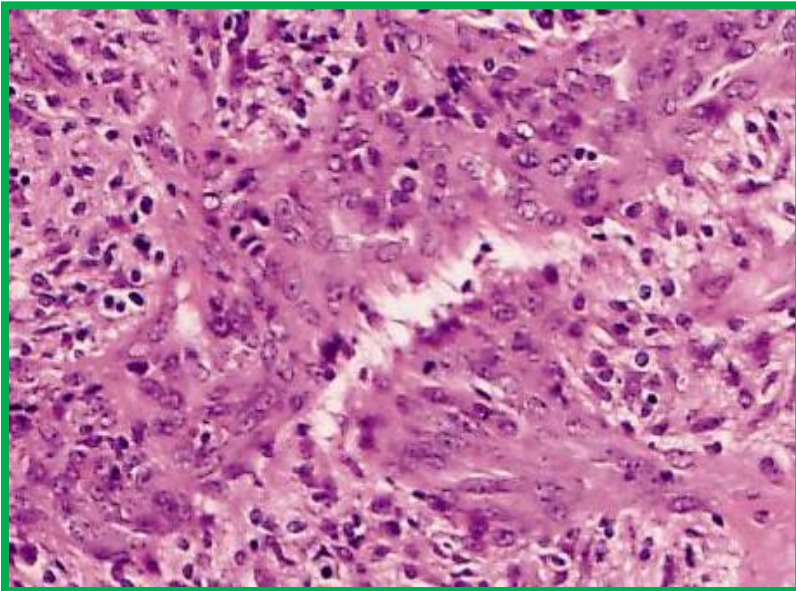
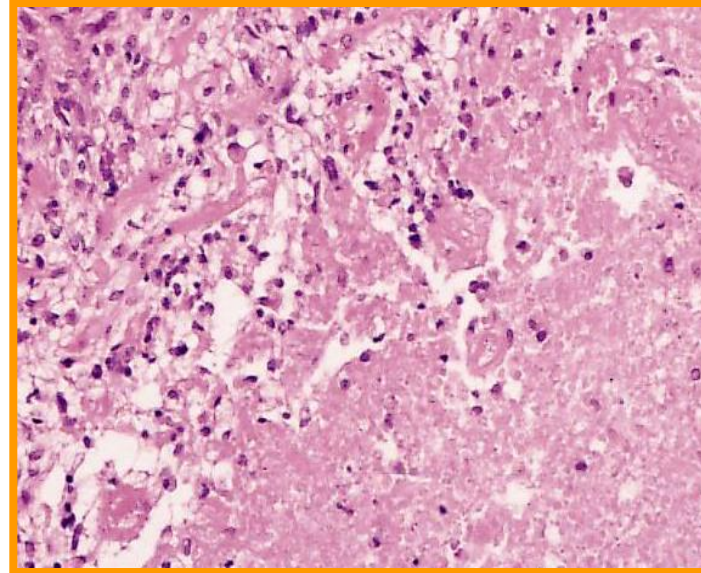
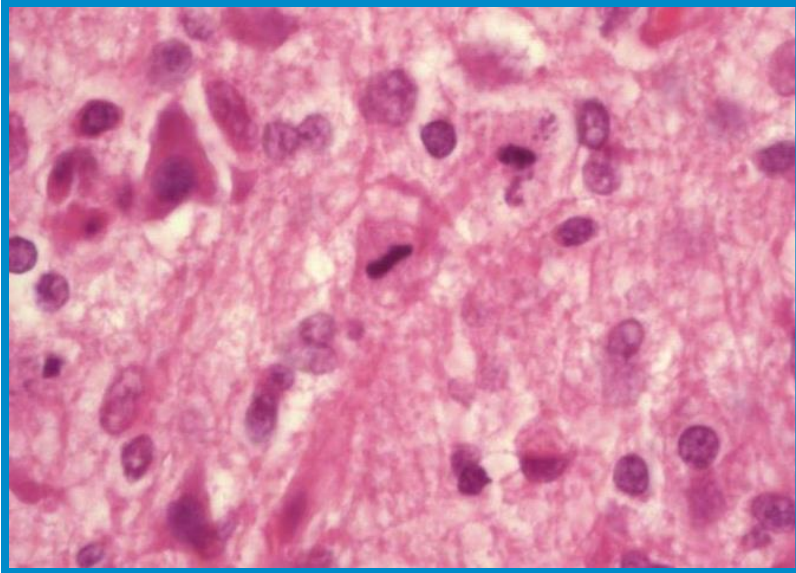
Fallbeispiel 1 – Sie haben einen Verdacht, aber gehen auf Nummer sicher...



The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know. Sverre Helge Torp^{1,2} · Ole Solheim^{3,4} · Anne Jarstein Skjulsvik^{1,2}

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/7>

Ribeiro et al. The role of apoptosis, cell proliferation index, bcl-2, and p53 in glioblastoma prognosis. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 62 (2a) • June 2004 • doi.org/10.1590/S0004-282X2004000200014

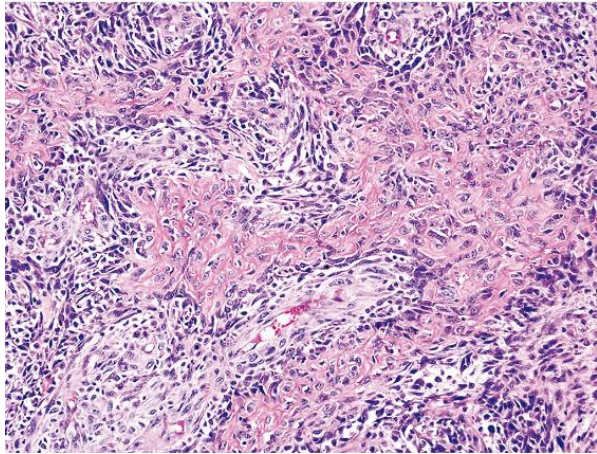


Diagnose: Glioblastom WHO-Grad 4

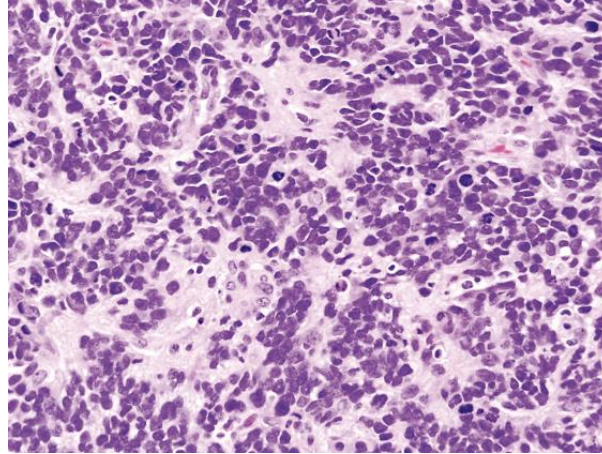
Histologie:

- Gliales Tumorgewebe
- erhöhte Zelldichte, erhöhte **mitotische Aktivität**
- **intratumorale Nekrosen**
und/oder
- **atypische Gefäßproliferate**
- **IDH1(R132H) negativ**

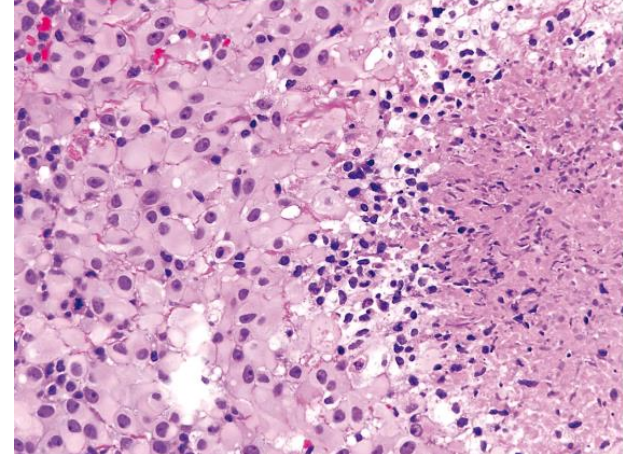
Morphologische Varianten des Glioblastoms ...



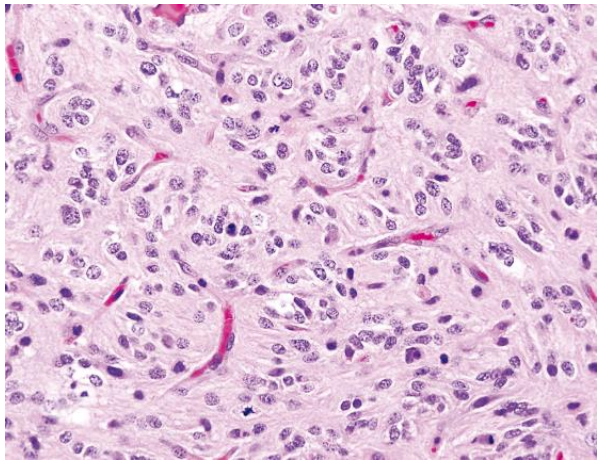
Gliosarkom



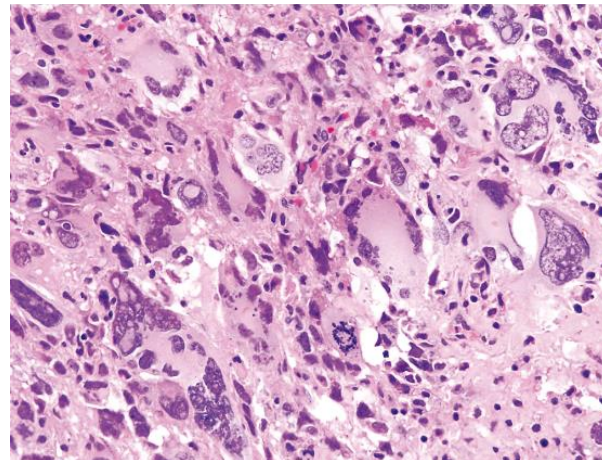
Glioblastom mit primitiv neuroektodermaler Komponente



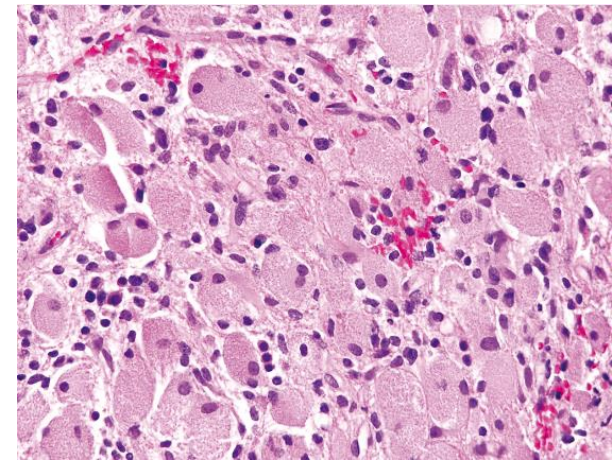
Epitheloides Glioblastom



Kleinzelliges Glioblastom



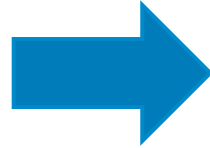
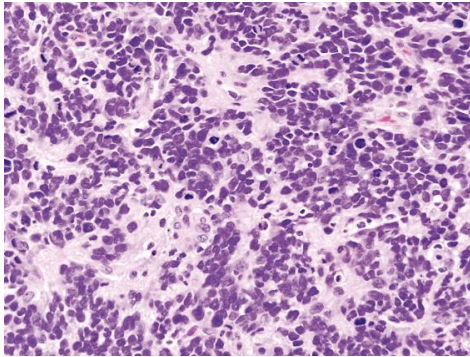
Riesenzell-Glioblastom



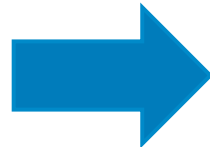
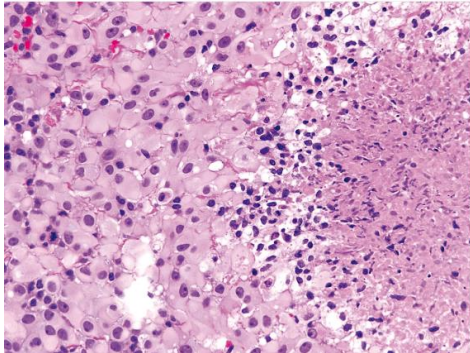
Granularzell-Glioblastom

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/7>

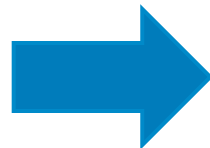
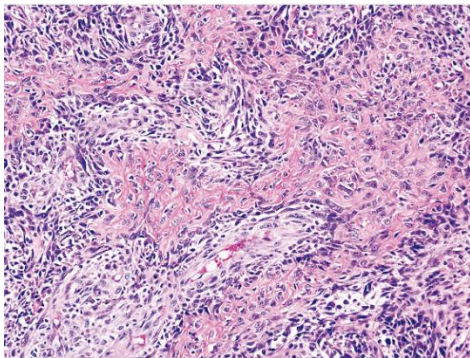
... können differentialdiagnostische Probleme verursachen.



Blauzellige Tumore: DD Lymphom DD Sarkom DD Medulloblastom...

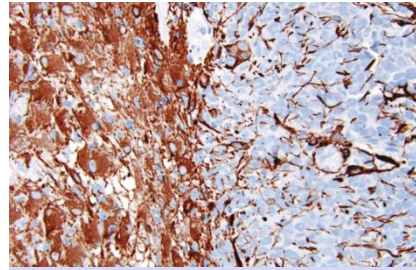
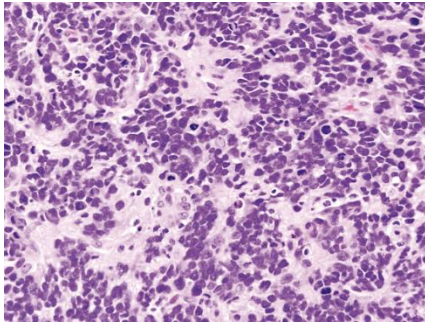


Epitheloide Tumore: DD Metastase DD pleomorphes Xanthoastrozytom



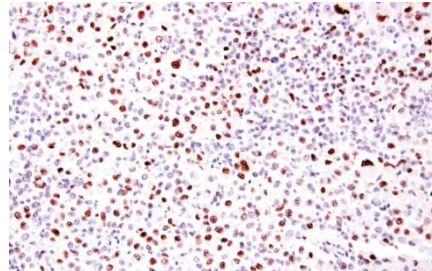
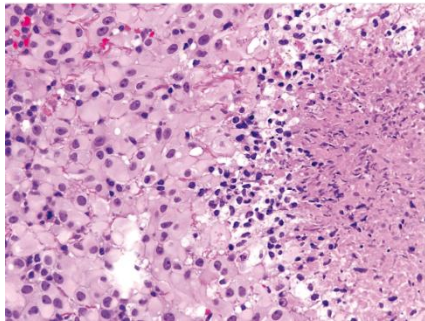
Sarkomatoide Tumore: DD Sarkom DD Oligosarkom

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/7>

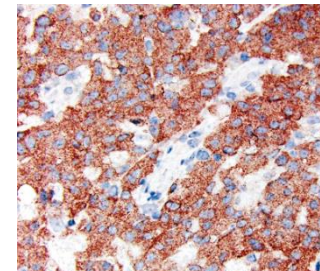


GFAP

Blauzellige Tumore:
gliale Anteile GFAP positiv,
primitive Anteile negativ.
Diagnose: Glioblastom

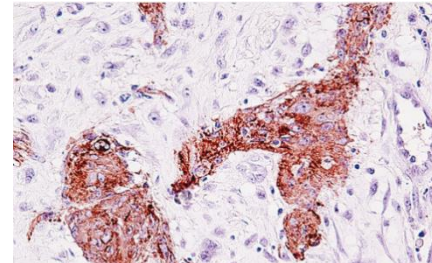
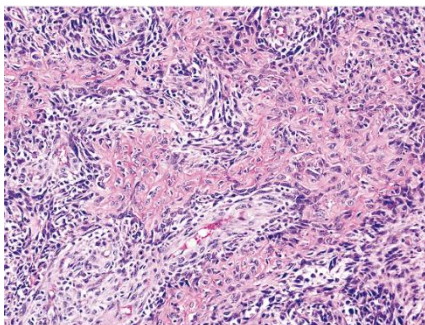


Olig2



BRAF V600E

Epitheloide Tumore:
Metastase
ausgeschlossen.
DD pleomorphes
Xanthoastrozytom?



