

# Genetik von Hirntumoren des Erwachsenenalters

Klaus Zang

Institut für Humangenetik  
Universität des Saarlandes  
Homburg/Saar

## Zusammenfassung

Unter Hirntumoren werden alle innerhalb des Schädels liegenden Geschwülste des Zentralnervensystems zusammengefasst. Sie zeigen eine enorme histologische und zytologische Variationsbreite und eine erhebliche intratumorale Heterogenität. Die WHO-Klassifikation differenziert mehr als 120 Subtypen, deren Beschreibung von Zellen des embryonalen und adulten Gehirns abgeleitet ist. Dem entspricht bereits nach dem heutigen Kenntnisstand eine Vielzahl teils übereinstimmender, teils sich ausschließender primärer und progressions-assoziiertes somatischer genetischer Veränderungen, deren Nachweis sowohl differentialdiagnostisch, als auch prognostisch hilfreich sein kann.

## Schlüsselwörter

Gliome, Meningeome, genetische Veränderungen, Progressionsparameter

## Summary

Brain tumours comprise all neoplastic lesions of the central nervous system that arise within the skull cavity. They display a wide range of histological and cytological varieties as well as considerable intratumoural heterogeneity. The WHO classification discerns more than 120 subtypes the nomenclature of which is derived from cells of the embryonal or adult brain. Already at the present state of knowledge, this morphological classification, correlates with a large number of either corresponding or mutually excluding primary and progression-associated somatic genetic changes. These aberrations can be of major clinical significance for the differential diagnosis as well as for the prognosis of brain tumours.

## Keywords

Gliomas, meningiomas, genetic aberrations, progression associated parameters

## Einleitung

Hirntumoren sind vergleichsweise selten. Sie liegen in Deutschland bei den Frauen mit 3,7 % auf dem 10. Platz und bei den Männern mit 2,7 % auf dem 14. Platz der gesamten Tumorzinzidenz. Internationale Zahlen sind vergleichbar. Unter der unscharfen klinischen Bezeichnung „Hirntumoren“ werden üblicherweise alle intrakraniellen Geschwülste unterschiedlicher histogenetischer Entwicklung zusammengefasst. Nur etwa 50 % sind neuroepitheliale Tumoren, unter denen wiederum neuronale Tumoren nur eine verschwindende Minderheit ausmachen. Die überwiegende Mehrzahl sind Gliome. Weitere rund 25 % sind Meningeome, obwohl die Hirnhäute weniger als 5 % der intrakraniellen Masse ausmachen. Unter den restlichen 25 % finden sich etwa zu gleichen Teilen Geschwülste der Hirnnerven, vor allem Schwannome, Tumoren der Sellaregion, d.h. Hypophysenadenome und Kranio-pharyngeome, Gefäß- oder Fehlentwicklungstumoren sowie schwer zu klassifizierende (Misch-)Tumoren.

Hirntumoren treten in der Regel sporadisch auf; sie können jedoch auch Teil eines autosomal-dominanten (Tumor-) Syndroms sein und stehen dann meist in ätiologischem Zusammenhang mit der Keimbahn- oder Keimzellmutation eines Tumor-Suppressorgens.

Die histologisch-zytologische Variationsbreite der Hirntumoren ist ganz erheblich. Sie liegt fast in der Größenordnung aller übrigen Körpertumoren

zusammen. Einige der genetischen Veränderungen können bei fast allen Hirntumoren auftreten. Andere sind spezifisch für bestimmte Tumorentitäten. Die phänotypischen Unterschiede der einzelnen Hirntumoren beruhen offenbar zusätzlich auf unterschiedlichen Genexpressionsmustern der betreffenden Matrixzellen, aber auch auf unterschiedlichen überwiegend noch nicht erforschten zusätzlichen genetischen Veränderungen. Im Rahmen dieser kurzen Übersicht kann nur auf die häufigsten Tumoren und auf deren besondere biologische Eigentümlichkeiten eingegangen werden.

