

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Klinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. Claus Rödel

**Evaluierung von klinischen Outcome-Parametern und
Biomarkern bei Patienten mit Glioblastoma multiforme**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Anna Sabrina Krämer

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2019

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. med. Dr. Emmanouil Fokas
Korreferent:	Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Christian Senft
[ggf. 2. Korreferent/in:	Titel Vorname Nachname]
Tag der mündlichen Prüfung:	24.08.2020

I Inhaltsverzeichnis

Titelblatt

Seite 2	2
I Inhaltsverzeichnis.....	3
II Abbildungsverzeichnis.....	5
III Tabellenverzeichnis.....	7
IV Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologie	10
1.2 Ätiologie und Symptomatik.....	10
1.3 WHO-Klassifizierung	12
1.3.1 Unterscheidung zwischen primären und sekundären Glioblastomen	15
1.4 Diagnostik	15
1.4.1 Pseudoprogression	17
1.4.2 Positronen-Emissions-Tomographie	17
1.5 Therapie.....	19
1.5.1 Therapie bei älteren Patienten (>65 Jahre).....	19
1.5.2 Operative Therapie	21
1.5.3 Strahlentherapie	22
1.5.4 Chemotherapie	24
1.5.5 Supportive Therapie.....	25
1.5.6 Rezidiv-Therapie.....	26
1.5.6.1 Re-Bestrahlung	27
1.6 Prognostische Marker	28
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	30
2. Material und Methodik.....	31

2.1 Methodik	31
2.2 Patientencharakteristika.....	33
2.2.1 Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	33
2.2.2 Charakteristika zum Beginn der Rezidiv-Bestrahlung.....	37
2.3 Follow-up	41
2.4 Statistik	42
3. Ergebnisse.....	44
3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	44
3.1.1 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben.....	44
3.1.2 Einflussgrößen auf das progressionsfreie Überleben	50
3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung.....	54
3.2.1 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben (nach ReRT)	54
3.2.2 Einflussgrößen auf das progressionsfreie Überleben (nach ReRT)	60
3.3 Validierung des Re-Bestrahlungs-Risiko-Scores	65
4. Diskussion	67
4.1 Stärken und Limitationen	74
4.2 Ausblick.....	75
5. Zusammenfassung	79
5.1 deutsch	79
5.2 englisch.....	81
6. Literaturverzeichnis.....	83
7. Eigene Veröffentlichungen.....	94
8. Danksagung.....	95
9. Lebenslauf	96
10. Schriftliche Erklärung	98

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glioblastom Histologie I.....	11
Abbildung 2: Glioblastom Histologie II.....	11
Abbildung 3: Glioblastom Histologie III.....	13
Abbildung 4: Einteilung von Gliomen.....	14
Abbildung 5: Standardtherapie in der Primärsituation	20
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Prognosefaktoren.....	29
Abbildung 7: MGMT-Promotor-Methylierung.....	33
Abbildung 8: Altersverteilung.....	34
Abbildung 9: Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	34
Abbildung 10: Resektionsausmaß bei der primären OP	35
Abbildung 11: Karnofsky-Index vor der Rezidiv-Bestrahlung.....	37
Abbildung 12: Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung	38
Abbildung 13: Resektionsausmaß bei der Rezidiv-OP	39
Abbildung 14: Verwendete Chemotherapeutika in der Rezidiv-Situation.....	39
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf das Alter (ED)	45
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die primäre Histologie (ED)	45
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ED).....	46
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die chirurgische Intervention (ED)	47
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ED)	50
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die primäre Histologie (ED).....	51

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die Zeit zwischen Primär- und Rezidiv-Bestrahlung (ReRT)	54
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den Karnofsky-Index (ReRT).....	55
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ReRT)	56
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf das Tumorstadium (ReRT)	56
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die Gesamtstrahlendosis (ReRT)	57
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die Zeit zwischen Primär und Rezidiv-Bestrahlung (ReRT)	60
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den Karnofsky-Index (ReRT)	61
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ReRT).....	61
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die Tumorlokalisation (ReRT)	62
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf das Tumorstadium (ReRT).....	63
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens auf die durch den RRRS ermittelten prognostischen Gruppen	66

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Karnofsky Performance Scores.....	16
Tabelle 2: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	36
Tabelle 3: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung	40
Tabelle 4: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das Gesamtüberleben (ED)	49
Tabelle 5: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das progressionsfreie Überleben (ED)	53
Tabelle 6: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das Gesamtüberleben (ReRT)	59
Tabelle 7: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das progressionsfreie Überleben (ReRT).....	64
Tabelle 8: Das mediale Gesamtüberleben in denen durch den RRRS ermittelten prognostischen Gruppen	66

IV Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
APG	Apogenix
AS	Aminosäure
ATRX	Alpha-thalassemia mental retardation syndrome X-linked
AZ	Allgemeinzustand
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BTV	Biological tumour volume
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
ED	Erstdiagnose
FET	Fluorethyltyrosin
GTV	Gross tumour volume
Gy	Gray
HE	Hämatoxylin-Eosin
HFSRT	Hypofraktionierte Stereotaktische Radiotherapie
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
i.v.	intravenös
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
kHZ	Kilo Hertz
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase

mOS	Median Overall Survival – durchschnittliches Gesamtüberleben
mPFS	Median Progression-free survival – durchschnittliches progressionsfreie Überleben
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OP	Operation
OS	Overall survival - Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCV	Polychemotherapie-Protokoll: Procarbazin, CCNU, Vincristin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival – progressionsfreies Überleben
PTV	Planning target volume
ReRT	Rezidiv-Bestrahlung
RRRS	Re-Bestrahlungs-Risiko-Score
RT	Radiotherapie
TTF	Tumortheraiefelder
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Laut den aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten machen Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) ca. 1,5% aller Krebsneuerkrankungen und ungefähr 2,8% der Krebssterbefälle in Deutschland aus (Stand: 2014). Davon befallen bis zu 95% das Gehirn und nur lediglich 5% das Rückenmark, die Hirnnerven und die Rückenmarks- oder Hirnhäute. Histologisch handelt es sich bei Erwachsenen vor allem um Gliome (~70%), davon entsprechen bis zu 75% Glioblastomen. Im Durchschnitt erkranken in Deutschland etwas mehr Männer als Frauen (3900 vs. 3160 in 2014), wobei Männer auch ein höheres Erkrankungsalter sowie höhere Sterberaten aufweisen: Mittleres Alter bei Männern ist 62 Jahre und 58 Jahre bei Frauen. Seit den letzten Jahrzehnten hat sich an dieser Verteilung nicht viel geändert, doch wird im Laufe der nächsten Jahre das durchschnittliche Erkrankungsalter aufgrund des demographischen Wandels weiter steigen. ¹ Obwohl viel in die Forschung neuer Therapiemethoden investiert wird, ist die Prognose leider noch immer sehr schlecht. Die Überlebenschancen für Patienten mit Glioblastom beträgt nach einem Jahr 57%, nach 2 Jahren 16% und nur noch 7% nach 3 Jahren. ²

1.2 Ätiologie und Symptome

Gliome sind neuroepithelialer Herkunft und entstehen im Allgemeinen aus Gliazellen, dem Stütz- und Nährgewebe des ZNS. ³ Da sich die Gliazellen in verschiedene Subtypen unterteilen lassen – Astrozyten, Oligodendrozyten, Ependymzellen – gibt es auch unterschiedliche Tumorentitäten, die sich anhand ihrer histologischen Erscheinung klassifizieren lassen: Anaplastische Astrozytome, Oligoastrozytome, Oligodendrogliome, Glioblastome, welche sich in ihrer Malignität unterscheiden (s.u.). Die bevorzugte Lokalisation der Gliome ist supratentoriell in einer der beiden Hirnhemisphären. ^{4, 5} Eines ihrer Hauptmerkmale, das auch größtenteils für die schlechte Prognose verantwortlich ist, ist das diffus infiltrierende und rasche Wachstum, was sich

unter anderem histologisch an vaskulären Proliferationen und Gewebnekrosen sichtbar macht (**Abbildung 1 und 2** ⁶). Dies schränkt vor allem die Komplettierung der chirurgischen Resektion ein, da zum Zeitpunkt der Operation (OP) der Tumor bereits gesundes Gewebe infiltriert hat, was jedoch makroskopisch noch nicht erkennbar ist. ^{4,7}

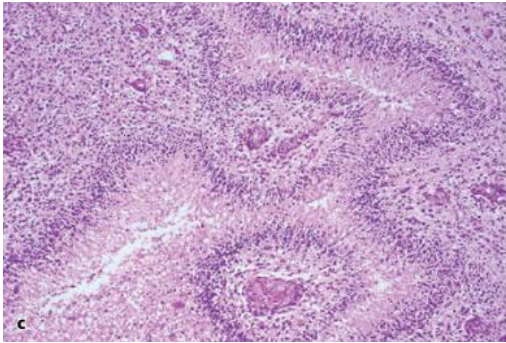


Abbildung 1 : Glioblastom Histologie I ⁶

Es zeigt sich Tumorgewebe mit streifenförmigen Tumornekrosen.

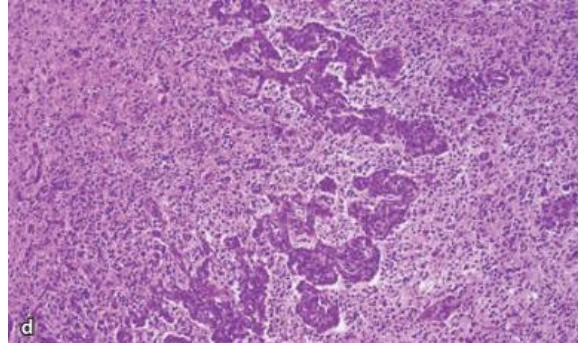


Abbildung 2 : Glioblastom Histologie II ⁶

Es zeigt sich Tumorgewebe mit girlandeförmigen Anhäufungen pathologischer Blutgefäße.

Die Risiken und Ursachen der Entstehung maligner Gliome sind weitestgehend unbekannt. Einzig die direkte radioaktive Bestrahlung des Kopfes, vor allem im Kindesalter, führt zu einem erhöhten Risiko an Hirntumoren zu erkranken (meist innerhalb von zehn Jahren nach der Bestrahlung). Des Weiteren wurde eine höhere Inzidenz von Hirntumoren in Industrieländern mit höherem sozioökonomischem Status beobachtet, was jedoch auch mit einer besseren diagnostischen Ausstattung zusammenhängen könnte. ⁸ Außerdem sind einige familiäre Krebsprädispositionssyndrome mit einem häufigeren Auftreten von Tumoren des ZNS assoziiert: Z.B.: Li-Fraumeni, Neurofibromatose, Turcot Syndrom, weshalb auch nur bei solchen genetischen Risikopatienten ein Screening stattfindet. ⁹ Bei Diäten, Rauchen, elektromagnetischen Feldern, Telefonieren, Kopfverletzungen sowie viralen Infektionen findet sich keine signifikante Korrelation zur Entstehung von Hirntumoren. Es gibt einen leichten Zusammenhang zwischen Allergien, Autoimmunerkrankungen und dem erhöhten Risiko der Entwicklung von Hirntumoren, wobei der molekulare Zusammenhang noch nicht genau erforscht und verstanden ist. ⁸

Häufigstes und meist erstes Symptom eines Hirntumors sind Kopfschmerzen (bei ca. 74%) sowie ggf. Übelkeit und Erbrechen aufgrund der Stärke der

Schmerzen und möglicherweise erhöhtem Hirndruck. Die klinischen Symptome sind jedoch vielfältig. ¹⁰ So können motorische Schwäche (42%), Schläfrigkeit/Benommenheit (24%), Vergesslichkeit/Schwindel/Verwirrtheit (10-20%), Persönlichkeitsveränderungen (10-20%), motorische und oder sensorische Ausfälle (10-20%) sowie Sehstörungen (<10%) auftreten. Häufig sind auch erstmalige epileptische Anfälle im Erwachsenenalter (Grand-mal Anfälle) Hinweise für einen Hirntumor. Die Art der neurologischen Ausfälle unterscheidet sich je nach Lokalisation, wobei Persönlichkeitsveränderungen vor allem bei Läsionen im Frontalhirn auftreten. ³ Des Weiteren kann es zu Komplikationen in Form von Tumorblutungen, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien kommen. 11

1.3 WHO-Klassifizierung

Die bisherige Einteilung von Gliomen wurde durch die internationale World Health Organization (WHO) Klassifikation von Tumoren des ZNS vorgenommen, die 2007 in der vierten Auflage erschienen ist. Auf diese Klassifikation beziehen sich auch die in dieser Arbeit erhobenen Daten, allerdings wurde 2016 eine neue Klassifikation der WHO veröffentlicht, die nun in den klinischen Alltag integriert werden soll.