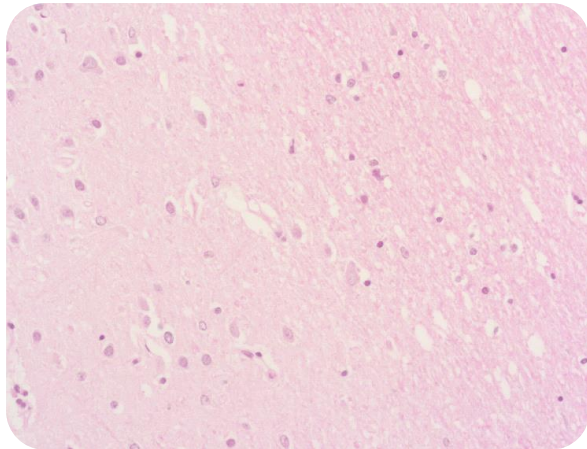
GFAP

Sarkomatoide Tumore:
gliale Anteile GFAP positiv,
sarkomatoide Anteile
negativ. Diagnose:
Gliosarkom.

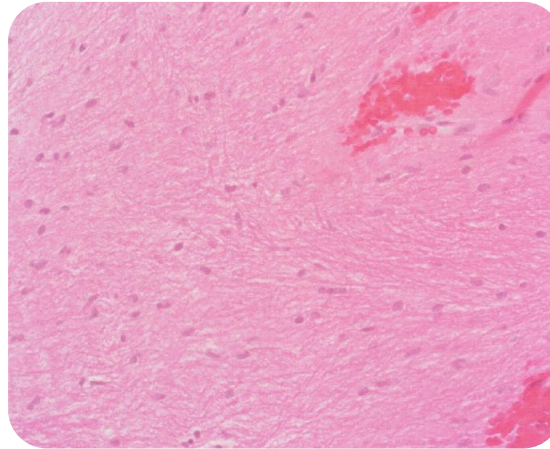
<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/7>

Spektrum

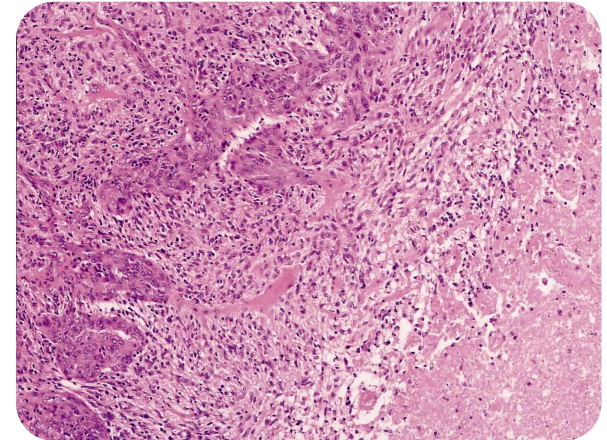
Vom normalen Hirn über die Infiltrationszone bis hin zum Tumor



Graue und weiße Substanz mit
ortsständiger Glia ohne
wesentliche Pathologie



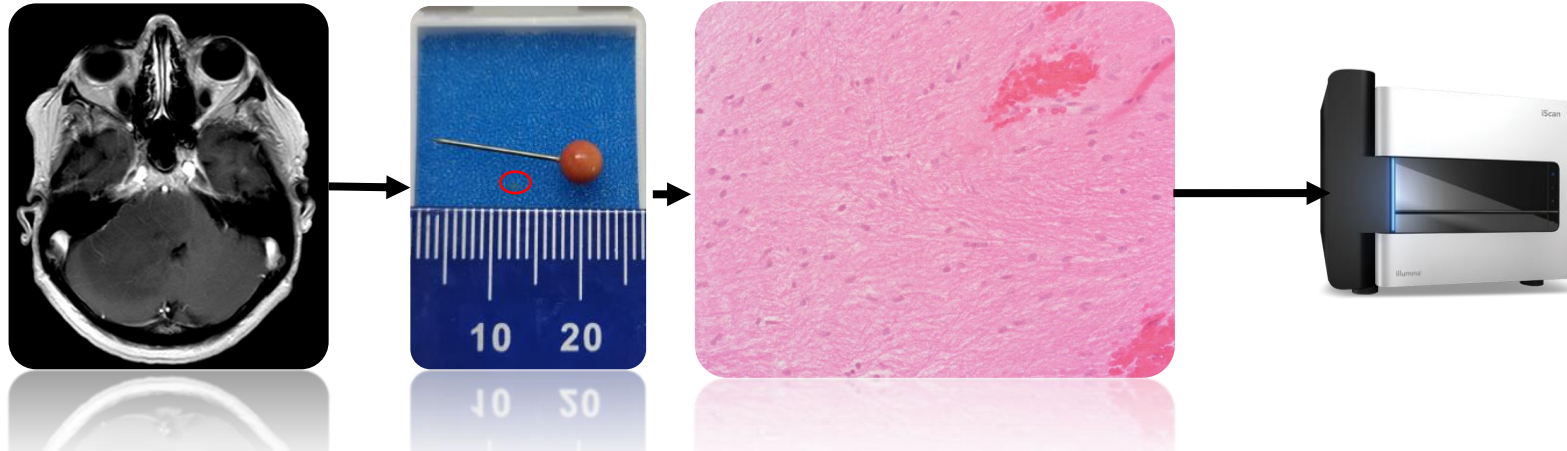
Zellarmes gliales Gewebe
mit Einblutung,
histomorphologisch ohne
eindeutige Merkmale eines
Glioms, Infiltrationszone?



Maligner glialer Tumor



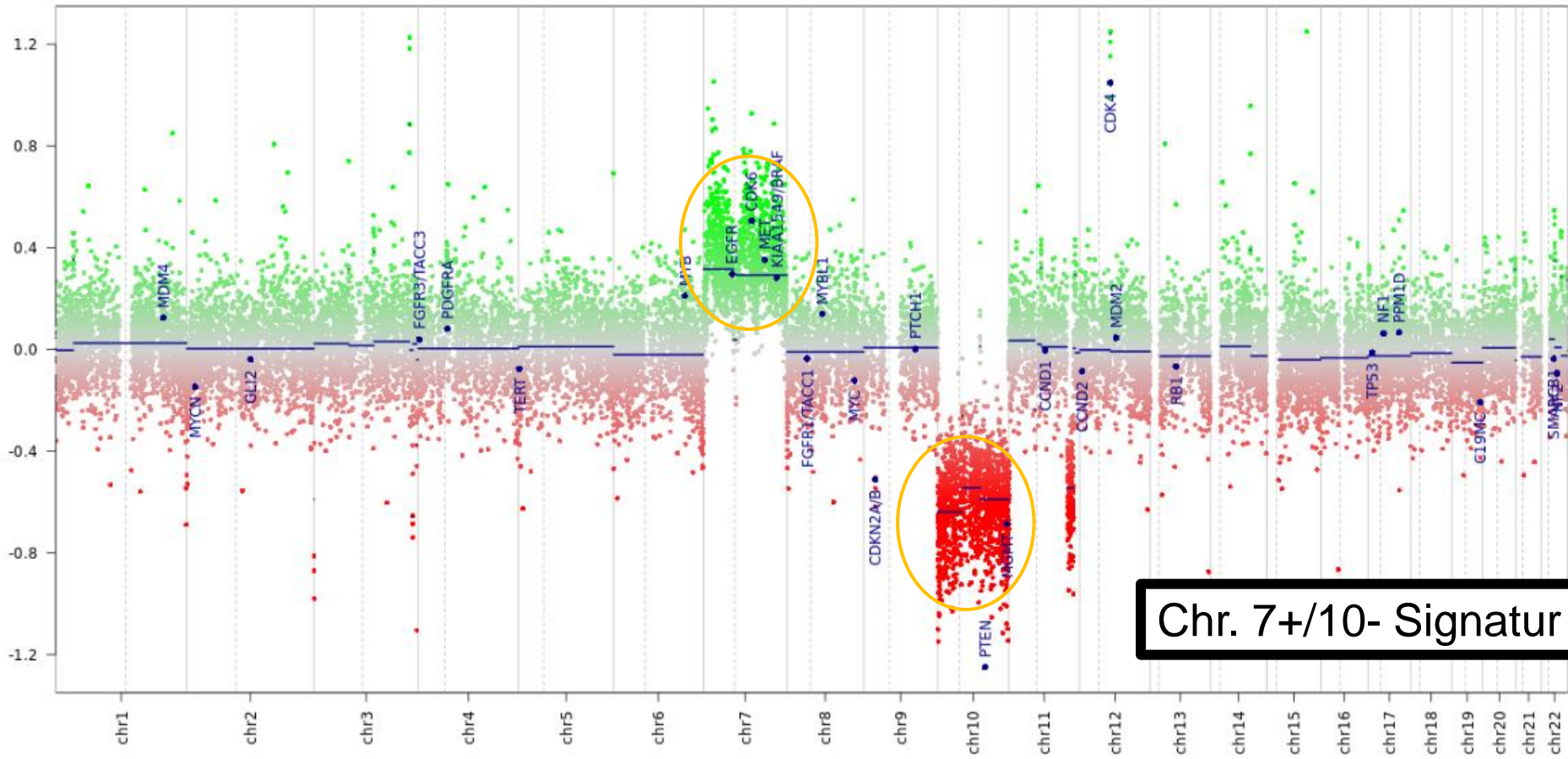
Fallbeispiel 1 – Was tun, wenn die Probe SEHR klein ist und morphologisch/immunhistochemisch nicht eindeutig ist?



Neben histomorphologischen Kriterien und immunhistochemischen Markern weisen Glioblastome typischerweise **molekulare Merkmale** auf, die als Kriterium zur Diagnosestellung dienen

Neu: Molekulare Malignitätskriterien zur Diagnose eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4

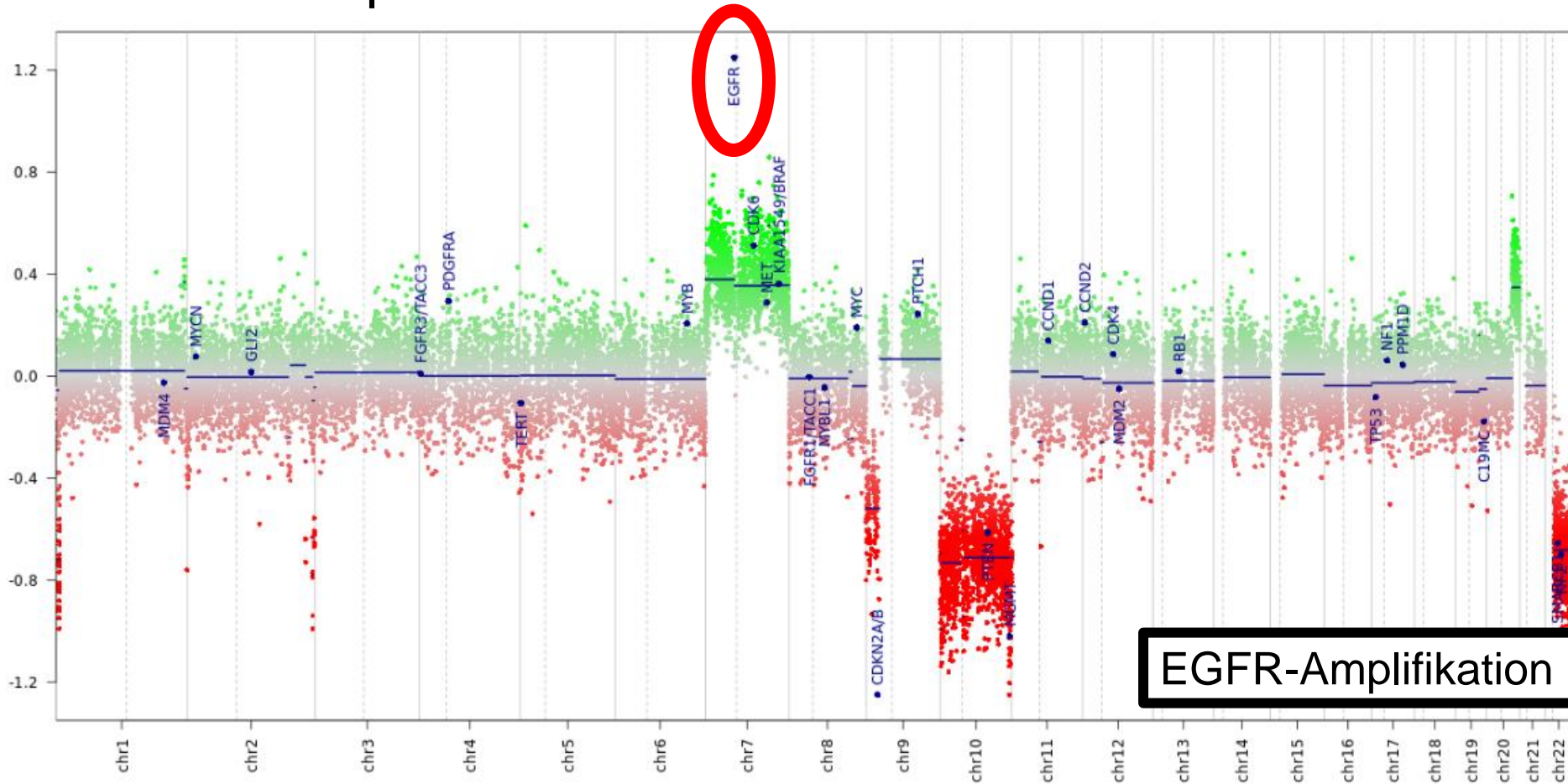
Zugewinn Chromosom 7 und Verlust Chromosom 10