Dazu gehört einmal die anatomische Situation der geschlossenen Schädelhöhle, die keine Volumenzunahme zulässt, sondern bei Entwicklung eines Tumors Volumenverschiebungen und eine Druckzunahme auslöst, die unabhängig von der Bösartigkeit des Tumors letztlich zum Tode führt. Eine extracerebrale Metastasierung erfolgt fast nie. Die Forschung über neuronale Stammzellen hat neue Erkenntnisse bezüglich des ganz ungewöhnlichen migratorischen Verhaltens von Gliomen und der Häufigkeit von Hirntumoren mit embryonalen Charakteristika geliefert. Histologisch wird auch bei den intrakraniellen Tumoren üblicherweise zwischen benignen und malignen unterschieden. Wie bei den Gliomen zu zeigen sein wird, ist eine solche Unterscheidung jedoch nur von untergeordneter, überwiegend auf die Überlebenszeit reduzierter, Bedeutung. Gliome sind kaum kurativ therapierbar. Mit Ausnahme jugendlicher pilozytischer Astrozytome, einiger niedriggradiger Oligodendrogliome und der Mehrzahl der Meningeome gelingt die operative Entfernung aller Tumorzellen selten. Die Tumoren rezidivieren, häufig in malignerer Form. Die in ihrer Dignität und relativen Häufigkeit deutlich abweichenden kindlichen Hirntumoren sind nicht Gegenstand dieser Übersicht.

### Gliome

Diese Tumoren werden üblicherweise histologisch und nach ihrer Dignität, d.h. ihrem Differenzierungsgrad (Grad I-IV), entsprechend einer WHO-Klas-

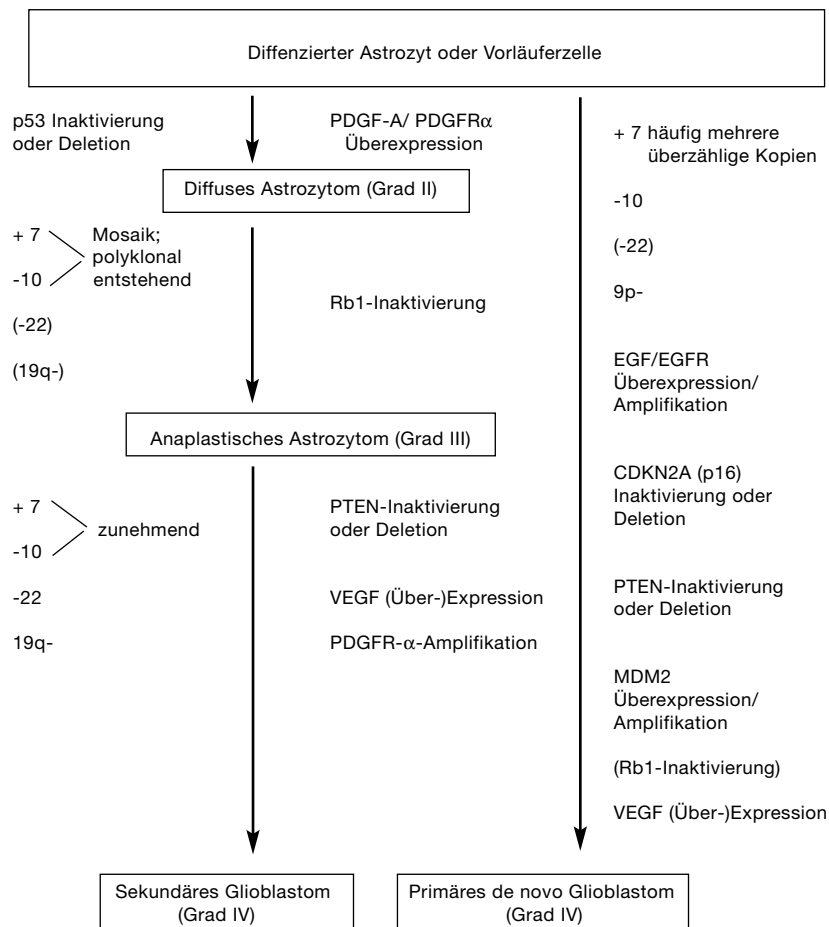
sifikation eingeteilt (Kleihues and Cavenee, 2000). Von den neuroepithelialen Tumoren sind rund 90 % Gliome, davon 70 % Astrozytome, 7 % Oligodendrogliome, bzw. oligo-astrozytäre Mischtumoren und 3 % Ependymome unterschiedlicher Dignität. Alle übrigen sind beim Erwachsenen selten. Astrozytäre Tumoren werden eingeteilt in, meist juvenile, pilozytische Astrozytome (Grad I, meist auch nicht höhergradig rezidivierend), diffuse Astrozytome (Grad II), anaplastische Astrozytome (Grad III) und Glioblastome (Grad IV). Hinzu kommen die deutlich selteneren Oligodendrogliome und Oligoastrozytome (Grad II, bzw. III), sowie Ependymome (Grad II, bzw. III). Fast die Hälfte der Gliome sind Glioblastome, die wohl bösartigsten und therapieresistentesten Tumoren des Menschen überhaupt.