Die alte Einteilung bezog sich vor allem auf histopathologische Kriterien, die das biologische Verhalten des Tumors beschreiben sollte. Darunter fielen unter anderem die Zelldichte, Kernmorphologien und die Mitoserate (**Abbildung 3** ⁶). Daraus ergab sich eine Einteilung entsprechend des Einflusses auf das Überleben des Patienten von Grad I (benigne) bis Grad IV (hochmaligne):

Grad I: geringe Proliferation, keine Malignitätszeichen, chirurgische Resektion alleine ausreichend

Grad II: Infiltration, aber geringe Proliferationsaktivität, Kernpolymorphismen nachweisbar, Progression und Rezidiv möglich, ggf. Transformation zu höhergradigem Tumor, Überleben meist > 5 Jahre

Grad III: Malignitätszeichen, erhöhte Mitoseaktivität, polymorphe Kerne, höhere Zelldichte als Grad II, Rezidivneigung, Überleben: 2-3 Jahre

Grad IV: Malignitätszeichen, hohe Mitoserate, Nekrosen, Kernpolymorphismen, Angiogenese, rasches Wachstum, weitreichende Infiltration, hohe Rezidivneigung, Überleben: ~ 1 Jahr ¹²

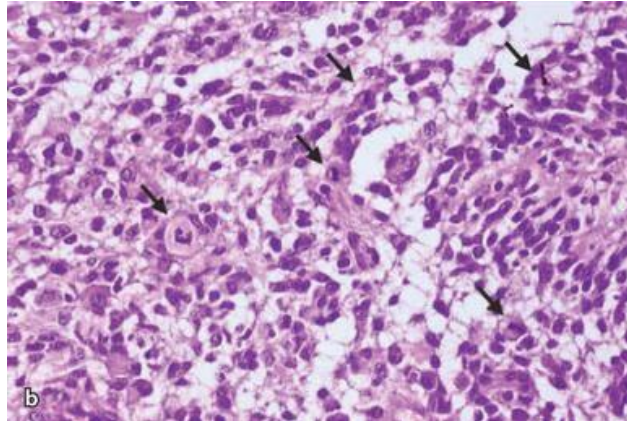


Abbildung 3 : Glioblastom Histologie III ⁶

Es sind polymorphe Tumorzellen und Mitosen zu erkennen.

Die neue Klassifikation von 2016 bedient sich zusätzlich zur Histologie molekularer Marker, was somit einer Kombination aus phäno- und genotypischen Eigenschaften entspricht (**Abbildung 4** ¹⁷). Aus diesen beiden Komponenten setzt sich auch die Namensgebung zusammen: Z.B.: Glioblastom, IDH-Wildtyp. ¹³ Wichtigster Marker ist die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1 und 2. Hierbei wird unterschieden zwischen IDH-Wildtyp oder IDH-Mutant. Normalerweise katalysiert die IDH die Reaktion von Isocitrat zu α -Ketoglutarat. Liegt nun eine Mutation vor, erhält das IDH-Enzym eine neue Funktion und synthetisiert 2-Hydroxyglutarat, was zu einer Hemmung der Histondemethylase führt. Dies wiederum führt zu einer erhöhten deoxyribonucleic acid (DNA)-Methylierung, damit zu epigenetischen Veränderungen und daraus resultierend zu einer gestörten Zelldifferenzierung. ^{14, 15} Ungefähr 70-80% der WHO II und III Gliome weisen eine IDH-Mutation auf, was zu einer zwei bis vier-fachen Erhöhung der Überlebensrate führt. ¹³ Ein weiterer Marker ist der 1p/19q-Status, welcher bei einer Kodeletion einen Verlust genetischen Materials auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und dem langen Arm von Chromosom 19 zeigt. Dies entspricht einer oligodendrogliomen

Tumorhistologie und damit einem besseren Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie. Der O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Status macht eine Aussage über die Wirksamkeit alkylierender Chemotherapeutika, vor allem Temozolomid. MGMT ist ein DNA-Reparaturenzym, welches bei einer Hypermethylierung seines Promotors nicht exprimiert wird. Dadurch kann es die durch die Chemotherapie entstandenen Schäden mittels Alkylierung nicht mehr reparieren, was zu einem besseren Therapieansprechen und damit zu einer längeren Überlebenszeit führt. Tumoren mit IDH-Mutation werden neben dem 1p/19q-Status auch nach dem α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked-(ATRX)Gen-Status klassifiziert. Dieser sagt etwas über den Erhalt oder Verlust der Expression von ATRX in Tumorzellen aus, was Auswirkungen auf die Stabilität der Chromosomenenden (Telomere) und damit die Sterblichkeit der Tumorzellen hat. Bei ca. 45% der anaplastischen Astrozytome liegt ein Verlust der Expression vor, was zu einer signifikant besseren Prognose führt.^{15, 13, 14} Die ATRX-Expression fehlt meistens bei IDH-mutierten Tumoren und fast immer, wenn keine 9p/19q-Kodeletion vorliegt.¹⁶ Vor allem in Tumoren bei Kindern und Jugendlichen kann es zu einer K27M Mutation (Hotspot-Mutation) im Histon H3 Gen H3F3A, was zu einem diffusen Wachstum mit mittelliniennaher Lokalisation (Thalamus, Pons, Rückenmark) und ungünstiger Prognose führt.^{15, 17}

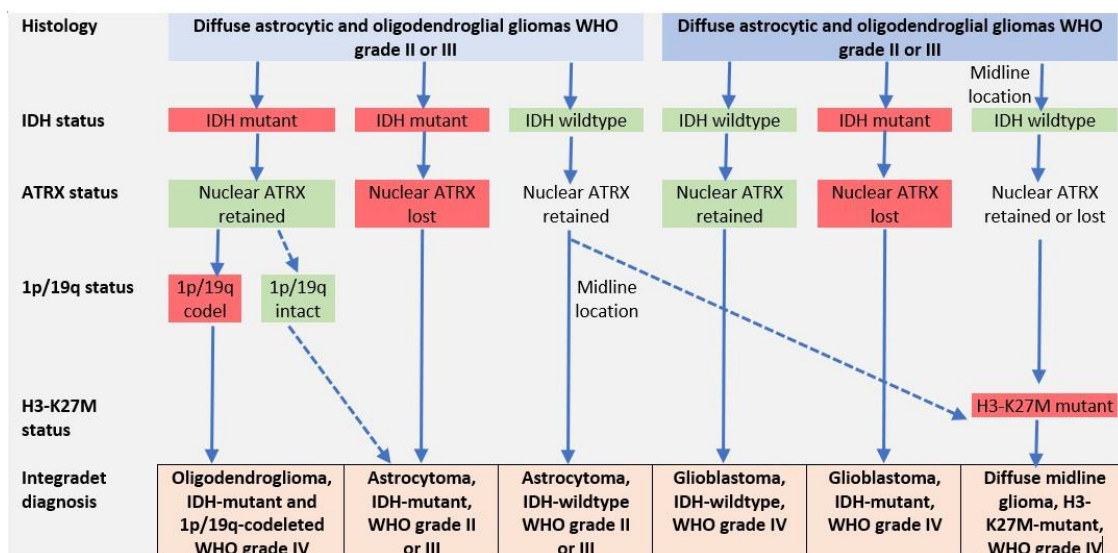


Abbildung 4: Einteilung von Gliomen¹⁷

Zusätzlich zur histologischen Einteilung werden diffuse Gliome nach ihrem IDH1/IDH2-, 1p/19q-, ATRX- und H3-K27M-Status eingeteilt.

Zusammenfassend lassen sich bei dieser neuen Klassifikation drei übergeordnete Gruppen identifizieren, die ebenfalls eine Aussage über das Outcome der Patienten mit malignen Gliomen treffen:

- IDH-Mutation mit 1p/19q-Kodeletion – entspricht meistens einer oligodendrogialen Herkunft mit der besten Prognose
- IDH-Mutation ohne 1p/19q-Kodeletion – entspricht meistens einer astrozytären Morphologie mit einer mittleren Prognose
- IDH-Wildtyp – entspricht meistens WHO-Grad III-IV mit der schlechtesten Prognose 5

1.3.1 Unterscheidung zwischen primären und sekundären Glioblastomen

Bei der Einteilung von Glioblastomen kann zwischen primären und sekundären Glioblastomen unterschieden werden, die unterschiedliche genetische und biologische Eigenschaften aufweisen, sich jedoch morphologisch und klinisch nicht unterscheiden. Primäre Glioblastome machen die Mehrheit aller Glioblastome aus (>90%) und treten vor allem bei älteren Patienten auf (mittleres Alter: 62 Jahre). Sie entstehen „de novo“, das heißt ohne frühere niedriggradigere Pathologie. Sekundäre Glioblastome treten eher bei jüngeren Patienten (mittleres Alter: 45 Jahre) auf und entstehen durch eine Transformation niedriggradiger Astrozytome innerhalb von zwei bis zehn Jahren. ^{18, 19} Im Gegensatz zu primären Glioblastomen finden sich IDH-Mutationen fast ausschließlich bei sekundären Glioblastomen, was daher auch in ein besseres Outcome resultiert. ^{20, 21}

1.4 Diagnostik

Früherkennung und Prävention haben bei Patienten mit malignen Gliomen, abgesehen von genetischer Prädisposition (s.o.), keinen relevanten Stellenwert, da sie sich innerhalb weniger Wochen entwickeln können.

Eine sorgfältige Diagnostik ist sowohl zur Behandlungsplanung als auch zur Beurteilung des Therapieansprechens essenziell. Sie beinhaltet zunächst eine

Anamnese des Patienten sowie eine orientierte klinisch-neurologische Untersuchung, bei der im Verlauf auch der Karnofsky Performance Score (KPS) erhoben wird.²² Dieser klassifiziert den Allgemeinzustand (AZ) des Patienten von 0% (Tod) bis 100% (keine Beschwerden) und dient der Standardisierung sowie der Vergleichbarkeit des Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens im Laufe der Behandlungsphasen (**Tabelle 1**).

23

KPS	Beschreibung
100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifeste Tumorerkrankung
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70%	Unfähig zur normalen Aktivität oder Arbeit, Selbstversorgung
60%	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung
50%	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflege notwendig
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie erforderlich
10%	Moribund

Tabelle 1: Definition des Karnofsky Performance Scores²³

Bei entsprechenden klinischen Verdachtssymptomen (s.o.) erfolgt die Durchführung einer Bildgebung. Goldstandard ist hierbei die Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel.²⁴ Falls auch danach noch Unklarheit herrscht, kann zusätzlich eine Computertomographie (CT) erfolgen, die sensitiver für Verkalkungen ist, welche häufig bei Oligodendrogliomen auftreten.²² Im MRT erscheint das Glioblastom als inhomogene kontrastmittelaufnehmende intrakranielle Raumforderung mit unregelmäßiger Begrenzung und perifokalem Ödem. Typisch sind weiterhin

nekrotische Areale und Einblutungen aufgrund des verdrängenden Wachstums.

11

Im ersten Jahr nach der Primärtherapie und nach eventuell auftretenden Rezidiven wird eine Kontrolle mittels MRT-Bildgebung im drei-Monats-Abstand empfohlen, falls nicht zuvor Anzeichen eines Rezidivs/Progress oder neurologische Symptomatik auftritt. Die Abstände können im Verlauf verlängert werden, wenn keine Beschwerden bestehen und die Bildgebung unauffällig ist.