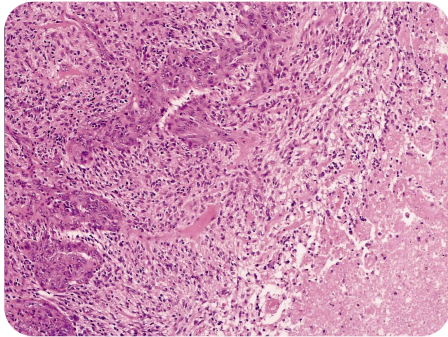


<https://www.molekulareuropathology.org>

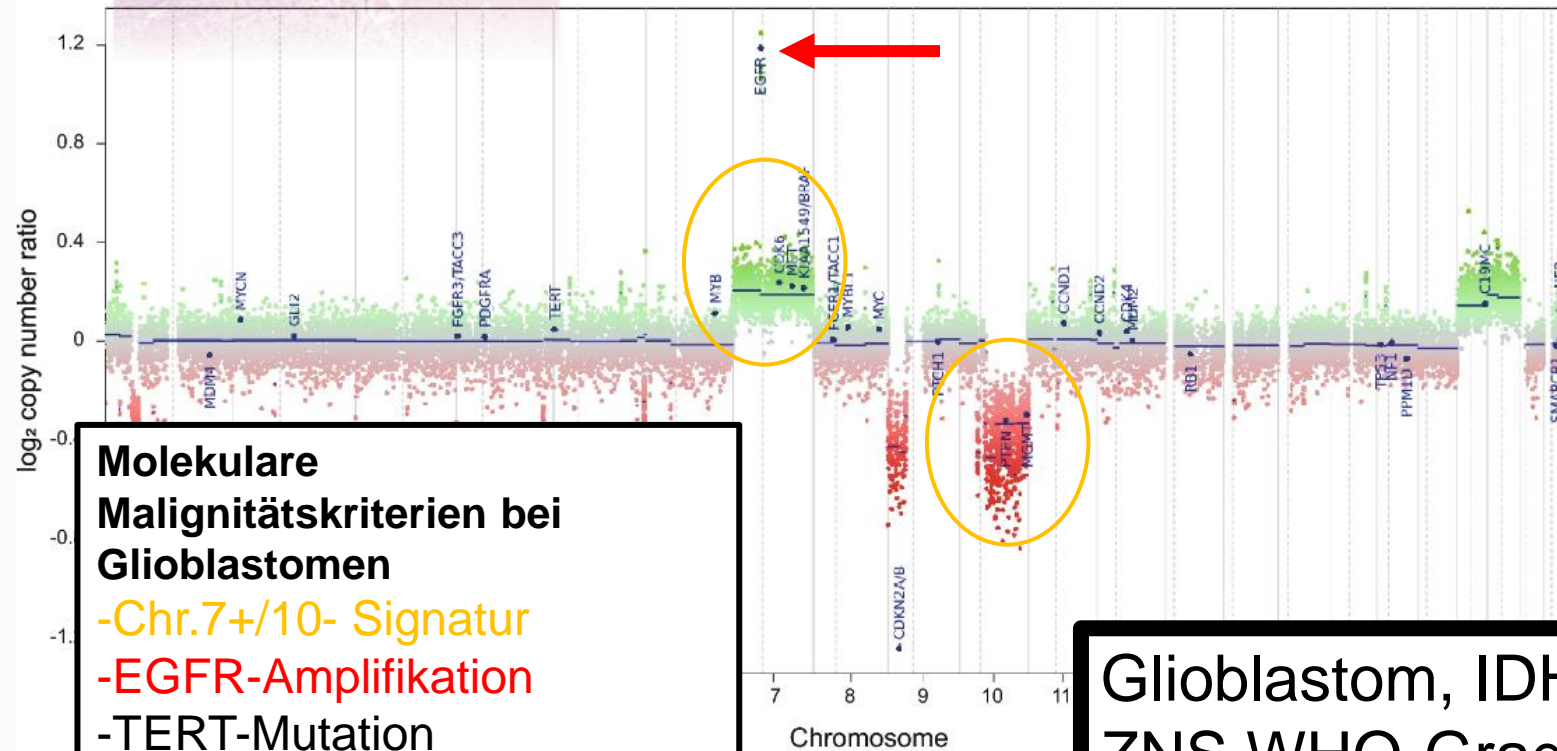
Neu: Molekulare Malignitätskriterien zur Diagnose eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4

EGFR-Amplifikation





Histologische Malignitätskriterien bei Glioblastomen:
Hohe Zelldichte und Mitosen,
Nekrosen, mikrovaskuläre Proliferate

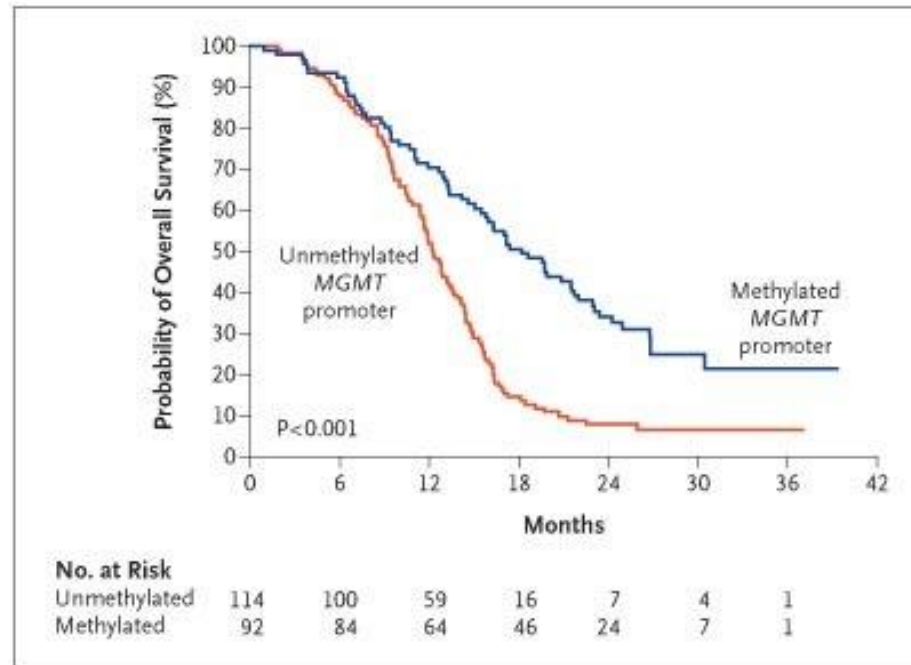


Molekulare Malignitätskriterien bei Glioblastomen
-Chr.7+/10- Signatur
-EGFR-Amplifikation
-TERT-Mutation

Glioblastom, IDH-Wildtyp, ZNS WHO-Grad 4

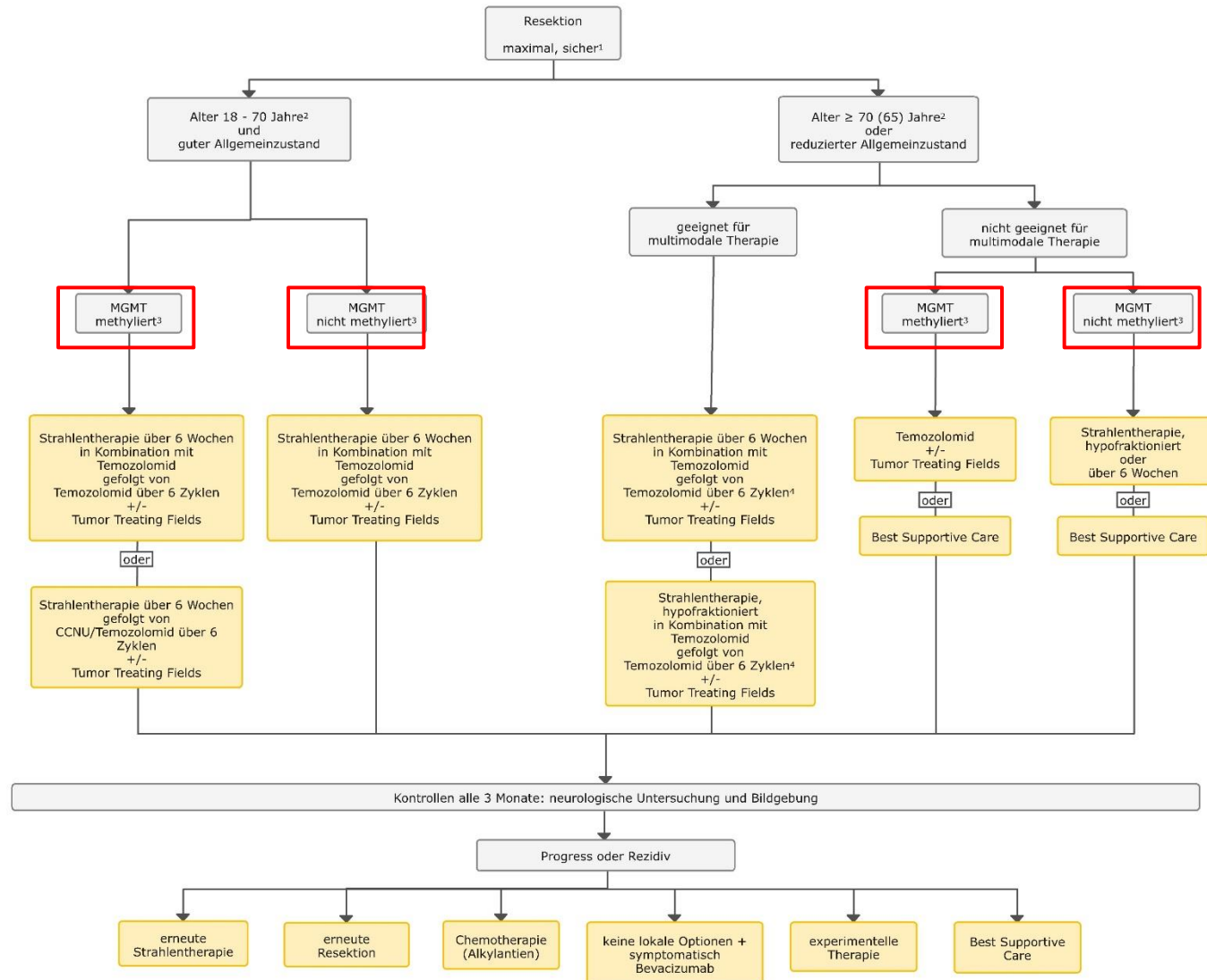
<https://www.illumina.com/systems/array-scanners/iscan.html>
<https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/miseq.html>

Gesamtüberleben für Patienten mit Glioblastomen in Abhängigkeit vom MGMT-Status



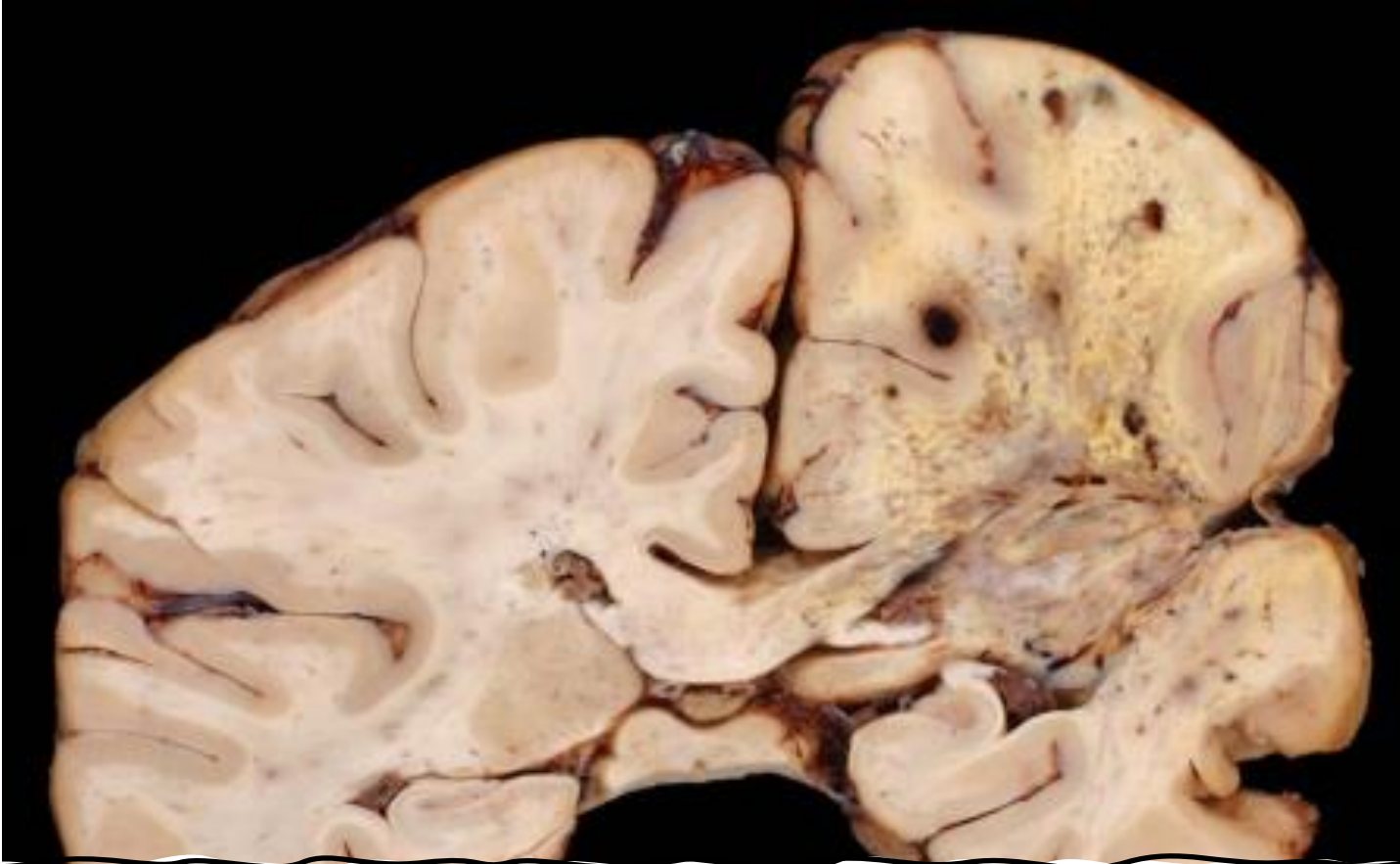
Patienten mit Glioblastom und methyliertem MGMT-Promotor weisen ein längeres Gesamtüberleben auf als Patienten ohne MGMT Promotormethylierung; Prognostisch günstig!!!.