Die Bezeichnung „diffuse“ Gliome weist auf die ungewöhnliche Fähigkeit auch niedriggradiger Gliome hin, das umliegende Hirngewebe weiträumig zu infiltrieren, ohne zunächst dessen Zyto- und Faserarchitektur und neuronale Funktionen zu zerstören. Dieses Fehlen klarer Tumorbegrenzungen ist (neben der weitgehenden Chemo- und Strahlenresistenz) der Grund für die Unmöglichkeit, auch niedriggradige Hirntumoren operativ restlos zu entfernen. Die Gradierung selbst folgt einfachen histologischen Kriterien: Bereits niedriggradige Gliome zeigen eine erhebliche zytologische Polymorphie; anaplastische Gliome weisen eine zunehmende mitotische Aktivität und zunehmende Zelldichte auf; Glioblastome sind zusätzlich außer durch weiter zunehmende Proliferationsaktivität durch eine starke Angiogenese und durch Mikronekrosen gekennzeichnet. Sowohl die histologische als auch die genetische Charakterisierung von Gliomen wird durch die oft erhebliche intratumorale Heterogenität erschwert. Molekulargenetische (LOH-) Ergebnisse am Tumorphomogenat können quantitativ und im Verteilungsmuster von immunzytochemischen und FISH-Ergebnissen am Schnittpräparat und diese wiederum von CGH-Ergebnissen nach DOP-PCR mikrodissasierter kleiner Areale erheblich abweichen

(Jung et al. 1999). Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen und methodischen Richtungen stimmen überein bezüglich der Zunahme typischer genetischer Veränderungen mit zunehmender Malignität, sowie bezüglich eines einheitlichen Grundgerüsts sich summierender genetischer Veränderungen (Kleihues and Cavenee, 2000; Rasheed et al. 1999). Überraschenderweise kommt dabei einer zunehmenden numerischen Chromosomeninstabilität mehr unter Verlust, als unter Zugewinn, ganzer Chromosomen (-arme), bzw. größerer mikroskopisch noch auflösbarer Chromatinstrukturen eine erhebliche Bedeutung zu (Übersicht bei Kleihues and Cavenee, 2000; Loeper et al. 2001). Die Aktivierung bekannter, aber auch noch unbekannter Onkogene scheint nach den bisherigen Erkenntnissen eine wesentliche Rolle zu spielen. Es finden sich mit zunehmender Malignität einige charakteristische Amplifikationseinheiten unter Einbeziehung bekannter Wachstumsfaktor-Liganden und -Rezeptoren. Es sind erst wenige beteiligte Tumorsuppressorgene definiert. Die häufigsten numerischen Veränderungen sind +7, -10 und -22, die häufigsten strukturellen Veränderungen sind 9p-(CDKN 2A (P16)/ARF(P14)/CDKN2B (P15)), 10q-(PTEN) und 17p-(P53); die am häufigsten zu beobachtenden Amplifikationen liegen auf 7 (u.a. EGFR, selten CDK6) bzw. auf 12q (u.a. MDM2 oder CDK4).

**Pilozytische Astrozytome (Grad I)** zeigen zytogenetisch, aber auch molekulargenetisch, nur wenige und überwiegend uneinheitliche Veränderungen. Seltene höhergradige (Rezidiv-)Tumoren zeigen astrozytomtypische Veränderungen.