22

1.4.1 Pseudoprogession

Als Pseudoprogession bezeichnet man eine Zunahme des kontrastmittelaufnehmenden Bereichs des Tumors in der Bildgebung. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine tatsächliche Tumorprogession, sondern um einen Behandlungseffekt, welcher bei bis zu 20% der Patienten auftreten kann, die mit Radio-Temozolomid-Chemotherapie behandelt wurden. Diese Läsionen stagnieren oder verlieren sogar an Größe ohne zusätzliche Behandlung. Meistens sind sie asymptomatisch, weshalb eine solche vermutliche Progession, die in den ersten zwölf Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie auftritt, nicht als Tumorprogession diagnostiziert und nicht therapeutisch behandelt werden soll. Stattdessen sollten kurzfristige Verlaufskontrollen stattfinden, um ein mögliches Rezidiv rechtzeitig zu erkennen. Ebenso sollten asymptomatische Patienten weiterhin mit Temozolomid behandelt werden, wenn eine Pseudoprogession am Ende einer laufenden Radiochemotherapie auftritt. Sind die Patienten jedoch klinisch symptomatisch, sollte eine Gewebeuntersuchung mittels OP in Erwägung gezogen werden. Zeigen sich dabei nun hauptsächlich Nekrosezonen, kann die Temozolomid-Therapie ebenfalls weitergeführt werden. Werden allerdings neue Tumorareale festgestellt, handelt es sich um eine echte Tumorprogession und es muss über eine Therapieumstellung nachgedacht werden. ^{22 25}

1.4.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Studien haben gezeigt, dass sich zur Differenzierung zwischen Tumorprogession und benignen therapiebedingten Veränderungen der Einsatz

der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) besser eignet als die Bildgebung mittels MRT und CT. Demnach beträgt die Sensitivität eines Fluorethyltyrosin-PETs (FET-PET) 100% und die Spezifität 92%, wohingegen sie beim MRT nur 93,5% bzw. 50% betragen. ²⁶

Zusätzlich zu den morphologischen Informationen trifft die PET auch Aussagen über den Metabolismus des Tumors und damit über dessen Biologie und Aktivität. Es handelt sich hierbei um ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem Patienten ein für das Gewebe spezifischer Radiotracer verabreicht wird. Die vier Haupttracer sind das Glucoseanalogon ¹⁸F-Fluordesoxyglukose (FDG), die radioaktivierten Aminosäuren (AS) ¹¹C-Methionin (MET) und ¹⁸F-FET sowie ¹⁸F-L-Dihydroxy-Phenylalanin (DOPA), wobei FDG der am häufigsten verwendete Radiotracer für maligne Gliome ist. Er misst den Glukose-Metabolismus, welcher Aussagen über den Energiebedarf des Gewebes macht. Beim Zerfall des Radionuklids werden Positronen emittiert, die nach kurzer Strecke im Gewebe auf ein Elektron treffen. Bei der Wechselwirkung des Positrons mit dem Elektron entstehen zwei Photonen (Gammastrahlung) mit einer Energie von 511 Kiloelektronenvolt (keV), die in entgegengesetzte Richtung ausgesandt werden (sog. Vernichtungsstrahlung). Diese werden wiederum von Detektor-Einheiten des PET-Scanners, die um den Patienten angeordnet sind, registriert und zu einem Bild verarbeitet. Die räumliche Auflösung beträgt zurzeit maximal 1,5mm.

Im Idealfall sollte die PET-Untersuchung gemeinsam mit einer MRT-Bildgebung gemacht werden, um die morphologischen und metabolischen Eigenschaften des Tumors zu kombinieren. ²⁷

Zusätzlich zeigte sich in einer Studie von Niyazi et al., 2011, dass sich die für die Strahlentherapie definierten Zielvolumina bezüglich der Größe und geometrischen Lokalisation in der Mehrzahl der Patienten unterschieden abhängig davon, ob sie mittels MRT oder FET-PET definiert wurden. Jedoch bleibt noch offen, ob die durch das FET-PET größere Zieldefinition relevanten klinischen Einfluss für die Behandlungsplanung hat. ²⁸

1.5 Therapie

Bei der Therapie-Entscheidungsfindung ist es aufgrund des Wissens der aggressiven Natur maligner Gliome und ihrer schlechten Prognose wichtig, Risiken und Nutzen gegeneinander abzuwägen und den Allgemein- und den neurologischen Zustand sowie das Alter und den KPS des Patienten in das Therapiekonzept mit einzubeziehen. Endgültige Entscheidungen sollten immer nur multidisziplinär mittels einer Tumorkonferenz getroffen werden, bei der Neuroonkologen, -chirurgen und Strahlentherapeuten anwesend sind.²²

Trotz vieler verschiedener Therapieansätze haben Glioblastome noch immer eine sehr schlechte Prognose, wobei sich in der Primärsituation eine Standardtherapie⁹ etabliert hat, die in der Rezidivsituation noch immer fehlt. Sie setzt sich seit einer von Stupp et al. veröffentlichten Studie im Jahre 2005 aus einer weitmöglichen Resektion und anschließender Radiochemotherapie mit Temozolomid gefolgt von sechs Zyklen adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie zusammen. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 14,6 Monaten bei der kombinierten Therapie aus Bestrahlung und Temozolomid-Chemotherapie im Vergleich zu 12,1 Monaten bei alleiniger Radiotherapie (RT). Die zwei bzw. drei Jahres Überlebensraten stiegen von 10,9% bzw. 4,4% auf 27,2% bzw. 16,0%. Wichtigster Prädiktor für den Erfolg der Temozolomid-Chemotherapie war der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus. Wie bereits oben beschrieben, profitierten Patienten mit einer Hypermethylierung am meisten von einer Chemotherapie mit Temozolomid, was sich in einer längeren Überlebenszeit äußerte.^{29, 30} Dies zeigt auch Hegi et al., 2005, in dessen Studie Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung ein signifikant längeres Überleben bei der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung aufwiesen: 21,7 Monate vs. 15,3 Monate. Ohne Methylierung ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben dieser beiden Therapiegruppen.³¹

1.5.1 Therapie bei älteren Patienten (>65 Jahre)

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Glioblastomen ist das Alter, was vor allem daher von Bedeutung ist, da aufgrund der alternden Bevölkerung das mittlere Diagnosealter weiter steigen wird. Die Überlebenswahrscheinlichkeit

sinkt mit steigendem Alter, was mit verschiedenen Ursachen zusammenhängt. So lautet eine Hypothese, dass womöglich die Biologie des Tumors aggressiver ist oder dass die Toxizität der verfügbaren Therapien ebenfalls steigt aufgrund einer höheren Vulnerabilität multipler Organsysteme bei älteren Patienten. Außerdem liegen oftmals mehrere Komorbiditäten in der älteren Population vor, was die Behandlung zusätzlich erschwert.³² Man hat z.B. herausgefunden, dass bei Patienten, die operiert wurden und eine zusätzliche Bestrahlung erhielten im Vergleich zur alleinigen RT, jüngere Patienten, d.h. jünger als 60 Jahre, eine signifikant höhere Überlebensrate hatten als ältere. Im Gegensatz dazu ergab sich kein signifikanter Unterschied dieser beiden Gruppen bei Patienten, die entweder operiert wurden oder „Best Supportive Care“ erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass ältere Patienten möglicherweise schlechter auf eine RT ansprechen als jüngere.³³

Bei älteren Patienten (ab 65 bis 70 Jahren) wird der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors als prädiktiver Biomarker zur Entscheidung zwischen alleiniger RT oder alleiniger Temozolomid-Chemotherapie bzw. kombinierter Radiochemotherapie genutzt. Liegt eine Promotor-Methylierung vor erhalten die Patienten Temozolomid entweder mit oder ohne Bestrahlung. Fehlt jedoch die Hypermethylierung erfolgt eine alleinige RT (**Abbildung 5**^{13, 17}).^{34, 35}

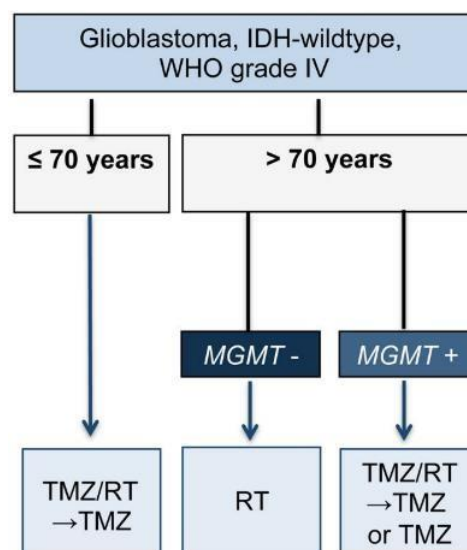


Abbildung 5: Standardtherapie in der Primärsituation¹⁷

Nach einer weitmöglichsten Resektion setzt sich die weitere Therapie aus einer RT und oder Temozolomid-Chemotherapie zusammen

Ebenso sollte eine hypofraktionierte Bestrahlung (z.B. 40 Gray (Gy) in 15 Fraktionen) angewendet werden, wodurch der gleiche Überlebensvorteil erreicht wird bei geringerer Morbidität im Vergleich zur Standarddosis bei jüngeren Patienten (s.o.).^{35, 36} Eine alleinige hypofraktionierte Bestrahlung sollte auch bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (KPS < 70) durchgeführt werden.⁹

Unter Umständen sollte bei Patienten mit multifokalen Läsionen und einem KPS von unter 50 über eine alleinige „Best Supportive Care“-Behandlung nachgedacht werden. Dies beschreibt unterstützende Behandlungsmaßnahme mit dem vorrangigen Ziel der Erhaltung der Lebensqualität sowie der Linderung von Symptomen.³⁷

1.5.2 Operative Therapie

Bei der OP-Planung sowie bei ihrer Durchführung steht die Vermeidung neuer (permanenter) neurologischer Defizite gegenüber operativer Radikalität im Vordergrund. Vor der OP kann eine antiödematöse Behandlung zur Bekämpfung einer Hirnschwellung mittels Kortikosteroiden, z.B. Dexamethason (~16mg oral täglich) notwendig sein. Bei einem ausgeprägten Hirnödem kann zusätzlich die intravenöse (i.v.) Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen wie Mannitol indiziert sein.²²

Die operative Behandlung unterscheidet zwischen einer stereotaktischen Biopsie, bei ungünstig lokalisierten oder multiplen Läsionen sowie bei schlechten prognostischen Faktoren (fortgeschrittenes Alter, schlechter AZ), und einer offenen OP, die zusätzlich zum diagnostischen auch einen therapeutischen Aspekt hat. Hierbei wird auf mikrochirurgische Techniken ggf. mit intraoperativem Monitoring mittels motorisch und oder sensorisch evozierter Potentiale zurückgegriffen. Ziel der OP sollte die Verkleinerung der Tumormasse und damit des Masseneffekts sein sowie die Reduktion der damit zusammenhängenden Symptome und die Wiederherstellung neurologischer Funktionen bei größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes.²²

Mehrere vorausgegangene Studien deuten darauf hin, dass die Überlebensrate mit dem Ausmaß der Resektion steigt und eine vollständige Tumorentfernung

angestrebt werden sollte. ³⁸⁻⁴⁰ Um bestenfalls eine Komplettresektion zu erreichen, kann das Tumorgewebe intraoperativ mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffes 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) farblich markiert werden. Dazu nehmen Patienten ungefähr drei bis vier Stunden vor der OP 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht einer flüssigen Lösung mit 5-ALA auf. Dieses wird vom Tumor in das fluoreszierende Protoporphyrin umgewandelt und angereichert, so dass es während der OP mit ultraviolettem Licht (Wellenlänge von 375-440nm) sichtbar gemacht wird und rot erscheint. ^{41, 42}

1.5.3. Strahlentherapie

Bei der RT handelt es sich um eine lokoregionäre Therapieform, die sich die Wechselwirkungen ionisierender Strahlung auf das menschliche Gewebe zu Nutze macht. Entstehende freie Radikale sind toxisch und reagieren mit Zellbestandteilen. Die dabei entstehenden DNA-Schäden führen zum Zelltod. Um möglichst viel gesundes Gewebe zu schützen, muss der Therapie eine präzise Bestrahlungsplanung mittels CT-Schnittbildgebung, gelegentlich auch mit Hilfe von MRT- und PET-Daten, vorausgehen. Dazu werden nacheinander das „Gross Tumour Volume“ (GTV), welches das eigentliche im CT sichtbare Tumolvolumen beschreibt, das „Clinical Target Volume“ (CTV), das zu dem sichtbaren Tumolvolumen erwartete Tumorausläufer addiert, und schließlich das „Planning Target Volume“ (PTV) definiert, welches dem eigentlichen Planungszielvolumen entspricht und zusätzlich zu dem CTV einen Sicherheitssaum aufgrund räumlicher Lagerungsverschiebungen einberechnet. Wichtig ist daher die exakte und gleichbleibende Lagerung des Patienten, die durch eine Fixierung des Kopfes mittels einer Maske erreicht wird. ⁴³

Dabei gibt es verschiedene Bestrahlungstechniken wie die stereotaktische Bestrahlung sowie die hypo- und hyperfraktionierte RT. Erstere bezeichnet eine Dosisescalation mittels möglichst exakter Applikation einer hohen Strahlendosis auf ein kleines Volumen. Dies wird dadurch erreicht, dass die Strahlen aus vielen verschiedenen Richtungen kommen und sich im Tumor kreuzen, was zu einem steilen Dosisabfall in der Peripherie und damit einer Schonung des umgebenden Gewebes führt. Hypofraktionierte RT bedeutet, dass die notwendige Strahlendosis in weniger Fraktionen erreicht wird, wobei die