Hegli et al. 2005. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>

Gleichartige Tumoren aus der Hirnsektion: Makroskopisch



Glioblastom nach Bestrahlung

Glioblastome haben definitionsgemäß immer IDH-Wildtyp

Nach alter Nomenklatur gab es noch sekundäre Glioblastome mit IDH-Mutation, die nach neuer WHO aber den IDH-mutierten Entitäten (Astrozytom, Oligodendrogliom) zuzuordnen sind

2. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours

Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours: Introduction

Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumours

Adult-type diffuse gliomas

Astrocytoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Glioblastoma, IDH-wildtype

Paediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Paediatric-type diffuse high-grade gliomas

Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

Diffuse paediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

Circumscribed astrocytic gliomas

Pilocytic astrocytoma

High-grade astrocytoma with piloid features

Pleomorphic xanthoastrocytoma

Subependymal giant cell astrocytoma

Chordoid glioma

Astroblastoma, MN1-altered

Glioneuronal and neuronal tumours

Ganglioglioma

Gangliocytoma

Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour

Diffuse glioneuronal tumour with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters

Papillary glioneuronal tumour

Rosette-forming glioneuronal tumour

Myxoid glioneuronal tumour

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour

Multinodular and vacuolating neuronal tumour

Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)

Central neurocytoma

Extraventricular neurocytoma

Cerebellar liponeurocytoma

Ependymal tumours

Ependymal tumours: Introduction

Supratentorial ependymoma

Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive

Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive

Posterior fossa ependymoma

Posterior fossa group A (PFA) ependymoma

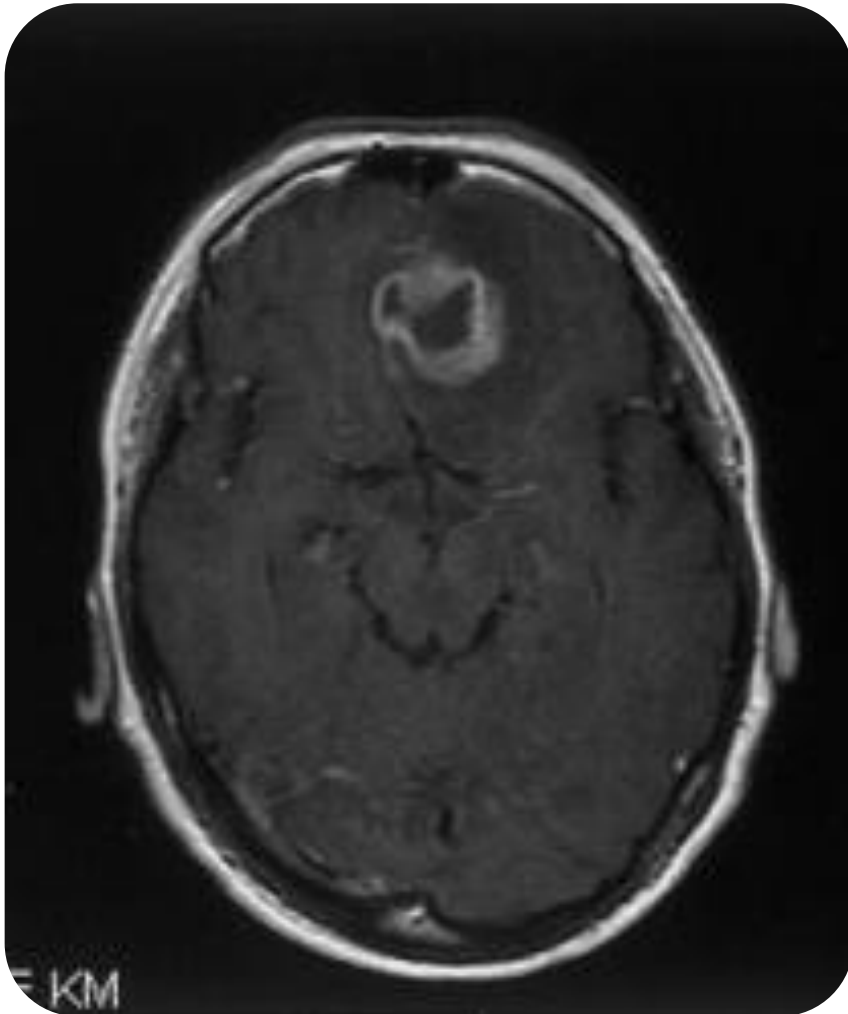
Posterior fossa group B (PFB) ependymoma

Spinal ependymoma

Spinal ependymoma, MYCN-amplified

Myxopapillary ependymoma

Subependymoma



35 jähriger Patient, neu aufgetretene manische Störung, Distanzlosigkeit. Keine wesentlichen Vorerkrankungen, geringer C2-/ Marihuana-Konsum.

V.a. schizoaffektive Störung

Beurteilung: frontal rechts, im Bereich des Interhemisphärenspalts gelegene Raumforderung. Randlich, *girlandenförmige* Kontrastmittelaufnahme mit zentraler Nekrose.

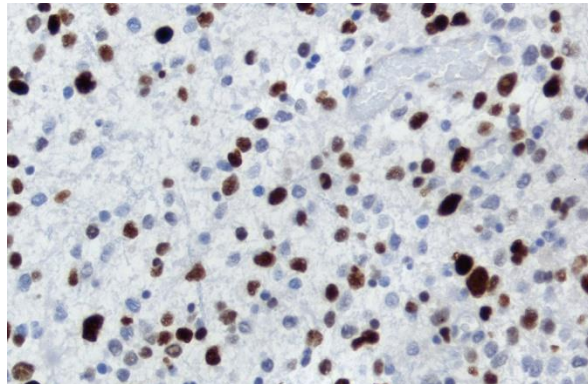


Diagnose: Glioblastom ??

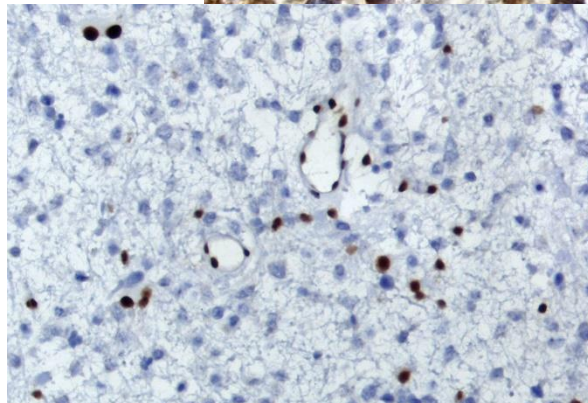
Histologie:

- Gliales Tumorgewebe
- erhöhte Zelldichte, erhöhte mitotische Aktivität
- intratumorale Nekrosen
und/oder
- atypische Gefäßproliferate

Diagnose: Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad 4



p53



ATRX



Histologie:

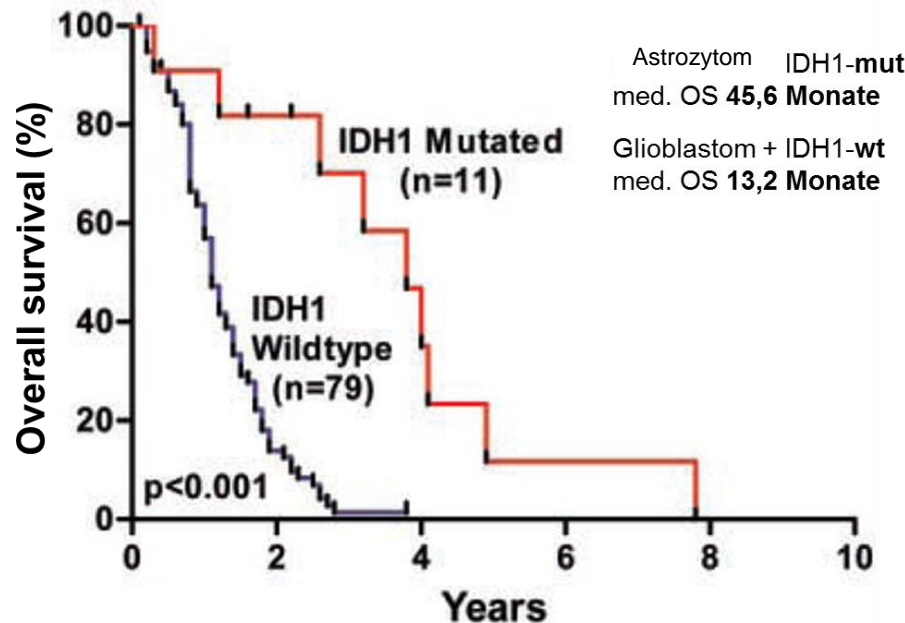
- Gliales Tumorgewebe
- erhöhte Zelldichte, erhöhte mitotische Aktivität
- intratumorale Nekrosen
und/oder
- atypische Gefäßproliferate
- IDH-mutiert
- ATRX-Verlust
- Ggf. molekularer Ausschluss 1p/19q-Codeletion

Immunhistochemie

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/5>

- 78 jährige Patientin
- Glioblastom WHO-Grad 4
- KM-aufnehmende Areale reseziert
- RT, CT mit Temozolomid
- 1. Rezidiv nach 6 Monaten,
- verstorben nach 10 Monaten

- 35 jähriger Patient
- Astrozytom WHO-Grad 4
- KM-aufnehmende Areale reseziert
- RT, CT mit Temozolomid
- 1. Rezidiv nach 24 Monaten,
- 2. Rezidiv nach 36 Monaten
- verstorben nach 42 Monaten



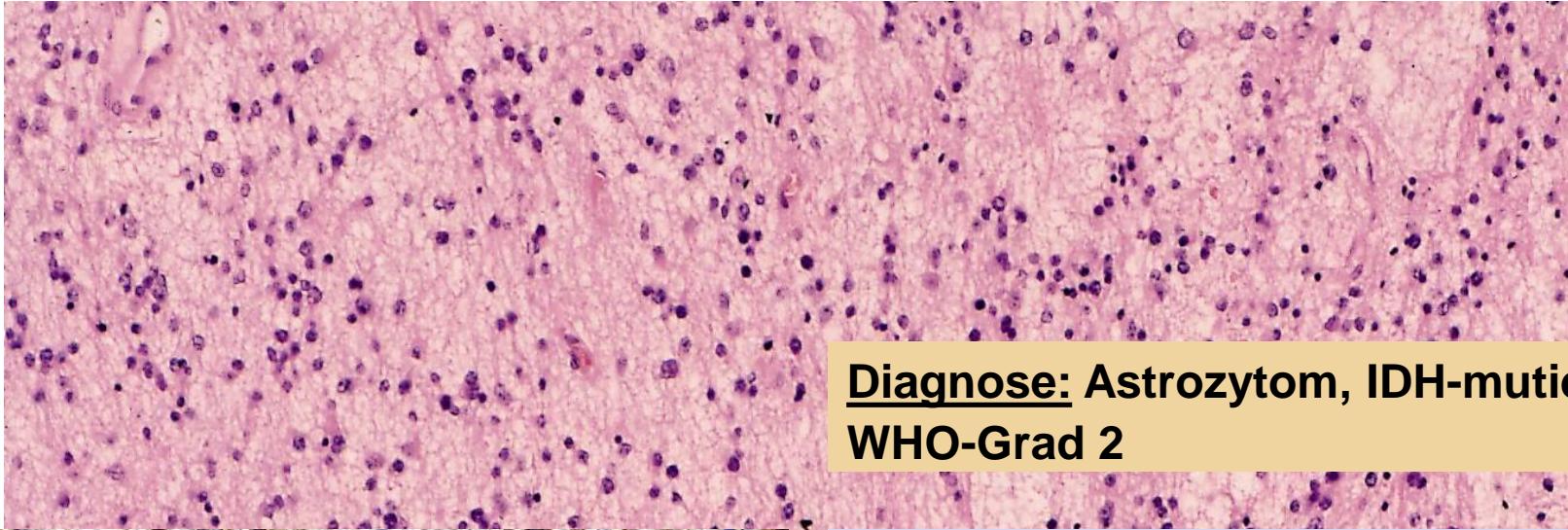
IDH-mutierte Astrozytome
WHO-Grad 4
haben eine bessere
Prognose als
Glioblastome IDH-Wildtyp
WHO-Grad 4.



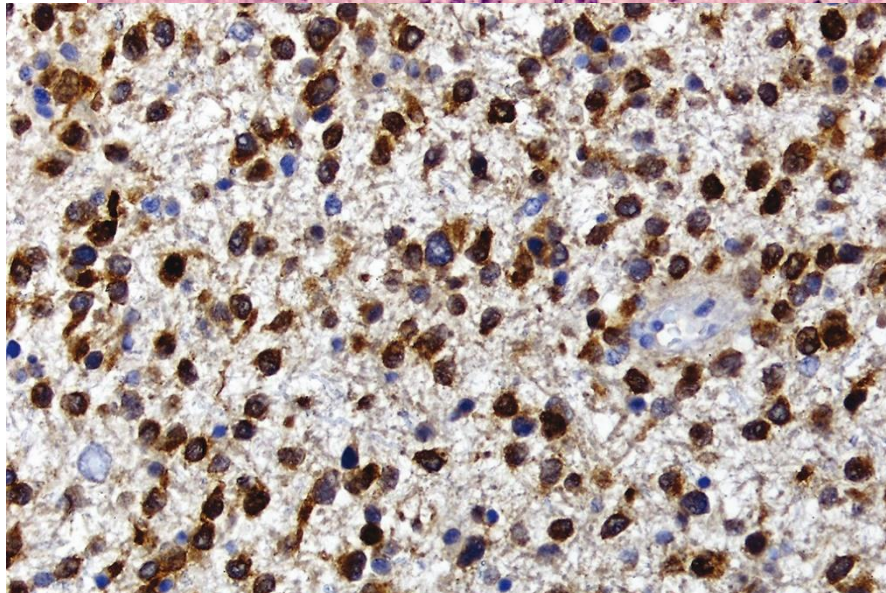
14 jähriger Patient,
Kopfschmerzen und
erstmaliger
epileptischer Anfall

links frontale
Raumforderung ohne
KM-Aufnahme

Jones J, Diffuse astrocytoma NOS ("protoplasmic"). Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 15 Dec 2024)
<https://doi.org/10.53347/rID-23788>