**Diffuse Astrozytome (Grad II)** sind durch p53-Mutationen bzw. -Deletionen bei sonst ebenfalls seltenen und überwiegend unsystematischen Veränderungen gekennzeichnet. Eine mit Hilfe von FISH, nicht jedoch in der Zellkultur nachgewiesene variable Mosaik-Trisomie 7 und Monosomie 10 wird als Progressionsparameter diskutiert. Das Gleiche gilt für andere, mit in situ-Methoden bei einem Teil



**Abb 1** Gesicherte, aber nicht bei allen Tumoren (gemeinsam) auftretende genetische Veränderungen bei der Entwicklung und Progression von Astrozytomen. Primäre und sekundäre Glioblastome.

der Fälle nachgewiesenen fokalen, für höher gradige Gliome typische Veränderungen. Dies gilt insbesondere für die Überexpression von PDGF $\alpha$ -Ligand und -Rezeptor im Sinne eines autokrinen Zyklus, die als Mitursache der hohen Migrationsfähigkeit dieser Tumorzellen diskutiert wird. Trotz der häufig nachgewiesenen p53-Verluste findet sich kein Anhalt für eine erhöhte Aneuploidie.

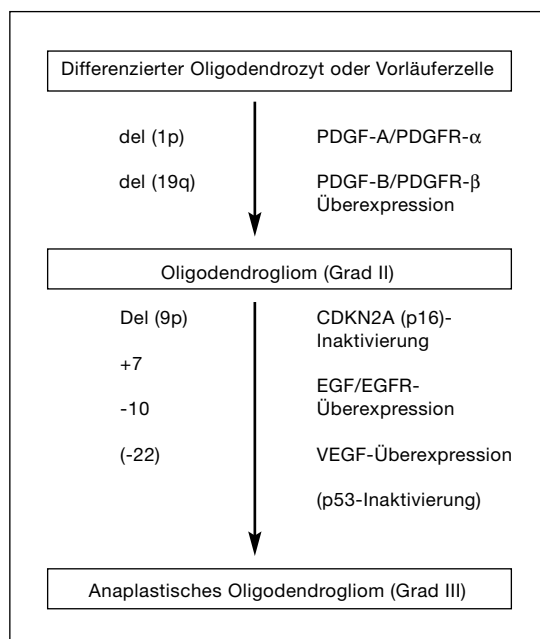
**Anaplastische Astrozytome** sind eher histologisch und durch eine quantitative Zunahme der genetischen Veränderungen, z.B. Allelverluste (LOH) auf 19q als durch weitere definierte qualitative Veränderungen von den niedriggradigen Astrozytomen abzugrenzen. Sie können fokal Glioblastom-spezifische Veränderungen zeigen. Bei rund 25 % der Fälle wird allerdings ein Verlust oder die Inaktivierung des Rb-Gens berichtet. Die Tumoren können sich nach einer Latenzzeit von oft mehreren Jahren primär oder als Rezidiv aus einem niedriggradigen diffusen Astrozytom entwickeln. Sie sind im Grunde ein Durchgangsstadium zum Glioblastom.

**Glioblastome** bestätigen in ihren genetischen Veränderungen die klinisch-epidemiologischen Befunde von zumindest zwei unterschiedlichen Subtypen. Einmal das weniger aggressive sekundäre Glioblastom jüngerer Menschen, das sich innerhalb von 5 bis 10 Jahren (meist als Rezidiv) aus einem niedriggradigen Astrozytom entwickelt und zum anderen das aggressivere primäre Glioblastom älterer Menschen (Median 55 Jahre). Nach dem jetzigen Kenntnisstand gibt es bei primären und sekundären Glioblastomen sowohl übereinstimmende genetische Veränderungen, wie Vermehrung der Kopienzahl von Chromosom 7, Verluste von Chromosom 10, bzw. homozygoter Aktivitätsverlust des PTEN-Gens und solche, die sich gegenseitig weitestgehend ausschließen. Dazu gehören die p53-Inaktivierung und PDGFA/PDGFR $\alpha$ -Überexpression beim sekundären und die p16-Inaktivierung und EGFR- und/oder MDM2-Amplifikation beim primären Glioblastom (Abbildung 1). Histologisch und in ihrer Therapieresistenz unterscheiden sich diese Tumoren nicht. Während das primäre Glioblastom in der Regel innerhalb von weniger als einem Jahr zum Tode führt, ist beim sekundären Glioblastom

die durchschnittliche Lebenserwartung etwas länger. Neuere Ergebnisse deuten daraufhin, dass die starke Angiogenese korreliert ist mit einer EGF/EGFR-induzierten VEGF-Überexpression (Übersicht bei Maher et al. 2001).