Einzel Dosen bei einer geringeren Gesamtdosis größer sind, was in einer kürzeren Gesamtbestrahlungszeit resultiert. Im Gegensatz dazu beschreibt eine hyperfraktionierte Bestrahlung eine Erniedrigung der Dosis pro Fraktion mit einer höheren Gesamtbestrahlungsdosis bei gleich bleibender -zeit, was typischerweise durch zwei Fraktionen pro Tag erreicht wird. Ziel ist dabei die Senkung der Normalgewebstoxizität bei nahezu gleichbleibender Tumorwirkung.^{23, 43}

Da die Mehrzahl der Gliome primär unifokal wächst und bis zu 90% der Rezidive innerhalb von 2 cm ihrer ursprünglichen Ausgangsläsion auftreten, besitzt die lokale Kontrolle einen hohen Stellenwert.⁴⁴ Es ist ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer postoperativen Bestrahlung im Vergleich zu keiner RT zu erkennen.^{45, 46} Als Standardtherapie hat sich die Photonen-Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen à 2 Gy bzw. 50 Gy à 1,8 Gy über einen Zeitraum von sechs Wochen etabliert (fünf Tage die Woche). Hierbei wird das PTV als anreicherender Tumor in der Bildgebung plus ca. 2cm Randbereich definiert.⁴⁷ Es zeigte sich eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer Verbesserung der Überlebenszeit bei einer Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen zu 45 Gy in 20 Fraktionen.^{48, 49}

Studien kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass eine verkürzte Behandlungszeit mittels hypofraktionierter RT eine geeignete Behandlungsoption für Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren (hohes Alter – s.o., niedriger KPS) ist. Sie führt zu einer vergleichbaren Überlebenszeit wie bei der Standardtherapie bei einer geringeren Behandlungsbelastung für den Patienten und niedrigeren Kosten. Dem hingegen sollte bei Patienten mit einer erheblich längeren Überlebenserwartung das Risiko einer späteren Bestrahlungs-Morbidität bedacht werden.⁵⁰ Im Gegensatz dazu zeigte eine hyperfraktionierte RT mit einer Gesamtdosis von 72 Gy in 60 Fraktionen à 1,2 Gy zweimal täglich keinerlei Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und akute oder spätere behandlungsbedingte Toxizität.⁵¹

Des Weiteren trat kein signifikanter Unterschied im Überleben sowie den Spätfolgen und Komplikationen bei Patienten auf, die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten im Vergleich zur lokalen Bestrahlung.^{52, 53}

Mögliche allgemeine Strahlenfolgen sind Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, lokale Reaktionen und Radionekrosen, die sich in Form von intellektueller Beeinträchtigung, Demenz oder neurologischen Ausfällen je nach Lokalisation äußern können.²³

1.5.4. Chemotherapie

Als Standardtherapie wird Temozolomid während der RT mit 75 mg pro m² Körperoberfläche für sieben Tage die Woche gegeben. Danach erfolgt eine vierwöchige Pause bevor nach dem 5/28-Stupp-Protokoll^{29, 30} 150-200 mg pro m² Körperoberfläche für sechs Zyklen verabreicht werden. Dies bedeutet eine Chemotherapeutikum Gabe für fünf Tage alle 28 Tage, was einem Zyklus entspricht. Verträgt der Patient die Therapie und spricht gut darauf an, kann sie bis auf zwölf Zyklen verlängert werden.³⁷

Temozolomid ist ein alkylierendes Zytostatikum, welches durch den Einbau von Alkylgruppen in die DNA die Zellteilung hemmt. Die Alkylierung der O-6 Position des Guanins ist hauptsächlich für die zytotoxische Wirkung verantwortlich. Sie führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen und schließlich zur Apoptose. MGMT repariert die O6-Methylguanin-Läsion, indem es die Methylgruppe auf seinen eigenen Cystein-Rest überträgt. Dies erklärt die Resistenzwirkung gegen Temozolomid bei einem unmethylierten MGMT-Promotor (s.o.).⁵⁴ Aufgrund seiner guten Liquorgängigkeit ist Temozolomid bei der Therapie von Glioblastomen indiziert. Allgemeine unerwünschte Wirkungen von Zytostatika sind Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), Übelkeit, Erbrechen und Schleimhautschäden. Speziell bei der Behandlung mit Temozolomid kann es häufig zur Thrombozyto- und Neutropenie kommen. Daher setzt eine Chemotherapie ein normales Blutbild, gute Nieren- und Leberwerte sowie das Fehlen schwerer pulmonaler und kardialer Erkrankungen voraus. Um dies zu gewährleisten ist eine regelmäßige Blutbildkontrolle notwendig.⁵⁵

Studien haben außerdem gezeigt, dass eine Dosisintensivierung der Temozolomid-Therapie, in Form einer initialen Dosis von 75 mg pro m² für 21 Tage mit einer sieben-tägigen Pause in einem 28-Tage-Zyklus für sechs bis zwölf Monate, der Standardtherapie, ungeachtet des MGMT-Promotor-Status, nicht überlegen ist.⁵⁶

Des Weiteren wurde untersucht, ob Bevacizumab (*Handelsname: Avastin*) in der Primärtherapie einen Überlebensvorteil aufweist. Zur Standardtherapie mit Bestrahlung und Temozolomid-Chemotherapie wurden zusätzlich alle zwei Wochen 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht Bevacizumab oder Placebo i.v. verabreicht. Man kam zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zwar das progressionsfreie Überleben um ca. vier Monate verbesserte es aber keinen Unterschied im OS machte. Außerdem führte es bei einem Teil der Patienten zu einem längeren Erhalt der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit sowie zu einem geringeren Gebrauch von Glukokortikoiden, aber gleichzeitig traten auch mehr unerwünschte Wirkungen auf.^{57,58}

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) bindet und diesen inaktiviert. VEGF wird u.a. von Tumoren freigesetzt und fördert die Bildung neuer Blutgefäße, die für das Tumorwachstum und dessen Versorgung wichtig sind. Bevacizumab verhindert die Bindung des VEGF an den VEGF-Rezeptor und damit, dass der Tumor weiter vaskularisiert wird und bereits gebildete Gefäße entwickeln sich zurück. Relativ häufige unerwünschte Ereignisse sind arterielle Hypertonie, Magen-Darm-Perforationen, tumorassoziierte Blutungen, arterielle Thromboembolien und Wundheilungsstörungen.⁵⁵

1.5.5 Supportive Therapie

Zur Reduzierung des Hirndrucks werden wie bei der präoperativen Behandlung (s.o.) hohe Dosen von Kortikosteroiden und ggf. zusätzlich Osmotherapeutika eingesetzt. Kommt es zu keinem Ansprechen, muss ggf. eine Not-OP zur Dekompression erfolgen. Nach der Tumorresektion und der Rückbildung des Hirnödems sollten die Kortikosteroide innerhalb der ersten Wochen nach der OP ausgeschlichen werden, um Nebenwirkungen aufgrund einer chronischen Behandlung zu vermeiden.²²

Grundsätzlich ist eine primärprophylaktische Therapie mit Antiepileptika bei Patienten mit malignen Gliomen nicht indiziert.⁵⁹ Bei einer symptomatischen Epilepsie wird meistens eine primäre antikonvulsive Therapie benötigt bis das Tumorwachstum mittels einer spezifischen Therapie kontrolliert ist. Treten postoperativ keine Anfälle mehr auf, kann mit dem vorsichtigen Ausschleichen des Antiepileptikums innerhalb von drei Monaten begonnen werden.⁶⁰ Kommt es jedoch zu weiteren Krampfanfällen ist eine dauerhafte Antikonvulsive-Therapie notwendig.⁶¹

1.5.6 Rezidiv-Therapie

Rezidive treten bei 99% der Glioblastom Patienten mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von ca. sechs Monaten auf.² Obwohl ein enormer Forschungsaufwand betrieben wird, hat sich noch immer keine Standardtherapie etabliert. Auf individueller Basis wird zwischen einer erneuten OP, Radio- und Chemotherapie oder einer Kombinationstherapie daraus entschieden. Dabei richtet sich die Rezidivtherapie häufig nach den vorherigen Therapien, dem Alter und KPS des Patienten und dessen persönlichen Empfinden.^{22, 37}

Eine weitere OP ist mit einer hohen Morbidität sowie Mortalität verbunden, jedoch eine mögliche Option bei einer ausgewählten Patientengruppe, deren Tumorausdehnung eine erneute chirurgische Intervention zulässt. Dies ist aufgrund der infiltrierenden Natur des Tumors bei nur ca. 25% der Patienten möglich. Des Weiteren muss die individuelle Situation und Befinden des Patienten bedacht werden (Alter, KPS).⁶² Unter Beachtung dieser Faktoren kann eine Rezidiv-Operation zu einer Verlängerung des Überlebens führen.⁶³

Als Rezidiv-Chemotherapie werden häufig Nitrosoharnstoffe verwendet wie z.B. Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU)) und Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (CCNU)). Sie gehören ebenfalls zu den alkylierenden Zytostatika und hemmen zusätzlich die DNA-Reparatur durch Carbamylierung der DNA-Polymerase. Häufiges unerwünschtes Ereignis ist eine verzögert auftretende Myelosuppression nach gewöhnlich vier bis sechs Wochen, deren Schwere dosisabhängig ist. Außerdem ist Carmustin lungentoxisch, was sich in pulmonalen Infiltraten, interstitiellen Pneumonien und einer Lungenfibrose

äußern kann. Lomustin ist hingegen leber- und nierenschädigend.⁵⁵ Es kann ebenfalls erneut auf Temozolomid zurückgegriffen werden, wobei dann eine alternative Dosierung zur Primärsituation oder eine Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika angewendet werden sollte. Zusammenfassend war der Einfluss der unterschiedlichen Chemotherapeutika in der Rezidivsituation annähernd ähnlich in Bezug auf das OS. Die Effektivität hält sich jedoch aufgrund der geringen Chemosensibilität der Tumorzellen in Verbindung mit der Dosis limitierenden Toxizität in Grenzen.⁶²

1.5.6.1 Re-Bestrahlung

War man früher aufgrund der Angst vor irreparablen Schäden des Hirngewebes noch zurückhaltend mit einer erneuten Bestrahlung, hat sich diese Einstellung mit der Verfügbarkeit neuer hochpräziser Bestrahlungstechniken und der Veröffentlichung mehrerer Studien zur Verträglichkeit der Rezidiv-Bestrahlung (ReRT) geändert.⁶² Wie auch bei der ersten Bestrahlung benötigt man einen genauen Bestrahlungsplan, welcher mittels CT- und ggf. MRT oder PET-Bildgebung ermittelt wird. Jedoch verwendet man hier, in Abhängigkeit von umgebenden Strukturen und der vorherigen Bestrahlung, nur einen Sicherheitssaum von drei bis zehn Millimeter.^{64–66}

In einer Studie von Fokas et al. wurden 53 Patienten mit rezidivierendem Glioblastom mit einer mittleren Dosis von 30 Gy, welche mit durchschnittlich 3 Gy pro Tag verabreicht wurde, behandelt. Es zeigte sich ein mittleres Gesamtüberleben (mOS) von neun Monaten ab dem Zeitpunkt der zweiten Bestrahlung.⁶⁴ Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Fogh et al., der bei 147 Patienten mit durchschnittliche 35 Gy à 3,5 Gy pro Fraktion ein mittleres Überleben von zehn bis elf Monaten erzielte.⁶⁷

Ernst-Stecken et al. therapierte 15 Patienten mit wiederkehrendem malignem Gliom mit einem Dosiskonzept von 35 Gy à 7 Gy je Fraktion und Tag. Nach einem mittleren Follow-up von neun Monaten wiesen vier (27%) der Patienten eine partielles Therapieansprechen, definiert als mehr als 50% Abnahme des Tumolvolumens, fünf (33%) keine Veränderung, definiert als weniger als 50% Abnahme des Tumolvolumens und sechs (40%) einen Progress, definiert als mehr als 25% Zunahme des Tumolvolumens, auf.⁶⁸

Ergebnisse von Henke et al. zeigten bei einer mittleren Gesamtdosis von 20 Gy aufgeteilt in Einzelfractionen von durchschnittlich 5 Gy ein mOS von 10,2 Monaten. ⁶⁶

Eine positive prognostische Signifikanz wiesen hierbei ein jüngeres Alter - <50 Jahre ^{66, 67}, ein höherer KPS - $\geq 70\%$ ⁶⁴ bzw. $\geq 90\%$ ⁶⁶ sowie kleinere Zielvolumina ^{67, 68} und die Histologie auf.