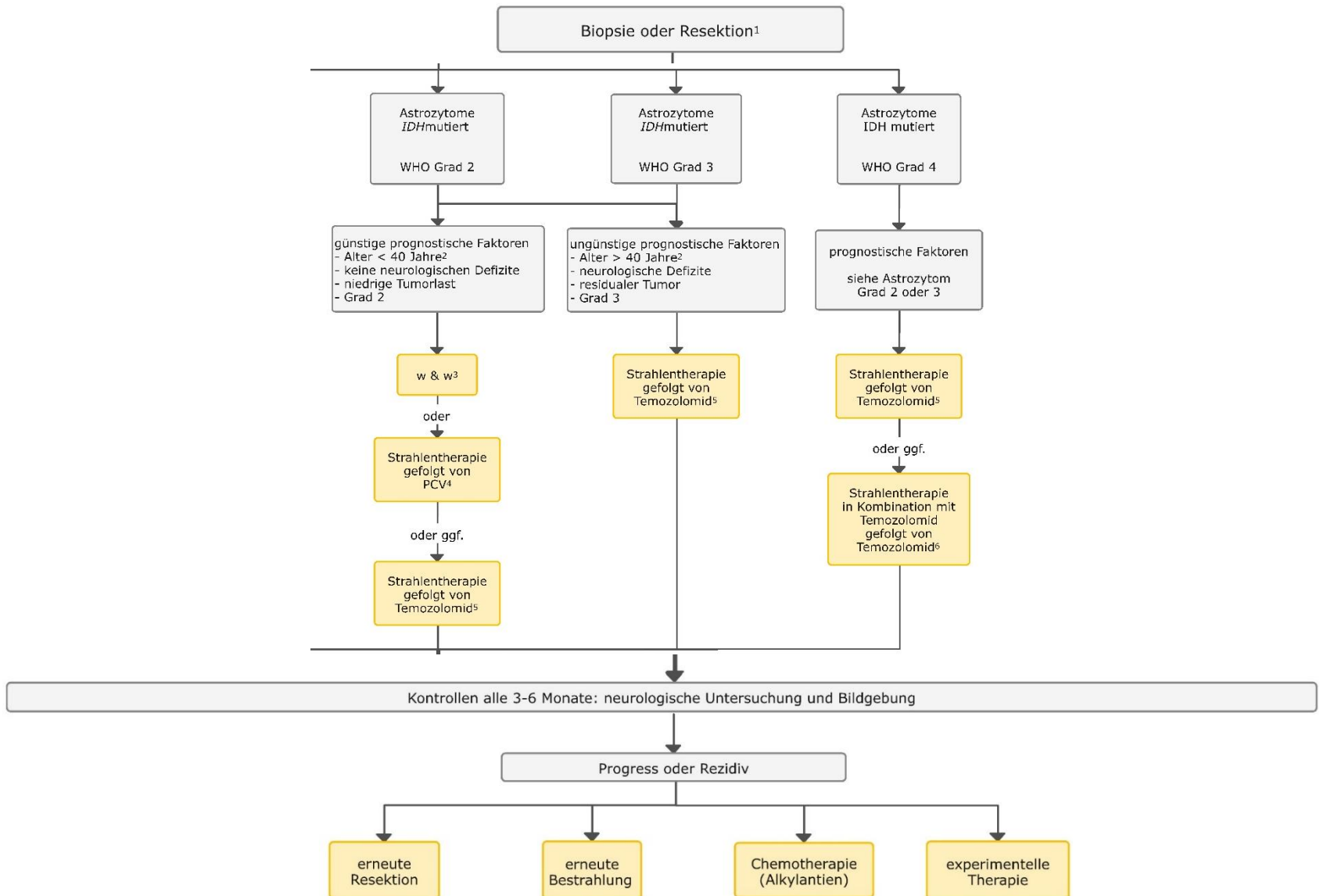
**Diagnose: Astrozytom, IDH-mutiert,
WHO-Grad 2**



Immunohistochemie: IDH1 R132H mutiert

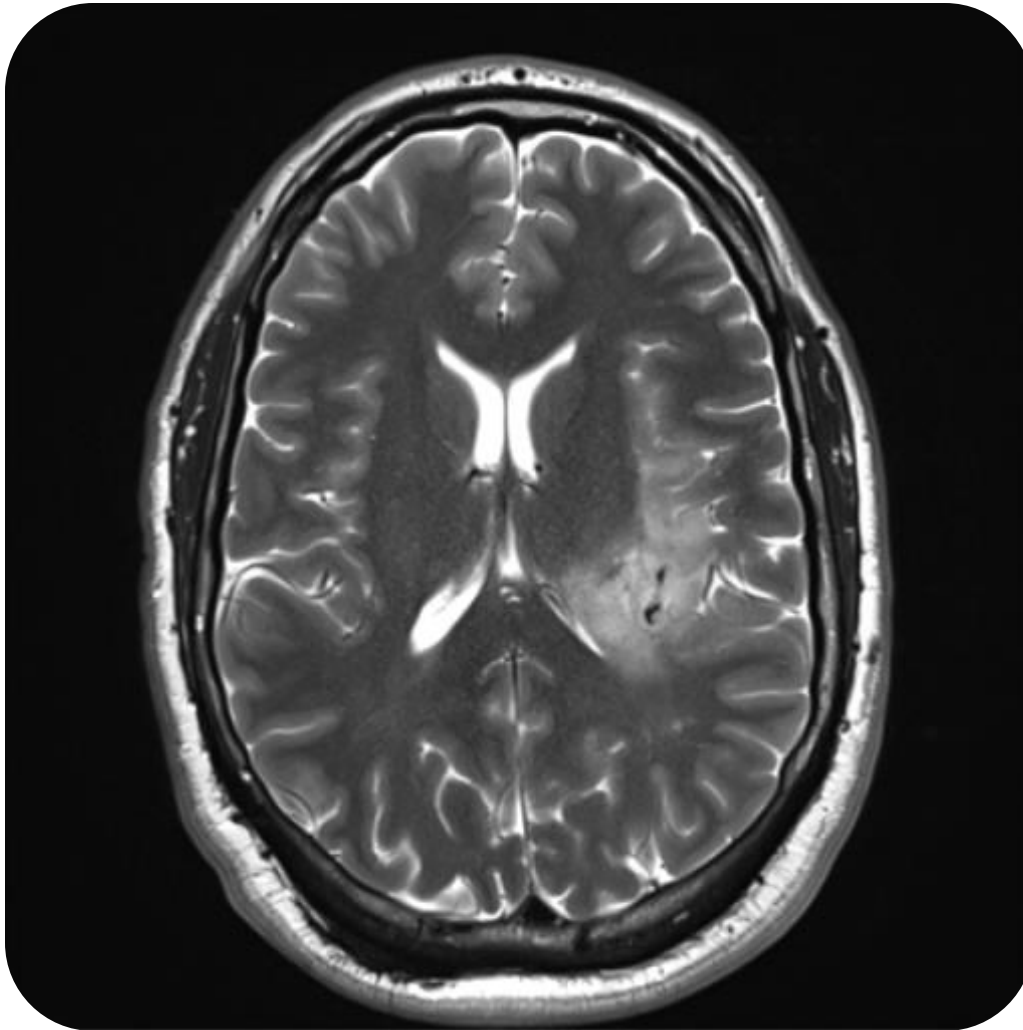
Histologie:

- mäßig erhöhte Zelldichte
- gelegentlich nukleäre Atypien
- keine Mitosen
- keine Nekrosen
- keine Gefäßproliferate
- diffus infiltrierendes Wachstum



Brain Tumor Rhapsody; Musik: Queen, Text: Arie Perry

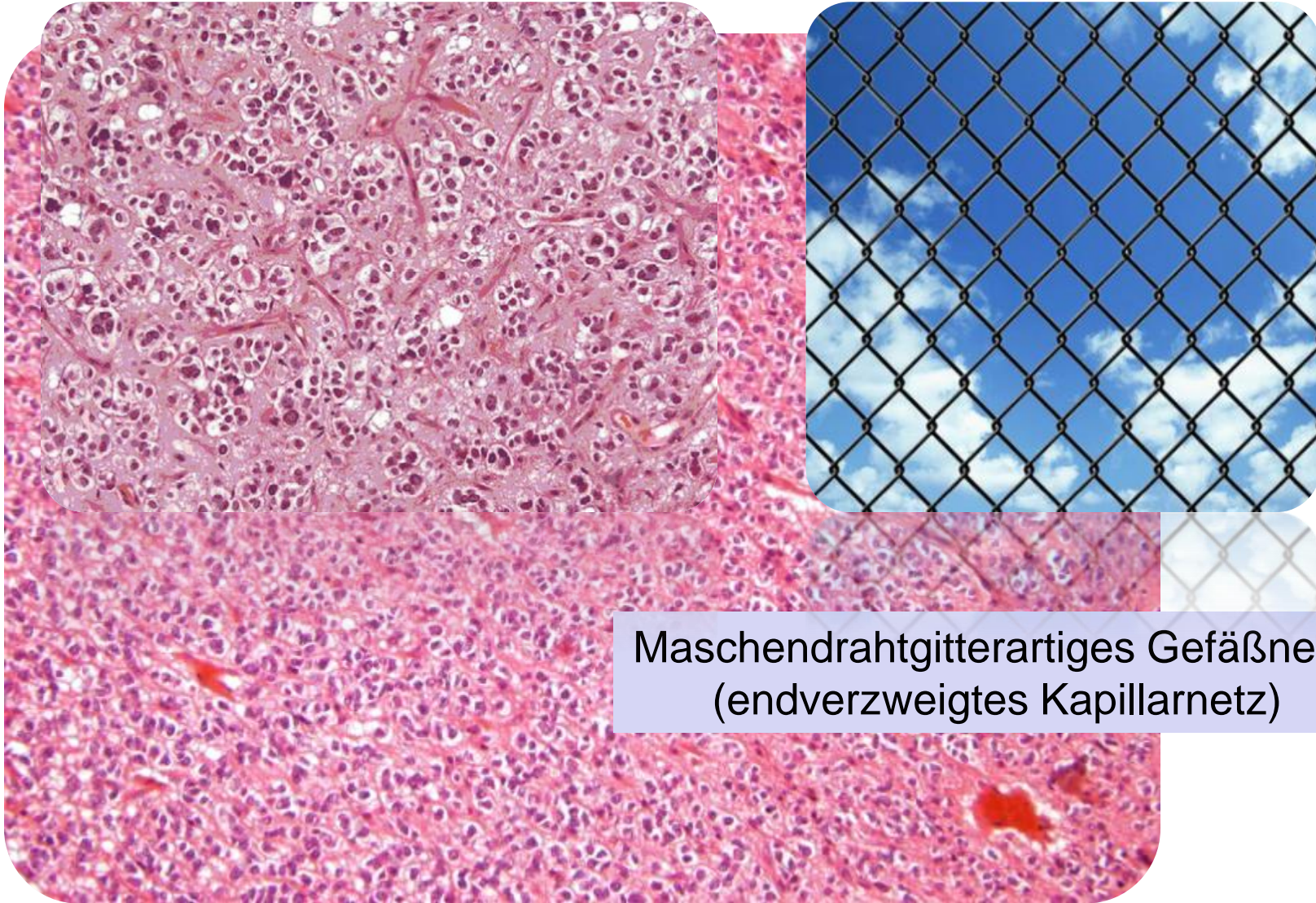
<https://www.youtube.com/watch?v=FfP4HTuu6Vs&t=1s>



40 Jahre alte Frau, vor 1 Woche bei der Arbeit epileptischer Anfall, zuvor „speech arrest“ und eine „Gedankenlücke“. Ein „speech arrest“ sei bereits einmal vor wenigen Jahren aufgetreten.

Beurteilung: Links insuläre schlecht abgrenzbare T2 hyperintense RF, teils mit Kalzifikationen.

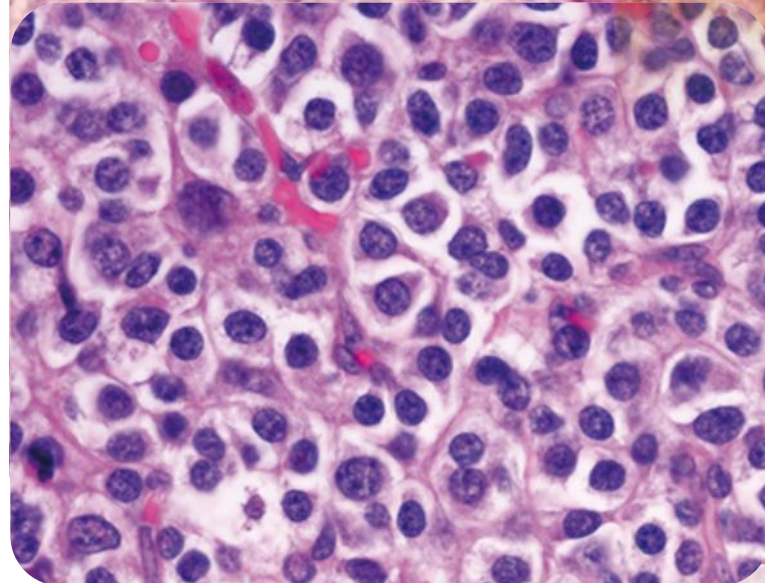
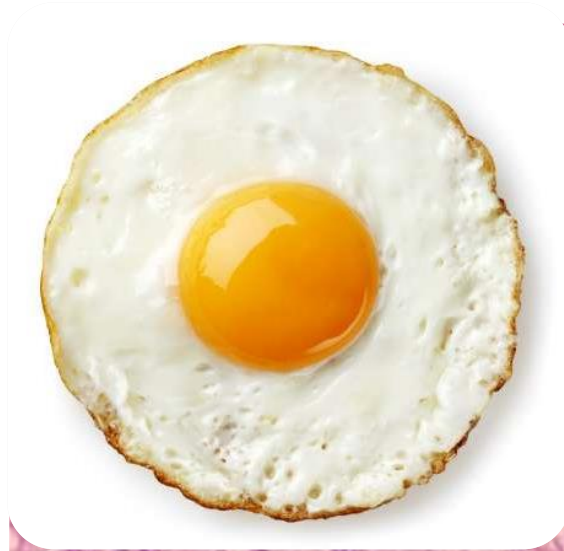
Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, [Radiopaedia.org](https://radiopaedia.org/?lang=us). From the case [rID: 78270](https://radiopaedia.org/cases/78270?lang=us)



Maschendrahtgitterartiges Gefäßnetz
(endverzweigtes Kapillarnetz)

<https://www.vidaxl.de/e/vidaxl-maschendrahtzaun-25-x-1-m-stahl-grau/8718475520498.html>

Jeremy H. Rees Oligodendrogliomas. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7516-1.00007-4>



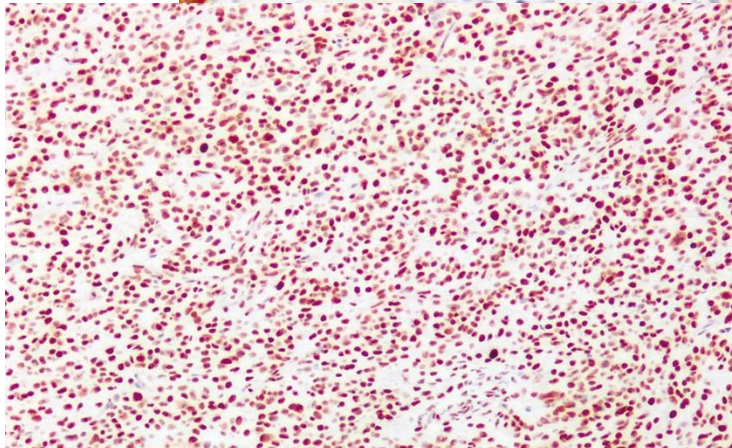
Histologie

- mäßiggradig erhöhte Zelldichte
- monomorphe, kleine runde Zellkerne
- perinukleärer Schrumpffartefakt („Spiegeleier / Honigwaben“)
- feines Gefäßnetz („Maschendraht“)
- Mineralisationen
- einzelne Mitosen möglich