**Oligodendrogliome** haben in der Regel eine längere Anamnese und günstigere Prognose als Astrozytome. Sie infiltrieren geringer, sind dadurch besser operativ angebar und lassen sich häufig chemotherapeutisch erfolgreich behandeln. Sie zeigen von Astrozytomen abweichende charakteristische genetische Veränderungen. Es sind meist nur molekulargenetisch und nicht zytogenetisch nachweisbare heterozygote Stück-Verluste der Chromosomenarme 1p und 19q, einzeln, meist jedoch in Kombination auftretend. Die entscheidenden Gene auf diesen Chromosomenarmen sind noch nicht bekannt, obwohl bereits sehr enge Konsensus-Regionen festgelegt sind. Im Zuge der Progression zu anaplastischen Tumoren entwickeln sich zusätzlich Astrozytom-spezifische Veränderungen, wie 9p-, und PDGFA/R- bzw. EGF/R-Überexpressionen.

**Oligoastrozytome** sind nicht allzu selten und von besonderem histogenetischem, wie molekulargenetischem Interesse. Bei ihnen stellt sich die Frage nach einem polyklonalen Misch tumor unbekannter (exogener) Induktion oder einer unterschiedlichen pathologischen Ausdifferenzierung und Proliferation einer gemeinsamen embryonalen (OIIA-)Vorläufer-



**Abb 2 Genetische Veränderungen bei der Entwicklung und Progression von Oligodendrogliomen.**

Verluste von Chromosom 10 und von p53 werden v.a. bei oligoastrozytären Mischtumoren beobachtet. Als Vorläuferzelle wird die bipotente OIIA-Zelle diskutiert.

zelle. Die Tumoren zeigen sowohl Oligodendrogliom- als auch Astrozytom-typische genetische Veränderungen. Es ist noch nicht definitiv geklärt, ob die genetischen Veränderungen sich in den beiden Zelltypen unterscheiden. LOH-Untersuchungen am Homogenat können die Information nicht liefern; FISH-Untersuchungen am Schnittpräparat und CGH, bzw. LOH-Untersuchungen an Mikroklonen deuten auf unterschiedliche Verteilungsmuster hin (Kraus et al. 2001; eigene unpublizierte Befunde. Nienhaus, Weber et al. in Vorbereitung).

Möglicherweise können die neuronalen Stammzellbefunde der letzten Jahre sowohl zu diesem Phänomen als auch zu den migratorischen Fähigkeiten von Gliomzellen wichtige Informationen liefern. Auch im adulten Gehirn finden sich offenbar Lager neuronaler Stammzellen bevorzugt im subventrikularen Bereich und im Hippocampus, beides für Hirntumoren untypische Regionen. Es wird diskutiert, dass mutativ veränderte Stammzellen sowohl ihre embryonalen migratorischen Fähigkeiten wiedergewinnen und die typischen Bahnen einschlagen können, aber auch, dass sie sich dann an den Gliom-Prädilektionsorten vermehren und dort einen Tumor entwickeln (Übersicht bei Maher et al., 2001). Die Entstehung von Mischtumoren, wie Oligoastrozytomen, aber auch Gliosarkomen könnte auf diese Weise eine Erklärung finden, aber auch von nicht allzu selten auftretenden multiplen oder symmetrischen Schmetterlings-Gliomen, deren räumliche Distanz gegen eine

intracerebrale Metastasierung spricht. Weder histologisch noch aufgrund der genetischen Veränderungen lässt sich zum gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse entscheiden, ob ein malignes Gliom durch Entdifferenzierung und Proliferation adulter Gliazellen oder durch Migration und Proliferation neuronaler Stammzellen entstanden ist.