All diese Studien haben gemeinsam, dass keine schwere Toxizität in Bezug auf die Neurologie oder den Gesundheitszustand der Patienten beobachtet werden konnte. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Haarausfall, Übelkeit und Fatigue. Demnach stellt die Re-Bestrahlung, vor allem zur lokalen Kontrolle eine geeignete und gut verträgliche Therapieoption in der Rezidiv-Situation dar.

Gleichzeitig zeigte sich keines der Dosiskonzepte überlegen gegenüber der anderen. Abhängig von der Größe und der Lokalisation des Tumors sowie des Gesundheitszustands des Patienten muss individuell für jeden Patienten ein geeignetes Fraktionierungsschema bestimmt werden. ⁶⁹

1.6 Prognostische Marker

Als wichtige therapieunabhängige prognostische Faktoren haben sich ein jüngeres Alter und ein guter KPS (>70) sowie als therapieabhängiger Faktor das Ausmaß der Tumorsektion herausgestellt. ^{2, 70} Betrachtet man die oben beschriebene WHO-Klassifizierung von malignen Gliomen spielt natürlich auch die Histologie eine wichtige Rolle und v.a. Patienten mit einem Glioblastomen, IDH-Wildtyp weisen ein schlechtes Outcome auf. ^{13, 71}

Lamborn et al. untersuchte 2004 prognostische Marker, die Einfluss auf das Überleben von Glioblastom Patienten haben, um anschließend vier Risikogruppen zu definieren. Auch er kam zu dem Ergebnis, dass ein jüngeres Alter, ein höherer KPS und das Resektionsausmaß ausschlaggebend sind. Die Risikogruppen sind in **Abbildung 6** ^{modifiziert nach 71} schematisch dargestellt.

1. Einleitung

1.6 Prognostische Marker

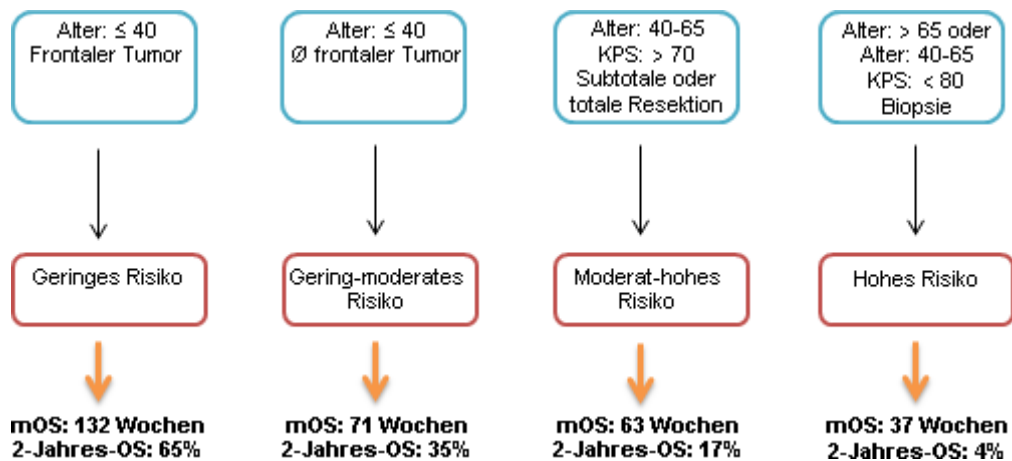


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Prognosefaktoren modifiziert nach 71

Anhand prognostischer Faktoren werden Risikogruppen definiert, die sich in ihrem mittleren Gesamt- und durchschnittlichem 2-Jahres-Überleben unterscheiden.

In einer Subgruppen-Analyse fiel außerdem auf, dass die Einnahme einer adjuvanten Chemotherapie zu einer verlängerten Überlebenszeit führte, wobei die höchste Risikogruppe im Vergleich zu den anderen nur minimal davon profitierte. ⁷²

Des Weiteren stellt sich der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors als einer der stärksten Prädiktoren für den Erfolg einer Temozolomid-Chemotherapie dar. ³⁰ Wobei die Methylierung des MGMT-Promotors auch unabhängig von der Therapie als günstiger prognostischer Faktor auffällt. ⁵⁸ Kreth et al. beschrieb sogar, dass der MGMT-Promotor-Status die prognostische Auswirkung der chirurgischen Resektion überwiegt und biopsierte Tumore mit Hypermethylierung noch immer einen besseren Behandlungserfolg aufweisen als solche die nicht methyliert sind, aber komplett entfernt werden. ⁷³

Auch in der Rezidiv-Situation kommt der Histologie eine wichtige prognostische Rolle zu mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate für Patienten mit Glioblastomen. ⁷⁴ Weiterhin sind ein jüngeres Alter sowie ein höherer KPS noch immer wichtige prognostische Faktoren ⁷⁵ (wie auch bereits oben beschrieben, siehe Re-Bestrahlung)

1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Trotz großer Forschungsinvestitionen ist die Prognose für Patienten mit Glioblastomen weiterhin sehr schlecht. Vor allem für die Rezidivsituation hat sich noch immer keine Standardtherapie etabliert.

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die wissenschaftliche Evaluation des prognostischen Stellenwerts von klinisch-pathologischen Parametern zur Evaluierung der Bestrahlungsplanung, Behandlung und Verlaufskontrolle von Glioblastomen in der Primär- sowie der Rezidivsituation. Es soll die Vergleichbarkeit verschiedener Behandlungskonzepte untersucht und Konsensempfehlungen erarbeitet werden. Daraus sollen prognostische Faktoren in Bezug auf das Gesamt- sowie progressionsfreie Überleben identifiziert werden, die für jede/n Patienten/gruppe individuell die bestmögliche Therapie ermöglichen.

Des Weiteren wurden ein Teil der Daten im Rahmen einer multizentrischen retrospektiven Analyse des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) zur Einordnung der Bedeutung von prognostischen Faktoren erhoben und verwendet. Diese hatte zum Ziel einen prognostischen Score zu entwickeln, der voraussagt, welche Patienten mit einem rezidivierenden hochmalignen Gliom am meisten von einer Re-Bestrahlung profitieren. Dabei flossen die initiale Histologie, der KPS sowie das Alter in den letztendlichen „Re-Bestrahlungs-Risiko-Score (RRRS)“ ein, der sich aus einem multivariablen Model von 353 Patienten ableitete. Im nächsten Schritt wurde dieser Score mit einer unabhängigen 212 Patienten umfassenden Kohorte validiert, zu welcher auch die Patienten dieser Ausarbeitung zählen.⁷⁶

Die Grundlage der Untersuchung bildeten die gespeicherten Daten der internen Datenbank „Orbis“ - sowie die archivierten Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Hierbei handelt es sich um Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines Glioblastoms WHO Grad IV zum Zeitpunkt der ReRT.

2. Material und Methodik

2.1 Methodik

Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, die innerhalb des Zeitraums von Juli 2009 bis Februar 2017 eine ReRT in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main erhalten haben. Es handelt sich dabei um Patienten, mit der zu diesem Zeitpunkt histologisch gesicherten Diagnose eines Glioblastoms multiforme WHO Grad IV. Dabei wurden auch Patienten eingeschlossen, die als Primärdiagnose ein niedriggradigeres Gliom aufwiesen (Astrozytom WHO-Grad III, oder Gliome mit dem WHO-Grad I oder II). Die Patienten mussten über 18 Jahren sein und durften kein distantes Rezidiv oder ein Zweitmalignom bei Diagnosestellung haben. Alle Daten stammen aus den entsprechenden Krankenakten und Arztbriefen der Patienten, abgespeichert in der internen Datenbank „Orbis“ des Universitätsklinikums Frankfurt und aus den archivierten Papierakten der Klinik für Strahlentherapie. Für die Datenerfassung liegt ein Ethikvotum der Technischen Universität Dresden im Rahmen des oben erwähnten DKTK-Projekts sowie ein Zweitvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt vor.

Ein Patientenrisiko bestand nicht, da diese zum jeweiligen Zeitpunkt entsprechend der gültigen Leitlinien oder innerhalb einer klinischen Studie behandelt wurden bzw. werden. Alle Daten wurden unter Beachtung des notwendigen Datenschutzes pseudonymisiert gesammelt.

Die klinische Diagnostik beruhte auf MRT und/-oder CT Bildgebung sowie der durch eine Biopsie oder Tumorresektion anschließenden histologischen Sicherung gewonnenen Materials. Die Hirnschnitte wurden im Hämatoxylin-Eosin (HE)-Präparat betrachtet und nach der WHO-Klassifikation für Tumoren des ZNS von 2007 ausgewertet. Zur Bestimmung des MGMT-Promotor-Status wurde eine methylierungsspezifische Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Neurologischen Institut (Edinger Institut) für Neuropathologie an der Uniklinik Frankfurt durchgeführt.

Die Lokalisation des Tumors wurde anhand der Bildgebung durch Fachärzte der Neuroradiologie bestimmt und zunächst nach ihrer Lage zum Tentorium in

supra- oder infratentoriell bzw. bei einer infratentoriellen Lokalisation in Hirnstamm, Pons und Mesencephalon eingeteilt. Supratentorielle Läsionen wurden dann noch weiter den einzelnen Hirnlappen des Großhirns zugeordnet: Frontal, okzipital, parietal und temporal. Manchen Patienten wiesen Tumormanifestationen zeitgleich in mehreren Arealen auf, was als multifokal bezeichnet wurde, wenn die Läsionen weniger als 5 cm auseinander lagen bzw. multizentrisch bei einer Distanz ≥ 5 cm.

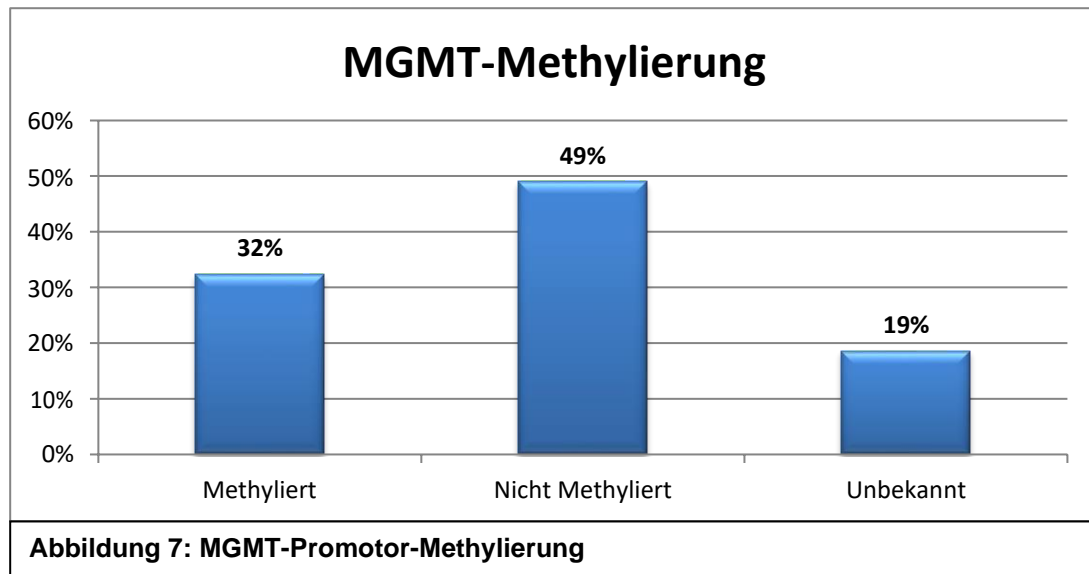
Das Resektionsausmaß wurde makroskopisch durch den Neurochirurgen beurteilt sowie durch Neuroradiologen mit Hilfe einer postoperativen MRT-Bildgebung, die mit den präoperativen Bildern verglichen wurden. Von einer Komplettresektion wurde gesprochen, wenn magnetresonanztomographisch kein Nachweis eines (anreichernden) Tumorrestes bestand. Eine subtotale Resektion lag vor, wenn noch Tumorgewebe darstellbar war.