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/6>
<https://lebensmittel-warenkunde.de/lebensmittel/milchprodukte-eier/eier/spiegelei.html>

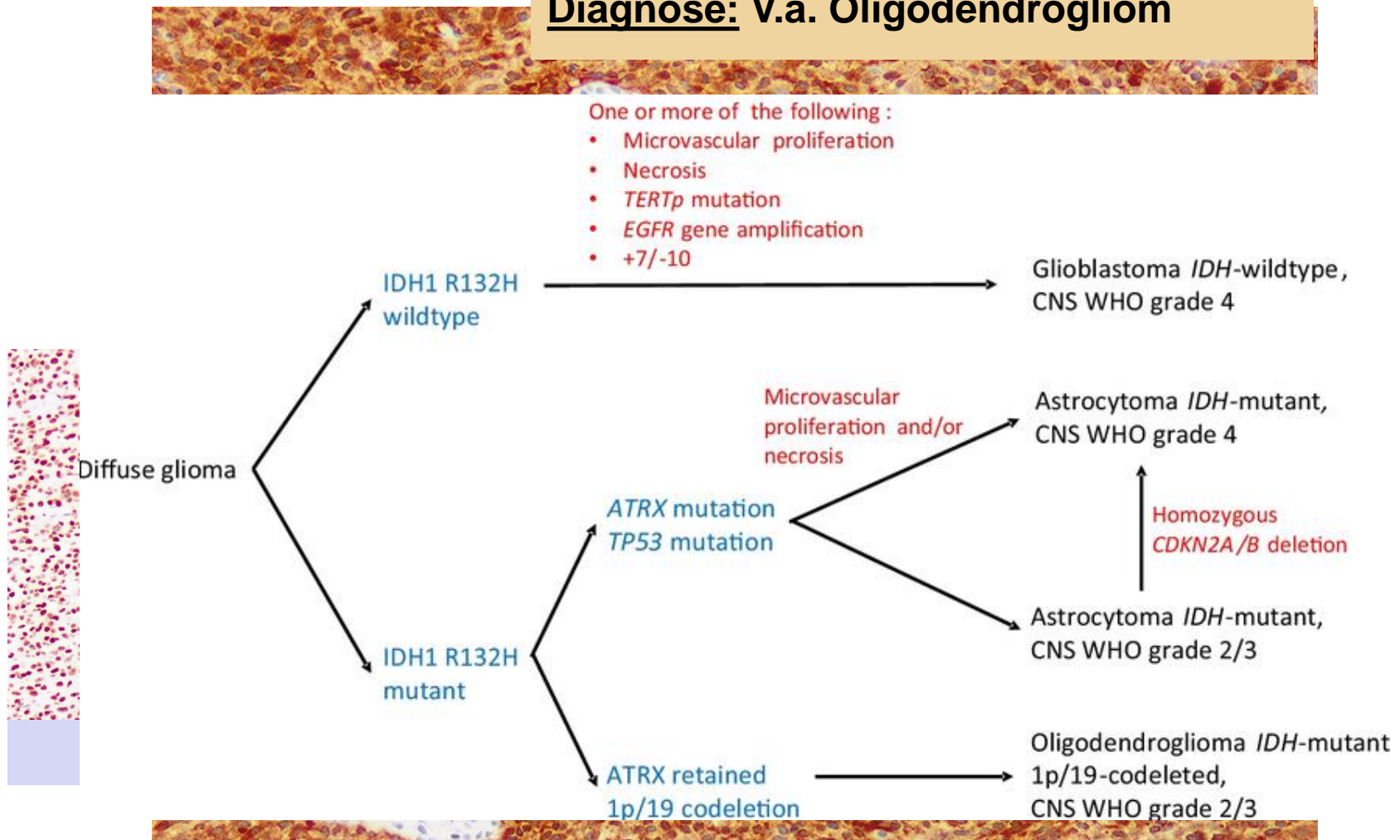
<https://www.bienenundnatur.de/aktuelles/melezitose-was-tun-bei-zementhonig-umtragen-lassen-honig-ernten/>

Diagnose: Astrozytom ??



Immunhistochemie: ATRX

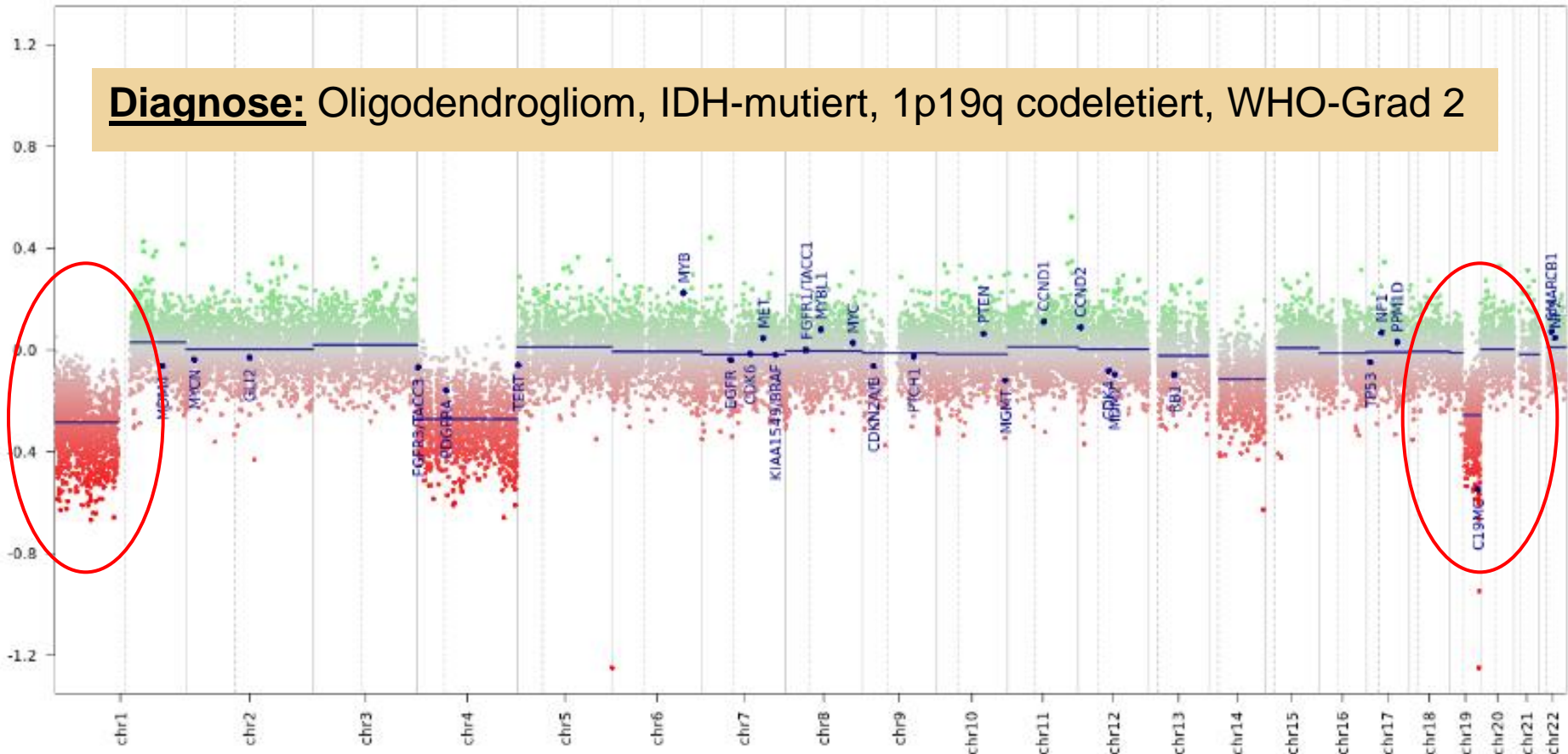
Diagnose: V.a. Oligodendrogliom



<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/6>

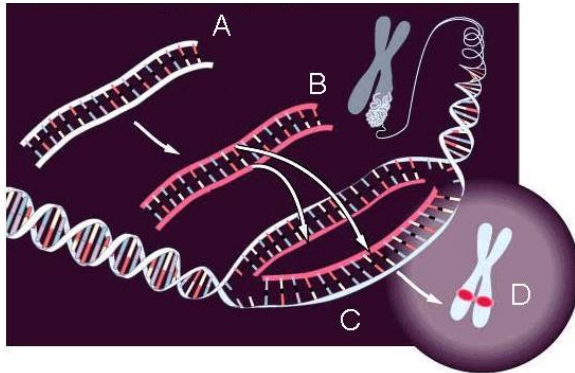
The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know. Sverre Helge Torp · Ole Solheim · Anne Jarstein Skjulsvik.

Diagnose: Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p19q codeletiert, WHO-Grad 2

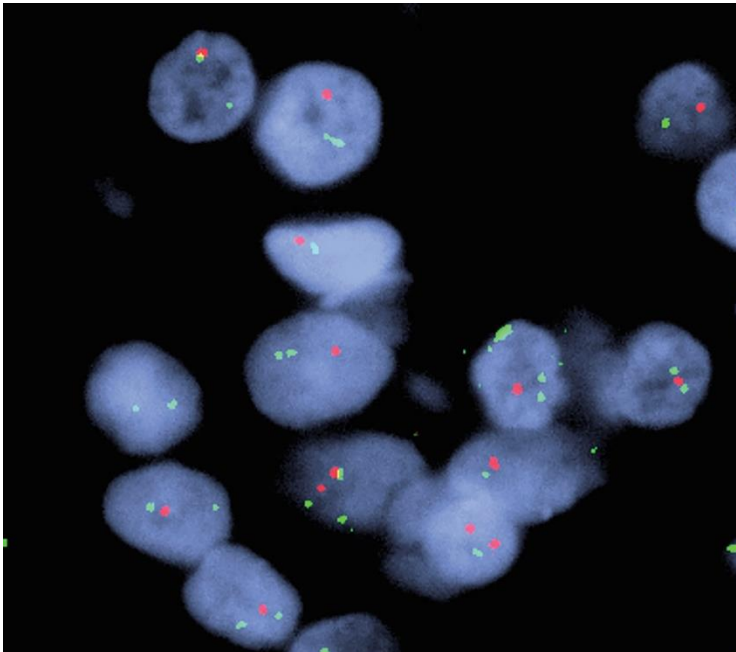


Eine 1p19q-Codeletion ist obligat zur Diagnosestellung!

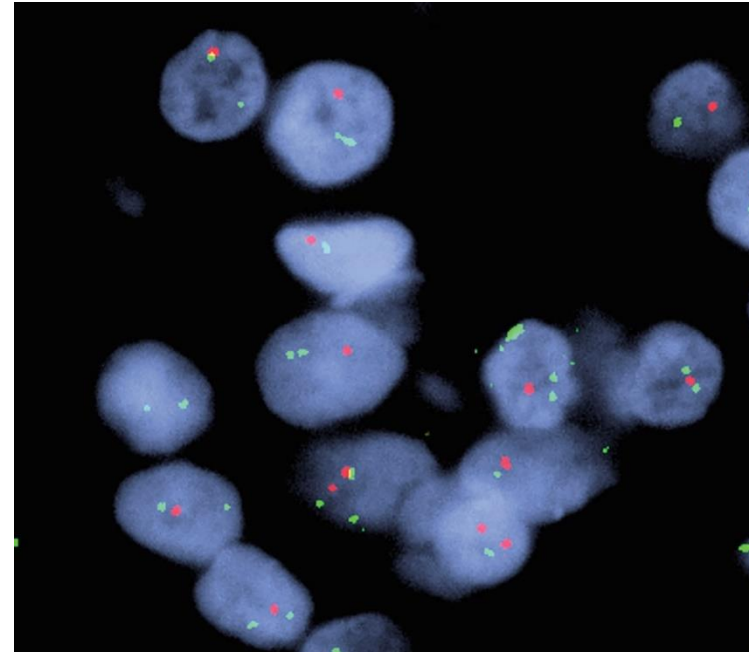
Alternativ: 1p19q-Codeletion in der CISH



= eine komplementäre DNA-Sequenz wird markiert, um die Sequenz in einem Gewebsschnitt (*in situ*) zu lokalisieren.



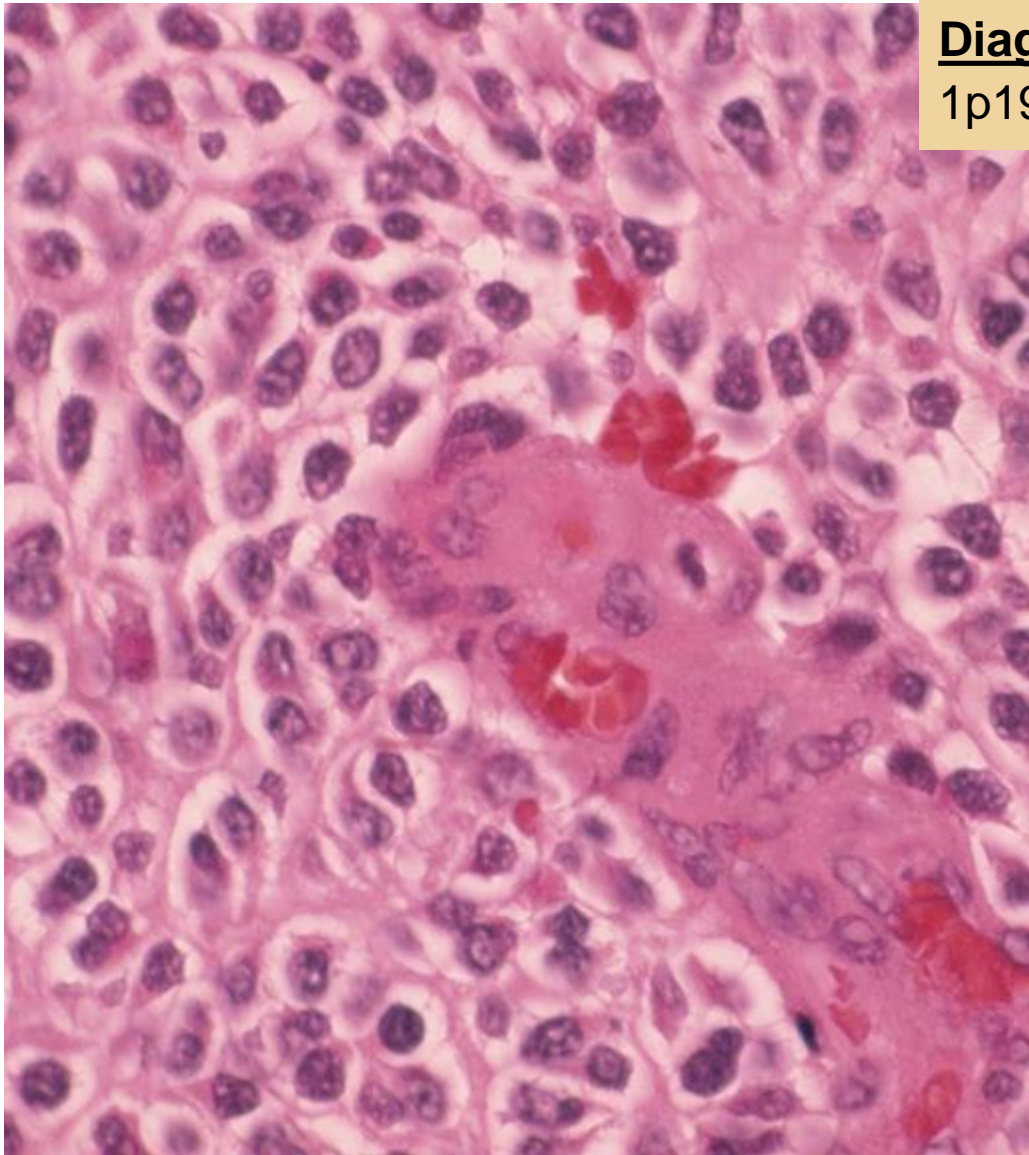
CISH: 1p (rot), 1q (grün)