#### Meningeome

Bezogen auf die Menge des Ursprungsgewebes gehören die Meningeome neben dem Prostatakarzinom zu den häufigsten Tumoren des Menschen. Im Gegensatz zu den Gliomen sind sie eine relativ einheitliche Entität. Sie sind in der Regel gutartig (Grad I). Nur rund 10 % der Meningeome zeigen primär oder als Rezidiv eine Progression zum atypischen (Grad II) bzw. anaplastischen (Grad III) Tumor nach WHO-Klassifikation. Meningeome sind fast ausschließlich sporadische Tumoren. Dem seltenen multiplen oder familiären Auftreten liegt fast immer eine Neurofibromatose 2 (NF2) zugrunde. Abgesehen von Tumoren mit einem sehr ungünstigen Lage, ist infolge des nicht-invasiven Wachstums meist eine operative Entfernung in toto möglich. Trotzdem ist die Rezidivrate überraschend hoch. Rezidive, aber auch gelegentliche nicht-familiäre multiple Tumoren sind hoch korreliert mit einem radiologisch erkennbaren peritumoralen Ödem, das unabhängig von Tumorgrad und -größe auftreten kann, aber wiederum hoch korreliert ist mit einer Überexpression von VEGF. Bekanntermaßen vermag VEGF nicht nur die Prolifera-

tion von Gefäßendothelien zu induzieren, sondern auch die Gefäßpermeabilität zu erhöhen und (Tumor-)Zellen zu mobilisieren (Übersicht bei Sanson und Cornu, 2000; Zang, 2001). Diese VEGF-Überexpression scheint auch zumindest bei der finalen Progression von Glioblastomen entscheidend beteiligt zu sein (Yao et al. 2001). Zytogenetisch ist das Meningeom der am besten untersuchte solide Tumor. Die überwiegende Mehrzahl der Grad I-Tumoren zeigt eine einheitliche Monosomie 22, der Rest einen diploiden Karyotyp. Fast alle höhergradigen, nur eine Minderzahl der niedriggradigen Meningeome zeigen (meist durch Kombination aus Verlust und Mutation) die homozygote Inaktivierung des NF2-Gens auf Chromosom 22 und den Verlust des Zytoskelett-Zytoplasma-Linkerproteins Schwannomin/Merlin. Ein seit zwei Jahrzehnten gesuchtes weiteres Tumorsuppressorgen auf Chromosom 22 ist noch nicht entdeckt. Vor kurzem wurde jedoch gezeigt, dass bei einem großen Prozentsatz vor allem niedriggradiger Meningeome das mit NF2 strukturell und funktionell verwandte DAL1-Protein (18p11.3) als frühes Ereignis verloren geht (Gutmann et al. 2000). Beide binden an Spectrin- $\beta$ 2, welches die Verbindung zu Aktin herstellt (Scoles et al. 2001). Der Verlust eines kompletten Chromosoms 22 mit möglicherweise mehreren Tumorsuppressorgen, aber auch der (zusätzliche) Verlust des funktionell ähnlichen DAL1-Gens lässt an die Möglichkeit einer Tumorentwicklung als Folge einer kombinierten Haploinsuffizienz denken (Zang, 2001). Im Gegensatz zu