Die RT des Primärtumors wurde auf der Basis eines 3-dimensionalen-Computerplanungssystems und dem daraus für jeden Patienten resultierenden optimalen Bestrahlungsplan mit Hilfe des Bestrahlungsplanungssystems Oncentra™ MasterPlan durchgeführt, der von Fachärzten für Strahlentherapie und Medizinphysikern gemeinsam erstellt wurde. Dabei wurde das PTV mit Hilfe von CT-Scans definiert. Es umfasste das Kontrastmittel aufnehmende Areal mit einem zwei bis drei Zentimeter (bei der ersten Bestrahlung) bzw. drei bis fünf Millimeter (bei der Re-Bestrahlung) betragenden Sicherheitsrand, soweit dies möglich war und keine eloquenten Gehirnabschnitte eine zu hohe Strahlendosis erhielten. Bei einer topographischen Nähe zu Risikostrukturen (z.B. Hirnstamm, Chiasma opticum) wurde die Strahlendosis individuell reduziert und angepasst. Schließlich wurde die RT mit einer Photonenstrahlung der Strahlenenergie von sechs Megavolt (MV) appliziert.

Jeder Patient wurde in einer interdisziplinären neuroonkologischen Tumorkonferenz vorgestellt, in der gemeinsam über das individuelle Vorgehen bezüglich Diagnostik und Therapie entschieden wurde.

2.2 Patientencharakteristika

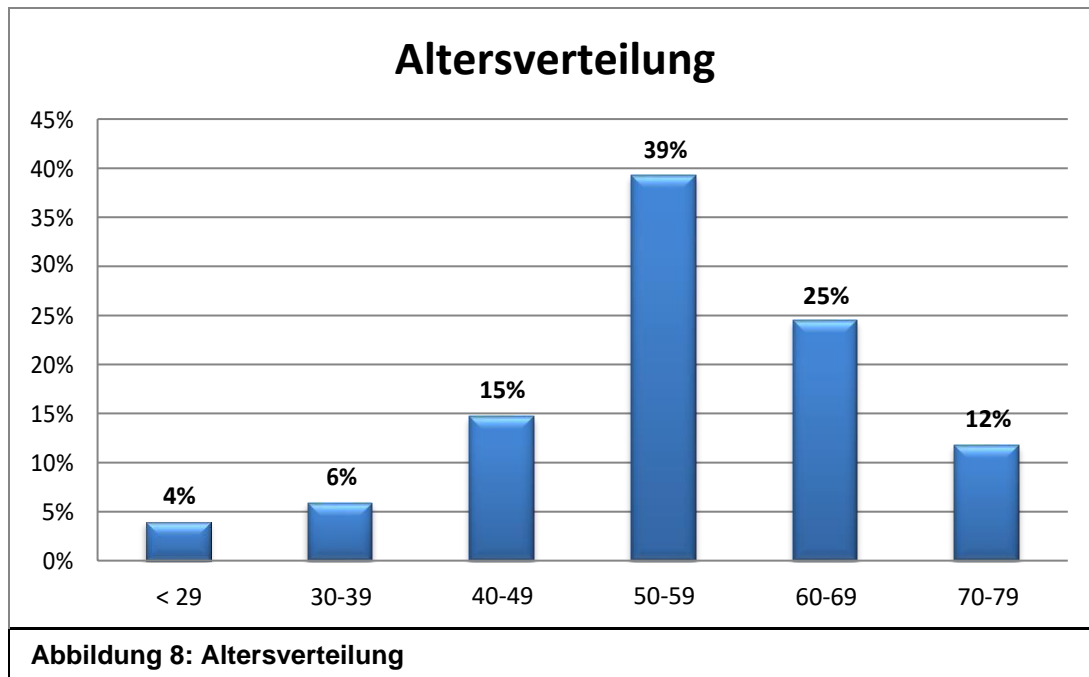
Es wurden insgesamt 102 Patienten, davon 63 (61,76%) Männer und 39 (38,24%) Frauen in die Datenanalyse eingeschlossen. Bezüglich des MGMT-Promotor-Status wiesen 33 (32,35%) eine Hypermethylierung und 50 (49,02%) keine Methylierung auf, wobei bei 19 (18,63%) der Status unbekannt war bzw. nicht erhoben wurde (**Abbildung 7**).



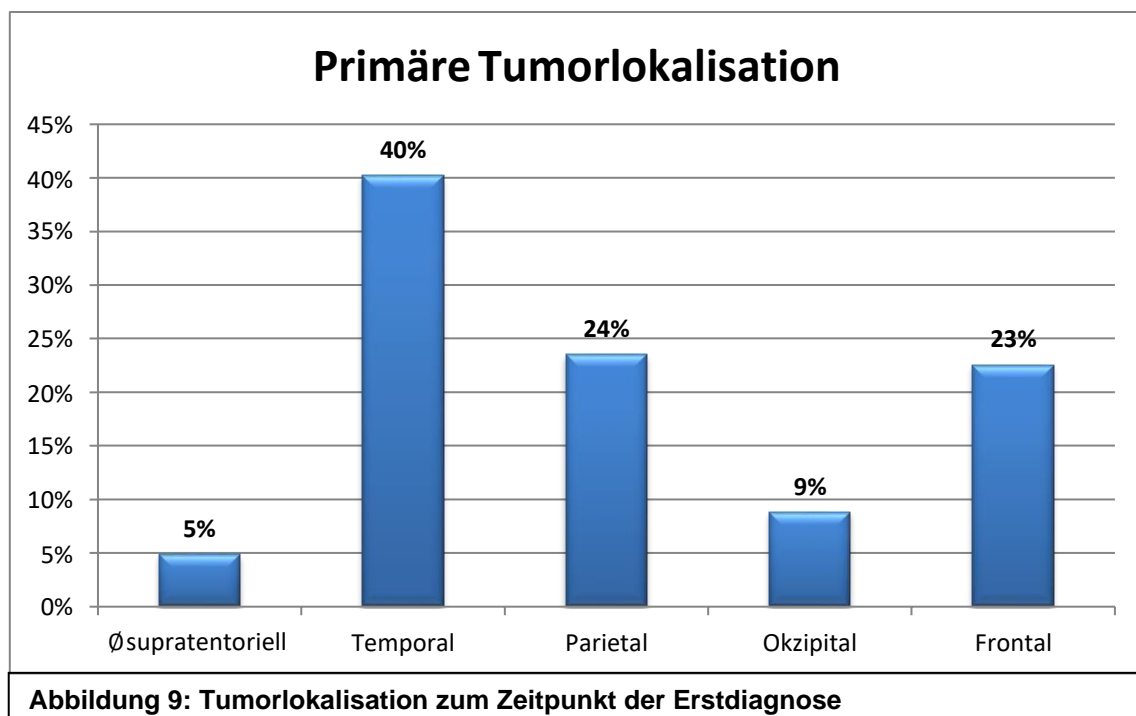
2.2.1 Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei 94 Patienten (92,16%) wurde als Primärtumor ein Glioblastom WHO Grad IV diagnostiziert, bei sechs (5,88%) ein Astrozytom WHO Grad III und bei zwei (1,96%) ein niedriggradiges Gliom WHO Grad I oder II.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) betrug 53,2 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 und der älteste 76 Jahre alt war. Es bestand ein Altersgipfel in der fünften Lebensdekade (**Abbildung 8**).

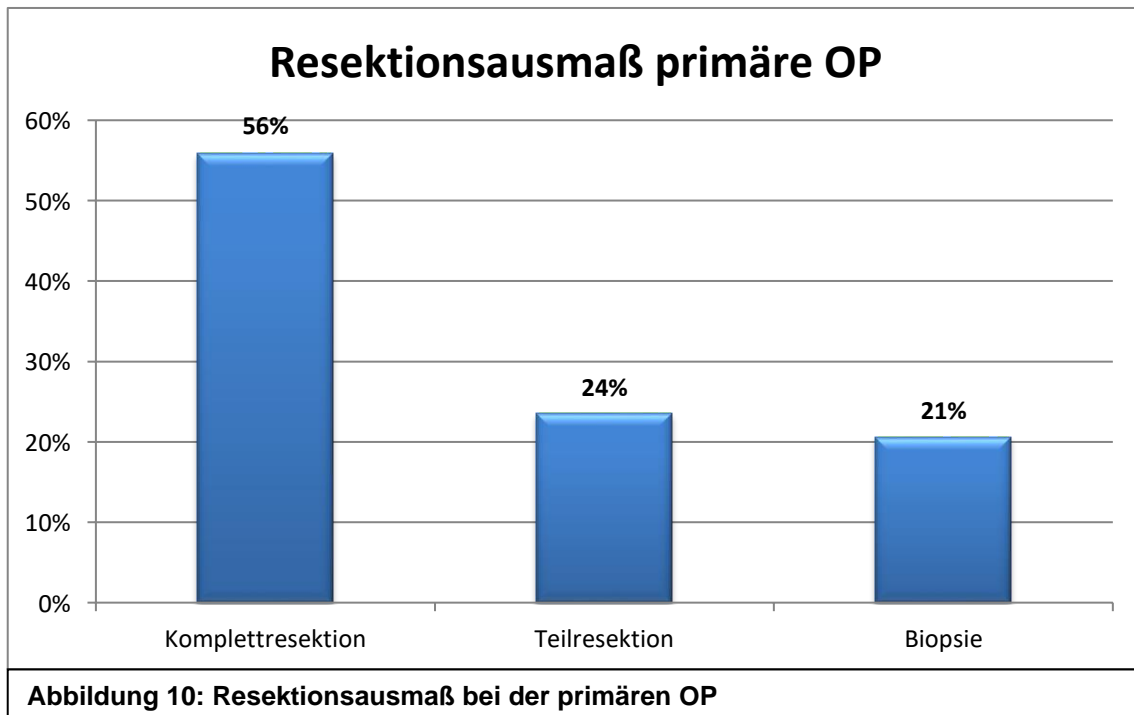


Etwas mehr Tumore waren auf der linken ($n = 55$, 53,92%) im Vergleich zur rechten ($n = 47$, 46,08%) Hemisphäre lokalisiert, wobei die Mehrheit der malignen Gliome supratentoriell ($n = 97$, 95,1%) lagen, drei im Hirnstamm (2,94%), einer infratentoriell (0,98%) und bei einem war die Lage unklar. Schaut man sich die Tumorlokalisation bezogen auf ihre anatomische Lage innerhalb der Hemisphären genauer an, so ergab sich eine Zusammensetzung von 23 (22,55%) frontal, neun (8,82%) okzipital, 24 parietal (23,53%) und 41 temporal (40,2%) lokalisierten Tumoren (**Abbildung 9**).



Des Weiteren wuchs bei 49 Patienten (48,04%) das Gliom unifokal, bei 48 (47,06%) multifokal und bei fünf multizentrisch (4,9%). Bei acht (7,84%) kam es zu einer Mittellinienüberschreitung und 15 (14,71%) infiltrierten das Ventrikelsystem, wohingegen 94 (92,16%) auf ihre Seite beschränkt blieben und 87 (85,29%) keinen Anschluss zum Ventrikelsystem hatten.

In 81 Fällen (79,41%) wurde der Tumor reseziert, wobei es sich dabei um 57 (55,88%) Komplettresektionen und 24 (23,53%) Teilresektionen handelte. Bei 21 (20,59%) erfolgte nur eine stereotaktische Biopsie (**Abbildung 10**).



Das im Bestrahlungsplan definierte PTV reichte von 78,5 ccm bis 2094,3 ccm mit einem durchschnittlichen Volumen von 282,5 ccm. 81 Patienten (79,41%) wurden mit einer Gesamtstrahlendosis von 60 Gy in 30 Fraktionen à 2 Gy bestrahlt, 12 (11,77%) aufgrund einer risikonahen Struktur mit 59,4 Gy in 33 Fraktionen à 1,8 Gy und drei (2,94%) mit 54 Gy in 30 Fraktionen mit ebenfalls 1,8 Gy. Vier (3,92%) RT wurden hypofraktioniert mit insgesamt 40,05 Gy in 15 Fraktionen à 2,67 Gy durchgeführt und bei zwei (1,96%) Patienten war der Bestrahlungsplan nicht vorhanden. Die Bestrahlung fand immer über fünf Tage die Woche von Montag bis Freitag statt.