CISH: 19p (grün), 19q (rot)

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/6>

<https://de.wikipedia.org/wiki/In-situ-Hybridisierung#/media/Datei:FISHtechnikent.JPG>



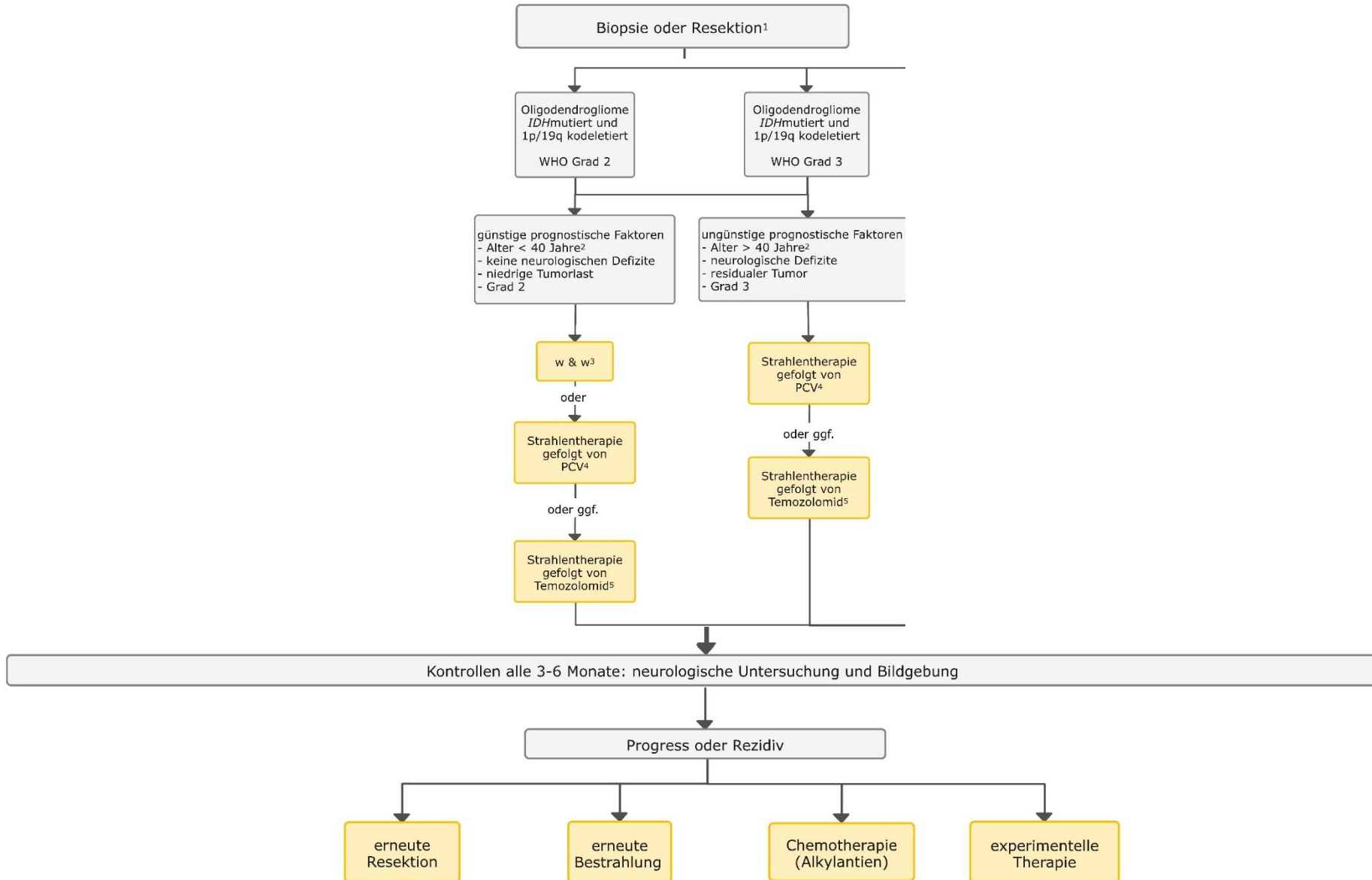
Diagnose: Oligodendrogliom, IDH-mutiert, 1p19q codeletiert, WHO-Grad 3

Histologie

- Deutlich erhöhte Zelldichte
- runde Zellkerne, vermehrte Pleomorphie
- perinukleärer Schrumpffartefakt („Spiegeleier / Honigwaben“)
- Gefäßproliferate
- Mineralisationen
- Zahlreiche Mitosen („brisk mitotic activity“)

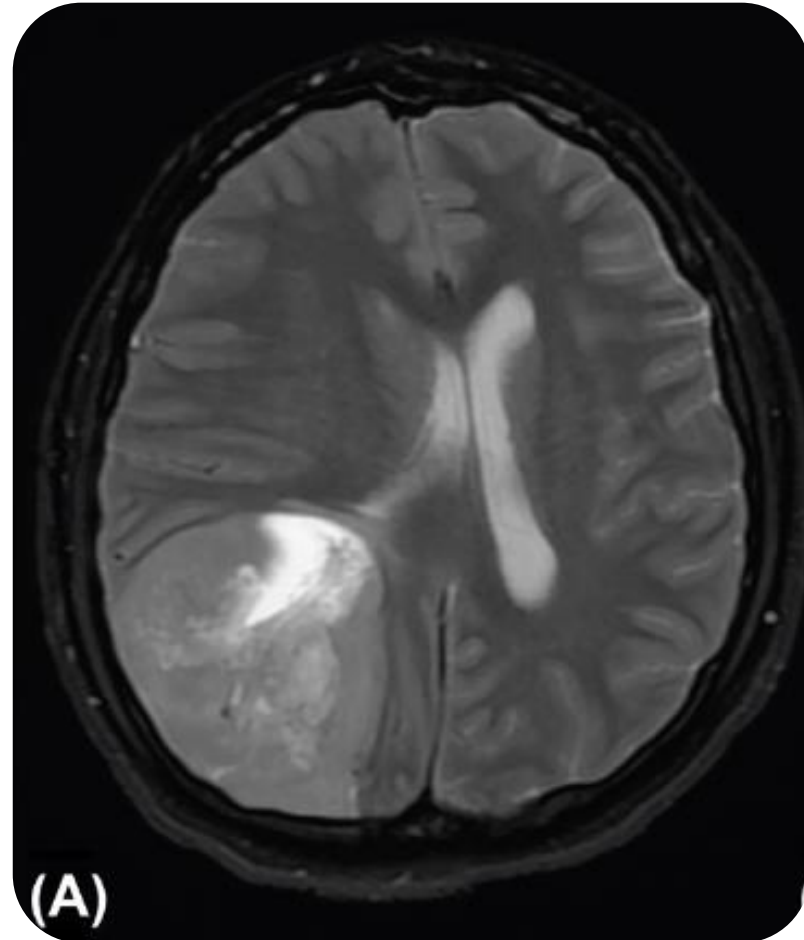
Molekular

CDKN2A/B-Deletion



Fallbeispiel 5

43 Jahre alter Mann,
epileptischer Anfall vor einem
Tag, anamnestisch
gelegentlich Sehstörung.



(A)

Yuanyuan et al 2020

Ist ein IDH-Wildtyp-Gliom mit malignen histologischen Eigenschaften automatisch ein Glioblastom?

Diagnose: Diffus hemisphärisches Gliom, H3 G34-mutiert WHO-Grad 4

Kriterien:

- Diffuses, zellreiches Gliom
- H3 G34R/V-Mutation
- Hemisphärische Lokalisation
- Ggf. Methylomprofil

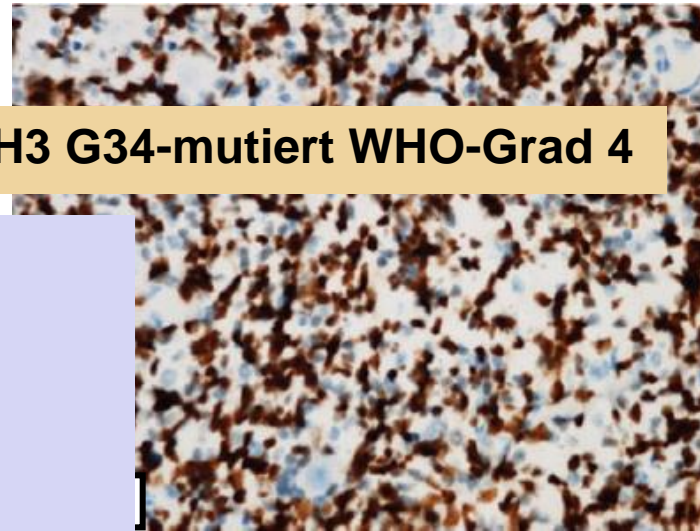
Klinisch:

- Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

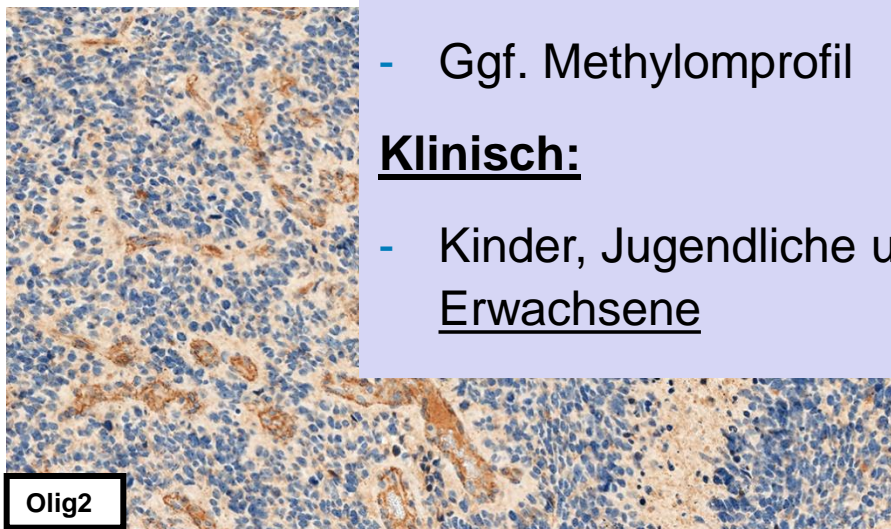
Maligne Gliome können morphologisch zwar wie ein Glioblastom aussehen, entsprechen molekular aber ggfls. auch seltenen, anderen Entitäten



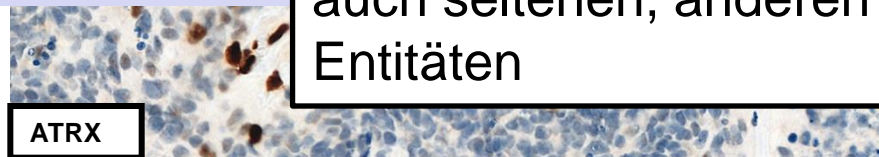
HE



Yuanyuan et al 2020

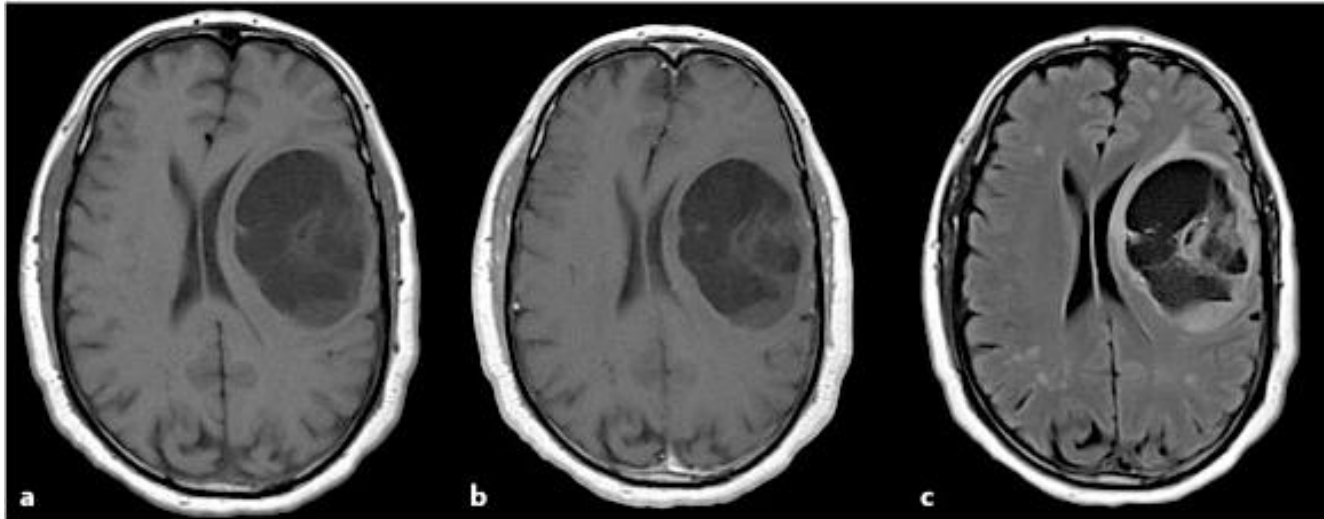


Olig2



ATRX

58 Jahre alter Patient mit plötzlichem Tremor des Kinns und des rechten Arms, gefolgt von einem generalisierten epileptischen Anfall mit Urininkontinenz und Sturzereignis. Der Anfall sistierte spontan. EA: arterielle Hypertonie, D.m. II



a T1 without contrast. **b** T1 with contrast, **c** FLAIR.

Beurteilung: 5.6 × 8 × 5 cm komplexe zystische Läsion im links frontoparietal, mit Masseneffekt auf den Seitenventrikelmas S.