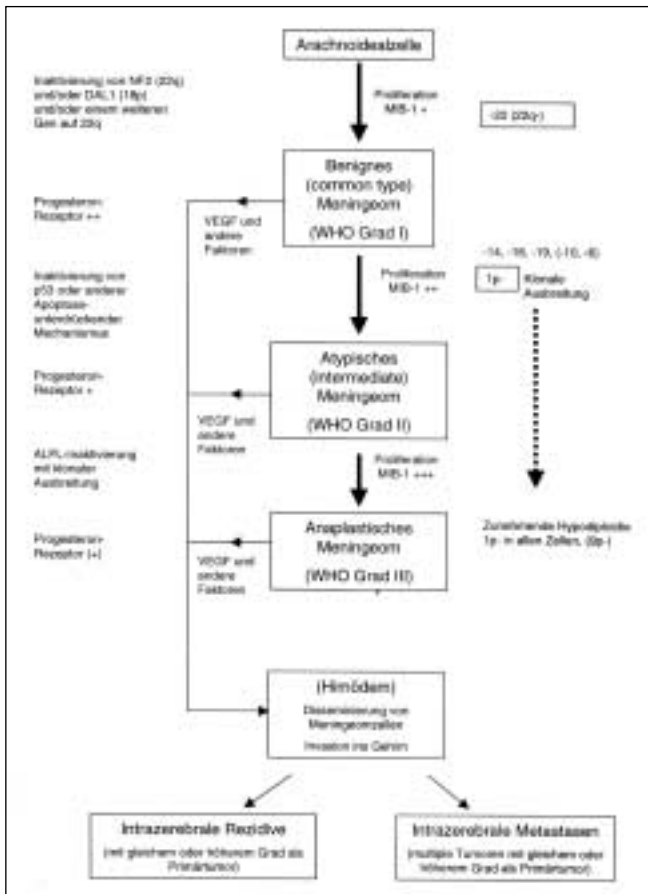


Abb 3 Genetische Veränderungen bei der Entstehung, Progression, Disseminierung und Rezidivierung von Meningeomen

anderen soliden Tumoren ist die Progression von Meningeomen hoch korreliert mit einer zunehmenden Hypodiploidisierung und charakteristischen klonalen Evolutionen, bevorzugt Verlusten von Chromosomen 14, 18 und 19, seltener von 6 und 10. Mikroskopisch fassbare strukturelle Veränderungen sind selten. Neuerdings wurden, vergleichbar dem Glioblastom, bei einem relevanten Prozentsatz höhergradiger Meningeome homozygote Verluste/Inaktivierungen der auf 9p bekannten für den G1-/S-Checkpoint relevanten Gene berichtet. (Boström et al. 2001). Ebenso wurden mit unterschiedlichen Methoden definierte Kopiegewinne bzw. Amplifikationen in der Region 17q22-23 nachgewiesen (Büschges et al 2002). Ein entscheidender Schritt für die Progression zum intermediären und anaplastischen Wachstum scheint der (partielle) zunächst klonale, dann einheitliche Verlust von Teilen des kurzen Arms eines Chromosom 1 zu sein. Vergleichende histochemische und molekularzytogenetische Untersuchungen weisen auf die Bedeutung des auf Chromosom 1p36-p34 lokalisierten Gens der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (ALPL, Liver Bone Kidney Type) hin, bei dem es sich um ein für die Meningeomprogression wichtiges Tumorsuppressorgen handeln könnte. Der Ausfall der Enzymaktivität ist inzwischen

zu einem wichtigen Prognoseparameter geworden (Ketter et al. 2001; Zang, 2001).

#### Hereditäre Syndrome mit Auftreten von Hirntumoren

Auf diesen Aspekt kann in diesem Rahmen nur kurz eingegangen werden. Die wohl bekannteste Assoziation besteht mit der Neurofibromatose 1 von Recklinghausen und der ebenfalls familiären Neurofibromatose 2, bei der allerdings intracerebrale Tumoren (Schwannome, Meningeome, Ependymome) im Vordergrund stehen. Ebenfalls typisch ist das Auftreten neuroepithelialer Tumoren beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Gen; 3p25-26), beim Li-Fraumeni-Syndrom (p53), bei verschiedenen Formen von MEN-Syndrom, dem isolierten medullären Schilddrüsenkarzinom (RET-Gen, 10q11.2) und der tuberösen Sklerose (TSC1-, 2-, 3-Gen, auf 9q34 bzw. 16p13.3 und 12q22-q24). Ebenfalls zu diskutieren ist das Auftreten von Hirntumoren unterschiedlichen histologischen Typs bei der familiären adenomatösen Polyposis, beim Turcot- und Gardner-Syndrom (APC-Gen, 5q21-22) und beim hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC; Inaktivierung von Mismatch-Repair-Genen MLH1, 3p21; MSH2, 2p21; PMS1, 2q31 und PMS2, 7p22). Beim Gorlin-Syndrom (NBCCS-Gen, 9q22.1-q22.3) treten

Medulloblastome auf, beim Cowden-Syndrom sowohl Medulloblastome als auch Meningeome (MHAM-Gen, 10q22-q23).