Als Chemotherapeutikum wurde in 88 Fällen (86,28%) Temozolomid und in neun Fällen (8,82%) eine andere Substanz verwendet. Dabei handelte es sich

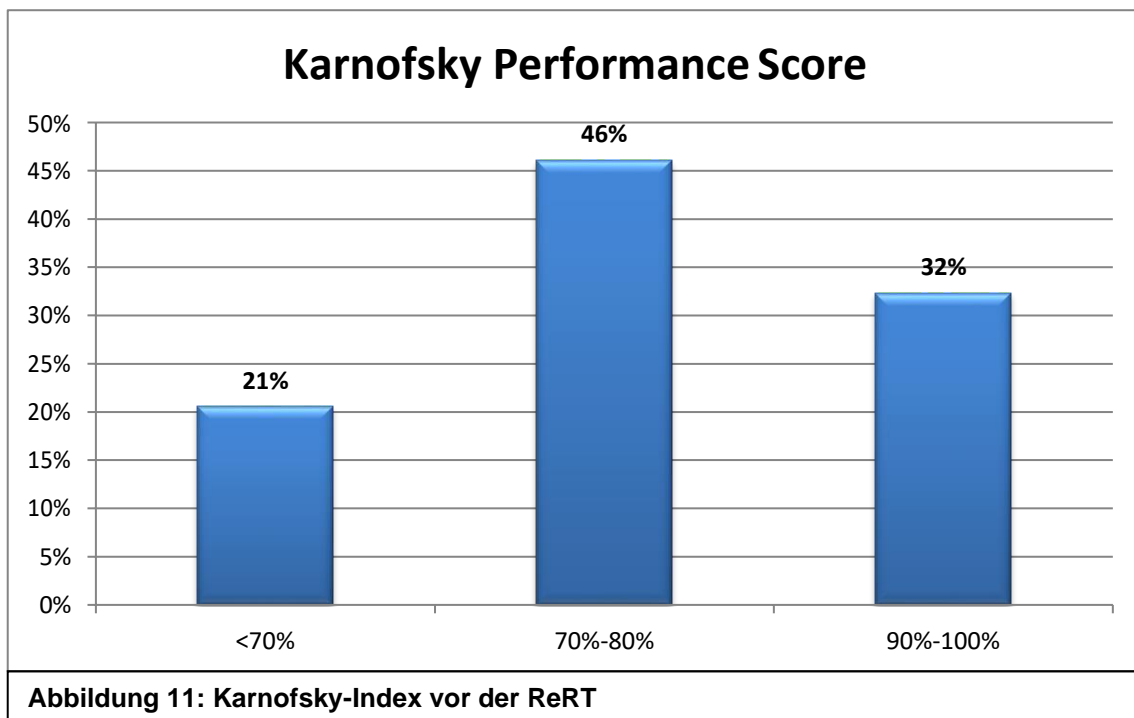
um Enzastaurin (n = 5, 4,9%), Avastin in Kombination mit Irinotecan (n = 3, 2,94%) oder nur Avastin (n = 1, 0,98%). Fünf (4,9%) Patienten erhielten keine Chemotherapie, wobei bei einem von ihnen das Auftreten einer Aspergilliose der Grund war. Eine Übersicht über das gesamte Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ED zeigt **Tabelle 2**.

Charakteristika		Anzahl (%)
Mittleres Alter (Range)		53,33 Jahre (22-76)
Geschlecht	Männlich	63 (61,76%)
	Weiblich	39 (38,24%)
Histologie	WHO Grad I/II	2 (1,96%)
	WHO Grad III	6 (5,88%)
	WHO Grad IV	94 (92,16%)
Resektionsausmaß	Komplettresektion	57 (55,88%)
	Teilresektion	24 (23,53%)
	Keine OP	21 (20,59%)
MGMT	Methyliert	33 (32,35%)
	Nicht methyliert	50 (49,02%)
	unbekannt	19 (18,63%)
Mittleres PTV in ccm (Range)		282,5 ccm (78,5-2094,3)
	<250	45 (44,12%)
	≥ 250	43 (42,16%)
	fehlend	14 (13,72%)
Chemotherapie-Substanz	Temozolomid	88 (86,28%)
	Andere	9 (8,82%)
	Keine	5 (4,9%)
Tumorlokalisation	Frontal	23 (22,55%)
	Okzipital	9 (8,82%)
	Parietal	24 (23,53%)
	Temporal	41 (40,2%)
	andere	5 (4,9%)
Multifokal	Nein	49 (48,04%)
	Multifokal	48 (47,06%)
	Multizentrisch	5 (4,9%)
Mittellinienüberschreitung	Ja	8 (7,84%)
	Nein	94 (92,16%)
Ventrikelinfiltration	Ja	15 (14,71%)
	Nein	87 (85,29%)
Tabelle 2: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		

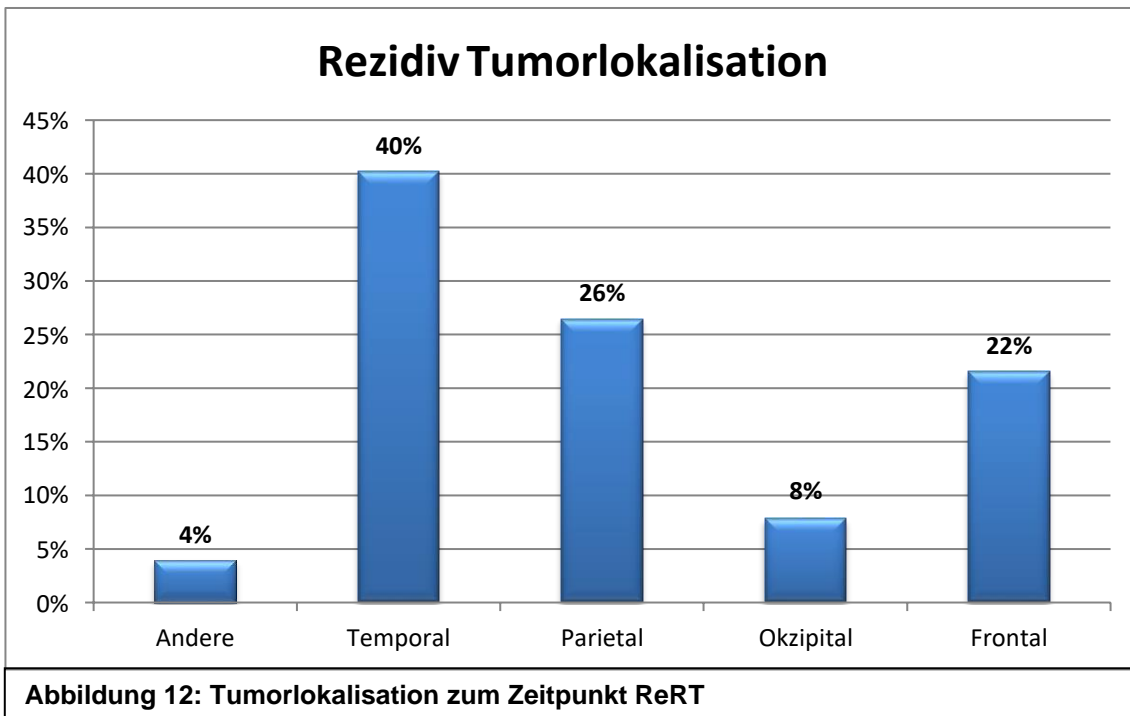
2.2.2 Charakteristika zum Beginn der Rezidiv-Bestrahlung

Die mittlere Zeit zwischen der Primär- und ReRT betrug 21,07 Monate (Range: 2-232 Monate). Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Zweit-Bestrahlung unterschied sich nicht zu der bei der ED (s.o.) jedoch war das durchschnittliche Alter mit 55,25 Jahren (Range 26-78 Jahre) etwas höher. Die Histologie entsprach nun bei allen 102 Patienten einem Glioblastoma multiforme WHO Grad IV, wobei 94 Patienten (92,16%) an einem primären und acht (7,84%) an einem sekundären Glioblastomen erkrankt waren.

Der KPS, der bezogen auf die neurologische Untersuchung vor der Bestrahlung erhoben wurde, reichte von 40% bis 100% mit einem durchschnittlichen Wert von 77,5%. Die genaue Verteilung ist in **Abbildung 11** zu sehen.



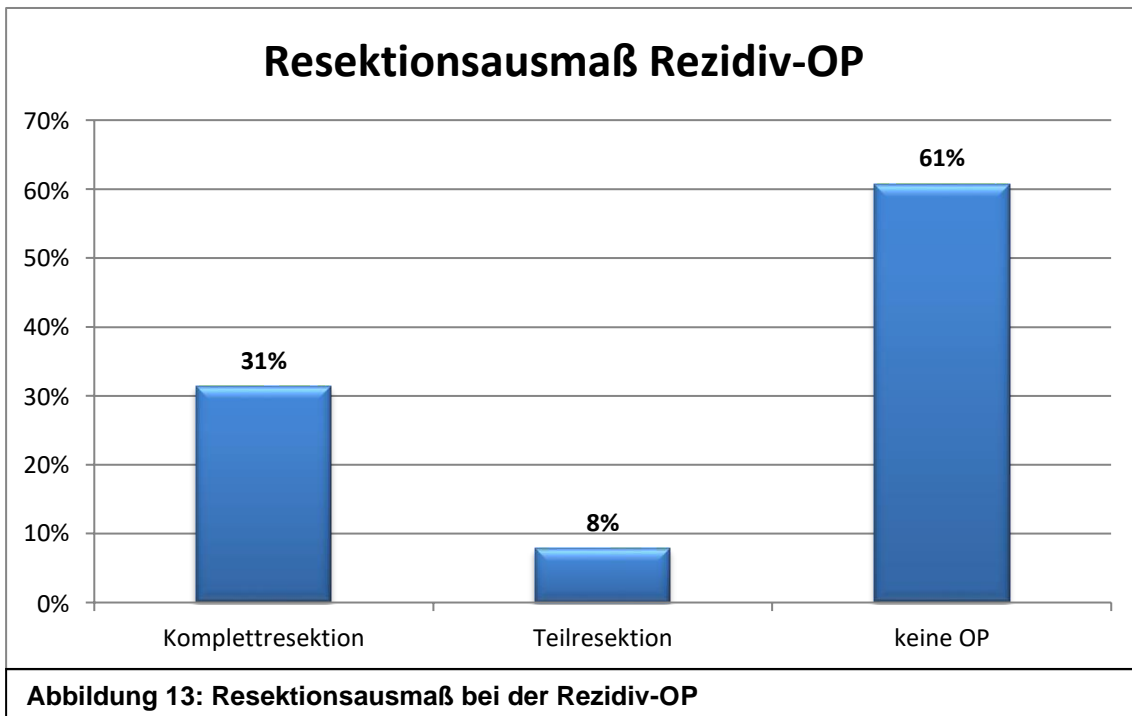
Auch in der Rezidiv-Situation war die Mehrzahl der Tumore supratentoriell lokalisiert (n = 98, 96,08%), wobei zwei infratentoriell lagen (1,96%), einer im Hirnstamm (0,98%) und bei einem (0,98%) war die Lage nicht eindeutig definiert. Die weitere anatomische Verteilung ergab sich wie folgt: 22 (21,57%) im Frontallappen, acht (7,84%) im Okzipitallappen, 27 (26,47%) im Parietallappen und 41 (40,2%) im Temporallappen (**Abbildung 12**).



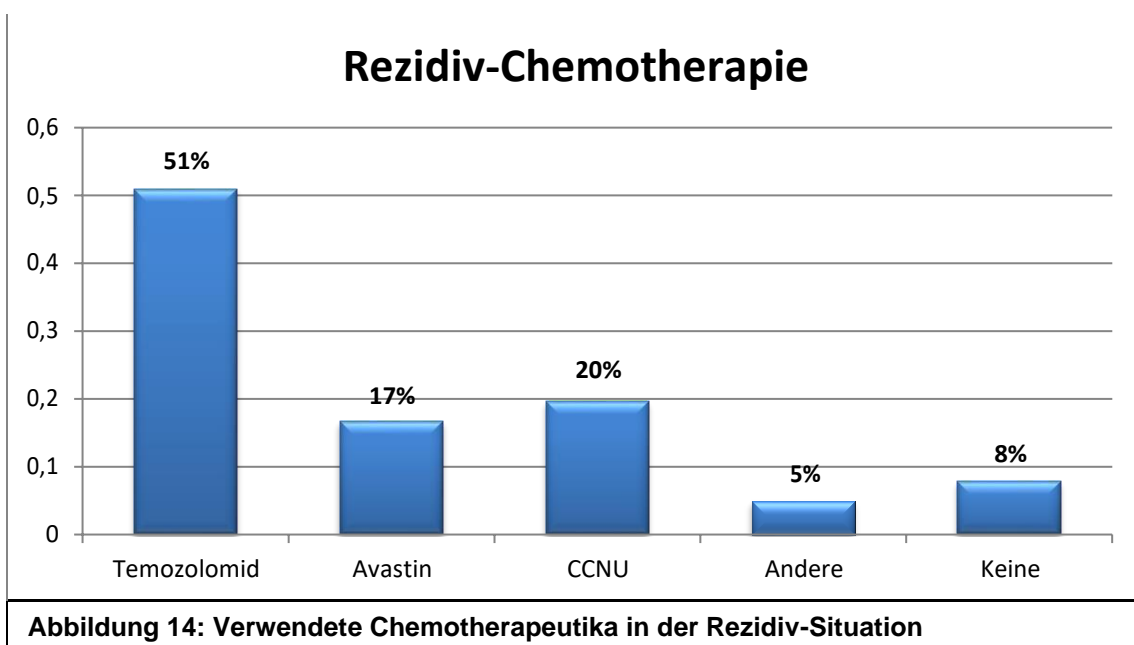
Eine Multifokalität wiesen 50 (49,02%) der rezidierten Glioblastome auf. 39 (38,24%) wuchsen unifokal und 13 (12,74%) multizentrisch. In 13 Fällen (12,75%) kam es zu einer Mittellinienüberschreitung und in 14 (13,73%) zu einem Wachstum mit Kontakt zum Ventrikelsystem. Dem Gegenüber standen 89 (87,25%) Tumore, dessen Wachstum auf eine Hirnhemisphäre beschränkt war und 88 (86,27%), die das Ventrikelsystem nicht infiltrierten.