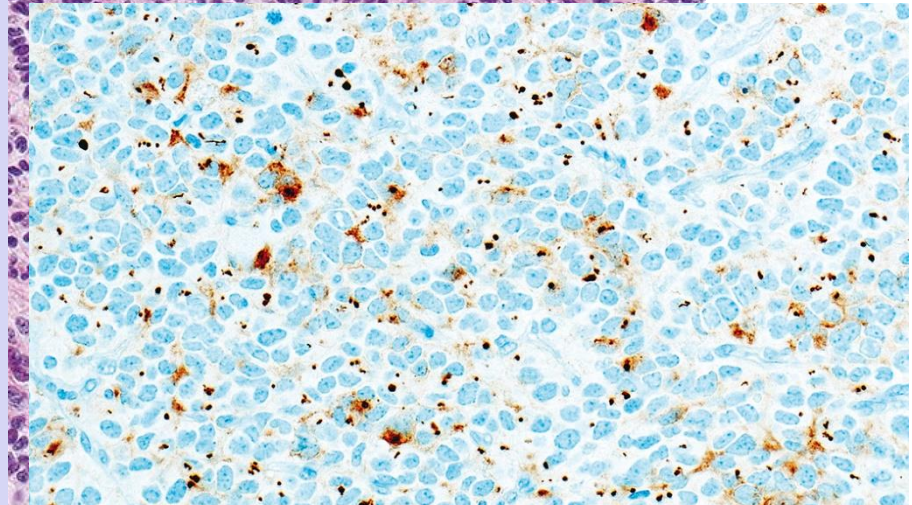
Lopez G. et al. Supratentorial Tanycytic Ependymoma in an Adult Male: Case Report and Review of Literature. Case Rep Oncol 2015;8:159-163 <https://doi.org/10.1159/000380906>



Diagnose: Supratentorielles Ependymom WHO-Grad 2

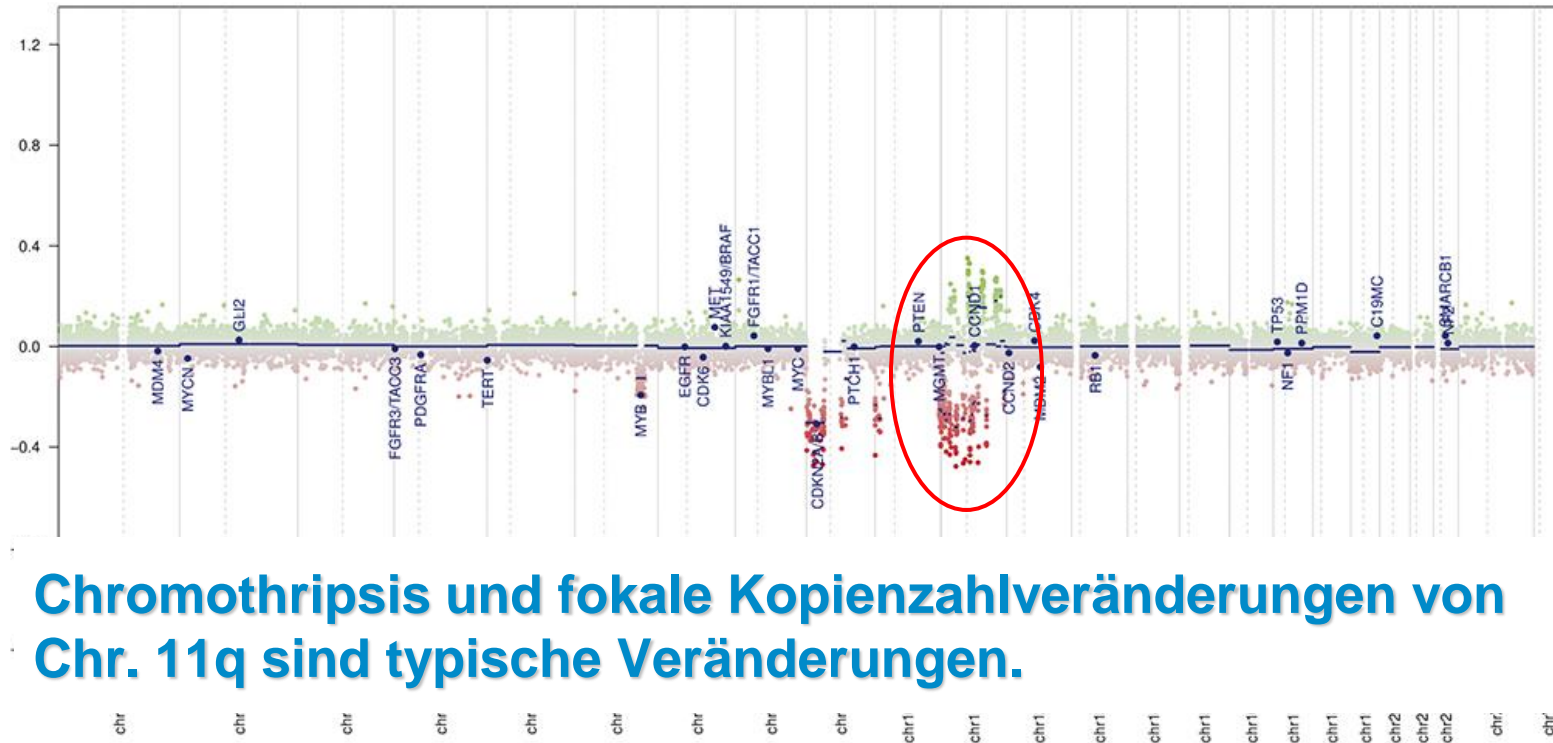
Histologie:

- mäßig erhöhte Zelldichte
- Pseudorosetten (perivaskulär)
- Rosetten
- High grade features:
 - Mitosen
 - Gefäßproliferate



EMA

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/44>



Chromothripsis und fokale Kopienzahlveränderungen von Chr. 11q sind typische Veränderungen.

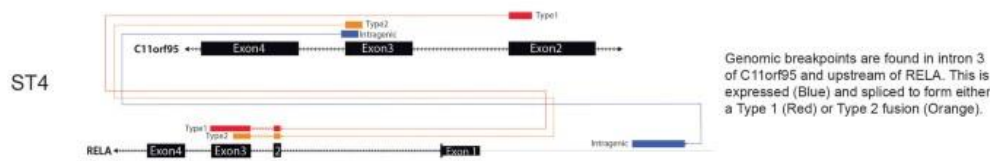
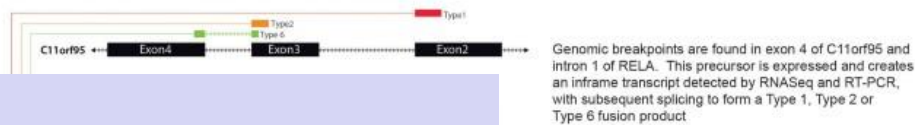
<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/229>



Integrierte Diagnose: Supratentoriales Ependymom mit ZFTA-Fusion, WHO-Grad 2

Molekular:

- Nachweis einer ZFTA-Fusion
- Passendes epigenetisches Profil



Parker et al. C11orf95–RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma *Nature* volume 506, pages451–455 (2014)

	Lokalisation	Operative Radikalität	Adjuvante Therapie
Ependymom, WHO-Grad 2	supratentoriell	komplett oder inkomplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
	infratentoriell	komplett oder inkomplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (50,4 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
	spinal	komplett	Beobachtung
		inkomplett	Beobachtung oder Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (50,4 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
	leptomeningeale Aussaat im MRT oder pos. Liquorzytologie		Neuroachsenbestrahlung (36 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche) plus Tumordosis wie oben
Ependymom, WHO-Grad 3	supratentoriell	komplett oder inkomplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (59,4 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
	infratentoriell	komplett oder inkomplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (50,4 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
	spinal	komplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche) oder Beobachtung
		inkomplett	Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (54 Gy, 5 × 1,8 Gy/Woche)
Ependymom mit C11orf95-Fusion	supratentoriell		Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion
Ependymom mit YAP1-Fusion			Gemäß pädiatrisch-onkologischer Protokolle

https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/07/030099_LL_Gliome_2021_final.pdf



7 jährige Patientin,
halbseitig
zunehmende
Paresen und
Hirnnervenausfälle

Differentialdiagnosen des IDH-Wildtyp Glioms mit malignen Eigenschaften

Diagnose: Diffuses Mittelliniengliom (DMG), H3K27-alteriert, WHO-Grad 4

Kriterien:

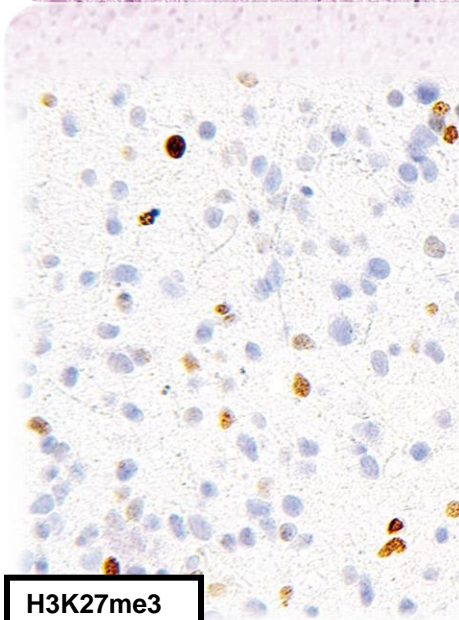
- Diffuses Gliom
- Verlust der Expression von H3K27me3
- Nachweis **H3K27M**-Mutation oder EZHIP-Überexpression/ EGFR-Mutation oder passenden Methyloprofil
- Lage in Mittellinienstrukturen: z.B. Thalamus, Medulla, Pons (ehem. DIPG)

Klinisch:

Kinder, junge Erwachsene



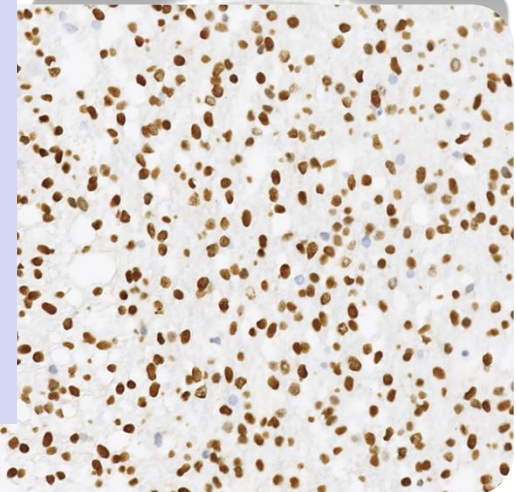
HE



H3K27me3



H3K27M



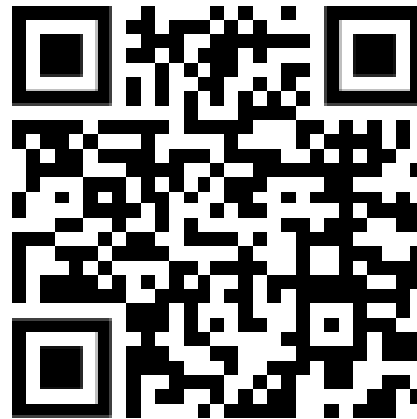
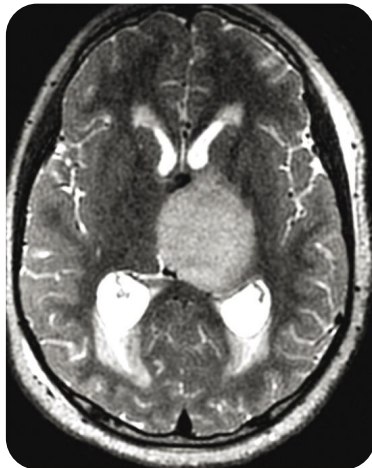
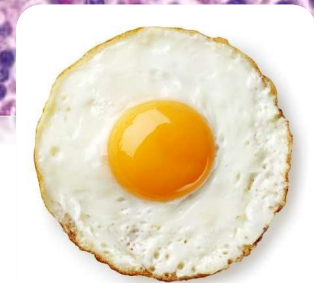
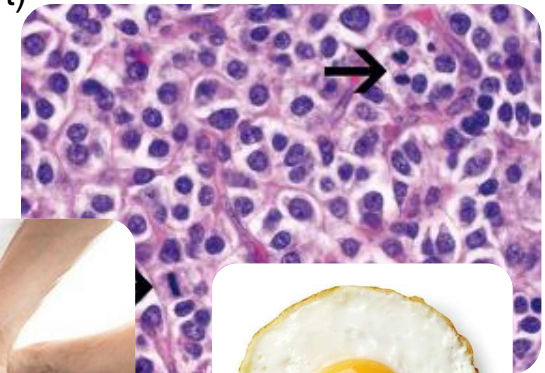
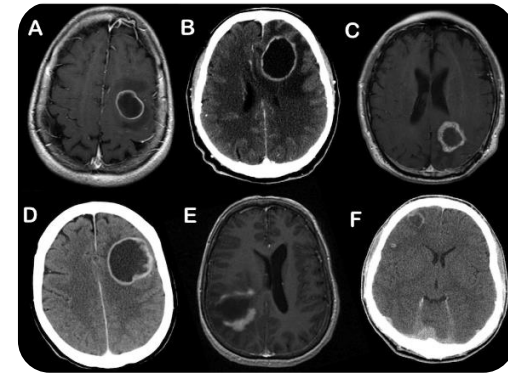
Take Home

bei intrakraniellen Raumforderungen ist für eine gezielte Therapie eine **feingewebliche Sicherung** anzustreben

Klinik, Bildgebung und Histomorphologie als **Basis** für eine gute weitere Einordnung, interdisziplinäres Vorgehen „guter Draht“

bei diffusen Gliomen im Erwachsenenalter unterscheidet man hochmaligne Glioblastome mit IDH-Wildtyp von IDH-mutierten Gliomen wie Astrozytomen und Oligodendrogliomen (diese obligat 1p/19q co-deletiert)

Ein methylierter MGMT-Promotor ist bei Glioblastom-Patienten prognostisch günstig



https://www.google.de/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Farztstellen.aerzteblatt.de%2Fde%2Fredaktion%2Farzt-und-klinik%2Fmanifest-fuer-eine-bessere-zusammenarbeit&psig=AOvVaw2LYvt1_ZdBLhVawXHPOU9d&ust=173439226948000&source=images&cd=efe&opi=89978449&ved=OCBQQjRqFwoTCITINP4qooDFQAAAAAABAAE
<https://lebensmittel-warenkunde.de/lebensmittel/milchprodukte/eier/eier/spiegelei.html>
<https://www.google.de/url?sa=i&url=https%3A%2F%2FcorepicturesEN%2F17%2F08%2F10.html&psig=AOvVaw0qm9cUlnCT5OfzQUeHpR8&ust=1734384815286000&source=images&cd=efe&opi=89978449&ved=OCBQQjRqFwoTCMC77oLdqooDFQAAAAAABAAE>
<https://radiopaedia.org/blog/magic-dr>

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Fragen, Anregungen oder Kritik gerne an:
Peter.Kuzman@medizin.uni-leipzig.de