#### Ausblick

Die verschiedenen Entitäten von Hirntumoren weisen typische unterschiedliche aber auch übereinstimmende frühe und späte genetische Veränderungen auf. Eine Reihe von Konsensusregionen, z.B. auf den Chromosomen 10 und 19 ist stark eingegrenzt. Mit Sicherheit sind viele (modifizierende) Gene noch nicht bekannt. Dies gilt insbesondere auch für koamplifizierte Gene, z.B. auf den Chromosomen 7 und 12. In Zusammenarbeit mit dem Neuropathologen und Neurochirurgen können sowohl aus differentialdiagnostischen Gründen, als auch bei heterogenen Tumoren zur Abklärung fraglicher fokaler Progressionen, ergänzende molekulargenetische und zytogenetische Untersuchungen angezeigt sein. Im Sinne einer Handlungsoption empfehlen sie sich einmal bei niedriggradigen Astrozytomen, um über das histologische Niveau hinaus fokale Progressionen auszuschließen, die ein radikaleres Vorgehen fordern würden. Das Gleiche gilt für (fragliche) Oligoastrozytome, da hier der molekulare oder zytogenetische Nachweis Astrozytom-typischer Veränderungen bei den sonst sehr therapiefreundlichen Oligoendogliomen die Notwendigkeit eines radikaleren Vorgehens anzeigt. Beim Glioblastom ist die zytogenetische oder molekulargenetische Unterscheidung zwischen primärem oder sekundärem Tumor von eher

akademischem Interesse, da die Prognose auf beiden Wegen infaust ist. Beim Meningeom erlaubt sowohl die Chromosomenanalyse an der Zellkultur, die FISH-Analyse am Schnitt- oder Tupfpräparat, aber auch der Nachweis des (fokalen) Ausfalls der alkalischen Phosphatase am Gefrierschnitt die Erfassung derjenigen Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines (höhergradigen) Rezidivtumors besteht, bei denen also eine engmaschige Nachsorge erforderlich ist.

#### Literatur

- Boström J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G (2001) Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16, (INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol* 159:661-669
- Büschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G, Collins VP (2002) Allelic Gain and Amplification on the Long Arm of Chromosome 17 in Anaplastic Meningiomas. *Brain Pathol* 12:145-153
- Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, Lemke N, Gorse K, Kittiniyom K, Rempel SA, Gutierrez JA, Newsham IF (2000) Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet* 9:1495-1500
- Jung V, Romeike BFM, Henn W, Feiden W, Moringlane JR, Zang KD, Urbschat S (1999) Evidence of focal genetic microheterogeneity in glioblastoma multiforme by area-specific CGH in microdissected tumor cells. *J Neuropathol Experimental Neurol* 58:993-999
- Ketter R, Henn W, Niedermayer I, Steilen-Gimbel H, König J, Zang KD, Steudel W-I (2001) Predictive value of progression-associated chromosome aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurg* 95:601-607
- Kleihues P, Cavenee WK, Eds (2000) Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
- Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, Krex D, Klockgether T, Reifenberger G, Schlegel U (2001) Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol* 101:311-320
- Loeper S, Romeike BFM, Heckmann N, Jung V, Henn W, Feiden W, Zang KG, Urbschat S (2001) Frequent mitotic errors in tumor cells of genetically micro-heterogeneous glioblastomas. *Cytogenet Cell Genet* 94:1-8
- Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, DePinho RA (2001) Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev* 15:1311-1333
- Rasheed BKA, Wiltshire RN, Bigner SH, Bigner DD (1999) Molecular pathogenesis of malignant gliomas. *Curr Opin Oncol* 11:162-167
- Sanson M, Cornu P (2000) Biology of meningiomas. *Acta Neurochir* 142: 493-505
- Scoles DR, Huynh DP, Morcos PA, Coulsell ER, Robinson NG, Tamanoi F, Pulst SM (1998) Neurofibromatosis 2 tumour suppressor schwannomin interacts with beta II-spectrin. *Nature Genet* 18:354-359
- Yao Y, Sato KK, Kitai R, Takeuchi H, Arishima H (2001) Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and FLK-1 in astrocytic tumours. *Acta Neurochir* 143:159-166
- Zang KD (2001) Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 93:207-220

#### Korrespondenzadresse

Klaus Zang  
 Institut für Humangenetik  
 Universität des Saarlandes  
 66421 Homburg  
 Tel. 0049(0)6841/162.6606  
 Fax 0049(0)6841/162.6600  
 klaus.zang@uniklinik-saarland.de