Bezüglich einer erneuten OP wurden bei 32 (31,37%) Patienten eine Komplettresektion und bei acht (7,85%) eine subtotale Resektion durchgeführt. 62 (60,78%) wurden überhaupt nicht operiert (**Abbildung 13**).

Die RT wurde mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 27,99 Gy mit mindestens 20 Gy bis maximal 60 Gy appliziert. Das mittlere PTV betrug hierbei 78,06 ccm mit einer Spannweite von 9,5 ccm bis 244,4 ccm. Dabei wurden 56 (54,90%) Patienten mit einer Gesamtstrahlendosis von 20 Gy in fünf Fraktionen à 4 Gy bestrahlt, 24 (23,53%) mit 35 Gy in 10 Fraktionen à 3,5 Gy, acht (7,84%) mit 40,05 Gy in 15 Fraktionen mit jeweils 2,67 Gy und sechs (5,89%) mit insgesamt 36 Gy in 18 Fraktionen à 2 Gy. Weitere acht Patienten (7,84%) erhielten eine sich davon unterscheidende Bestrahlung. Die Bestrahlung fand immer montags bis freitags, also an fünf Tagen der Woche statt.



Eine Chemotherapie nach der erneuten Bestrahlung wurde 94 (92,16%) Patienten verabreicht, wobei unter denjenigen, die keine erhielten, ein Patient eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika und ein anderer eine Leberwerterhöhung aufwies. Die unterschiedlichen Substanzen setzten sich wie folgt zusammen: 52 (50,98%) Mal Temozolomid, 17 (16,67%) Mal Avastin, 20 (19,61%) Mal eine Kombination aus CCNU und fünf (4,9%) Mal eine sich davon unterscheidende Substanz. Darunter befanden sich Nivolumab (n = 2), Apogenix (APG) (n = 1) und eine ketogene Diät (n = 2) (**Abbildung 14**).



Eine Übersicht über das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ReRT ist in **Tabelle 3** zu sehen.

Charakteristika	Anzahl (%)
Mittleres Alter (Range)	55,25 Jahre (26-78)
Geschlecht	Männlich Weiblich
	63 (61,76%) 39 (38,24%)
Histologie	WHO Grad IV
	102 (100%)
Resektionsausmaß	Komplettresektion Teilresektion Keine OP
	32 (31,37%) 8 (7,85%) 62 (60,78%)
Mittleres KPS (Range)	77,5 (40-100)
	≤ 70 >70
	33 (32,35%) 69 (67,65%)
MGMT	Methyliert Nicht methyliert unbekannt
	33 (32,35%) 50 (49,02%) 19 (18,63%)
Mittleres PTV in ccm (Range)	78,06 ccm (9,5-244,4)
	0-64,99 65-250 fehlend
	49 (48,04%) 48 (47,06%) 5 (4,9%)
Mittlere Strahlendosis in Gy (Range)	27,99 (20,00-60,00)
	0-28,80 28,90-60,00 unbekannt
	57 (55,88%) 44 (43,14%) 1 (0,98%)
Mittlere Zeit RT bis ReRT (Range)	21,07 (2-232)
	<16 Monate ≤ 16 Monate
	54 (52,94%) 48 (47,06%)
Chemotherapie-Substanz	Temozolomid Avastin CCNU +/- Andere Keine
	52 (50,98%) 17 (16,67%) 20 (19,61%) 5 (4,9%) 8 (7,84%)
Tumorlokalisation	Frontal Okzipital Parietal Temporal andere
	22 (21,57%) 8 (7,84%) 27 (26,47%) 41 (40,2%) 4 (3,92%)
Multifokal	Nein
	39 (38,24%)

	Multifokal	50 (49,02%)	
	Multizentrisch	13 (12,74%)	
Mittellinienüberschreitung	Ja	13 (12,75%)	
	Nein	89 (87,25%)	
Ventrikelinfiltration	Ja	14	(13,73%)
	Nein	88 (86,27%)	
Tabelle 3: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung			

Von den 102 Patienten, dessen Rezidiv erneut bestrahlt wurde, erlitten 84 (82,35%) ein weiteres Rezidiv, die für die Analyse zum PFS nach der zweiten Bestrahlung eingeschlossen wurden.

2.3 Follow-up

Das Follow-up wurde definiert als Zeitraum vom ersten Tag der ReRT bis zum letzten Follow-up – der letzten Kontrolluntersuchung – oder bis zum Tod. Es betrug durchschnittlich 9,41 Monate (0-87 Monate).

Posttherapeutisch wurden regelmäßig eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie mittels Laboruntersuchungen eine Blutbild- (zur Bewertung möglicher Auswirkungen der Chemotherapie) und MRT-Kontrolle durchgeführt. Die Bildgebung zur Tumorbeurteilung fand alle drei Monate statt, soweit sie nicht früher aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder auftretenden Symptomen notwendig war. Beim Fehlen von Hinweisen auf einen Tumorprogress oder ein Rezidiv konnten die Abstände nach Ablauf eines Jahres auch verlängert werden. Zur spezifischeren Differenzierung zwischen Pseudoprogression und tatsächlichem Tumorprogress wurde falls nötig auch die PET angewendet.

Als Tumorprogression wurde das Auftreten einer neuen Läsion oder die Zunahme des radiologischen Tumolvolumens mit oder ohne das Vorhandensein von neurologischen Symptomen bezeichnet. Ein unverändertes Tumolvolumen in der Bildgebung wurde als „stable disease“ beschrieben, die Verbesserung neurologischer Symptome gemeinsam mit einem im MRT stabilen oder verkleinerten Tumolvolumen als klinisches Ansprechen.

2.4 Statistik

Als OS wurde die Zeit von der Resektion und damit der Diagnosesicherung bis zum Tod bzw. dem letzten nachgewiesenen Überleben (Kontrolluntersuchung) oder ggf. auch dem Ende der Datenaufnahme definiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) beschreibt die Zeit von der ersten OP bis zum ersten Hinweis eines Tumorrezidivs in der Bildgebung (CT oder MRT). Genauso ist das OS bzw. PFS nach der Rezidivbestrahlung definiert, nur dass hier als erster Punkt das Datum des Bestrahlungsbegins verwendet wurde.

Um die Eigenschaften der Patienten miteinander zu vergleichen und deren Existenz im gesamten Patientenkollektiv zu bewerten, wurden Mittelwerte, Spannweiten und prozentuale Anteile berechnet.

Zur Berechnung des OS und PFS und dessen graphischen Aufzeichnung wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Für die univariate Analyse, um Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen festzustellen, benutzten wir den log-rank-Test. Zur Subgruppenanalyse, um den Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben zu untersuchen, wurden Gruppen bezüglich des Alters, Geschlechts, initialen WHO-Grades, Resektionsausmaßes, KPS, MGMT-Promotor-Status, PTVs, der Strahlendosis, der Zeitspanne zwischen Primär- und ReRT und der Chemotherapie gebildet. Des Weiteren wurden die Tumorlokalisierung, die Frage nach der Mittellinienüberschreitung und Ventrikelinfiltration sowie das uni-, multifokale oder multizentrische Wachstum betrachtet. Bei den Variablen Alter, KPS, PTV, Strahlendosis und der Zeitspanne zwischen der Primär- und ReRT wurde der Median gebildet und anhand von ihm die Gruppe unterteilt. Die Variablen wurden entweder dichotomisiert in günstige und ungünstige prognostische Gruppen oder bei der Histologie, dem MGMT-Promotor-Status, dem Resektionsausmaß, der Chemotherapie und der Frage nach dem Tumorwachstum (uni-, multifokal, multizentrisch) trichotomisiert.

Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Um mehrere statistische Variablen gleichzeitig zu untersuchen, um somit Zusammenhangs- und Abhängigkeitsstrukturen zwischen diesen Variablen zu

erkennen, wurde die multivariate Cox-Regression angewendet. Signifikante Variablen aus der univariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Auch hier galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Analyse- und Statistik-Software IBM SPSS Statistics 21.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenanalyse im Mai 2017 waren noch 20 (19,6%) der insgesamt 102 Patienten am Leben. 80 (78,43%) von ihnen starben aufgrund ihrer Krebserkrankung, einer durch einen Harnwegsinfekt und ein anderer aufgrund respiratorischen Versagens im Rahmen einer atypischen Pneumonie. Von den Patienten mit einem primären Glioblastom lebten noch 18, einer mit einem primären Astrozytom WHO Grad III (Follow-up von 124 Monaten) und einer mit einem niedriggradigeren Gliom (Follow-up von 47 Monaten).

Das mOS ab dem Zeitpunkt der ED betrug 42,64 Monate [95% Konfidenzintervall (KI): 31,58; 53,7], das durchschnittliche progressionsfreie Überleben (mPFS) 14,77 Monate [95% KI: 11,47; 25,71]. Bezogen auf das Datum der ReRT belief sich das mOS auf 11,8 Monate [95% KI: 8,50; 15,1] und das mPFS auf 4,25 Monate [95% KI: 2,87; 5,63].

3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die im Folgenden dargestellten Überlebenskurven zeigen den Einfluss der beschriebenen Parameter auf das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben bezogen auf den Zeitpunkt der ED.

3.1.1 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Zusammenfassend sind die Daten der prognostischen Einflussfaktoren bezüglich des OS bezogen auf die ED in **Tabelle 4** dargestellt.

Das Alter der Patienten wurde dichotomisiert in eine Gruppe jünger als 53 Jahre und in die andere ≥ 53 Jahre. Der ältere Anteil hatte mit einem mOS von 31,33 Monaten [95%KI: 24,4; 38,26] eine statistisch signifikant kürzere Überlebensrate ($p = 0,016$) als der jüngere mit 48,76 Monaten [95%KI: 32,76; 64,76] (**Abbildung 15**).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

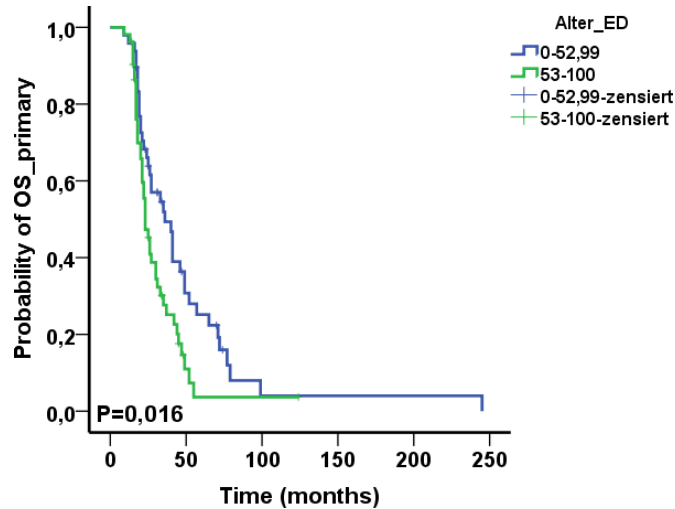


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf das Alter (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss ($p = 0,002$) auf das OS hatte die histologische Diagnostik. Patienten mit einem Glioblastom WHO Grad IV wiesen mit im Mittel 32,93 Monaten [95%KI: 28,39; 37,48] eine kürzere Überlebenszeit als Patienten mit einem Astrozytom WHO Grad III mit 99,50 Monaten [95KI: 24,54; 174,46] und Patienten mit einem Gliom WHO Grad I/II mit 98,00 Monaten [95%KI: 61,97; 134,03] auf (**Abbildung 16**).

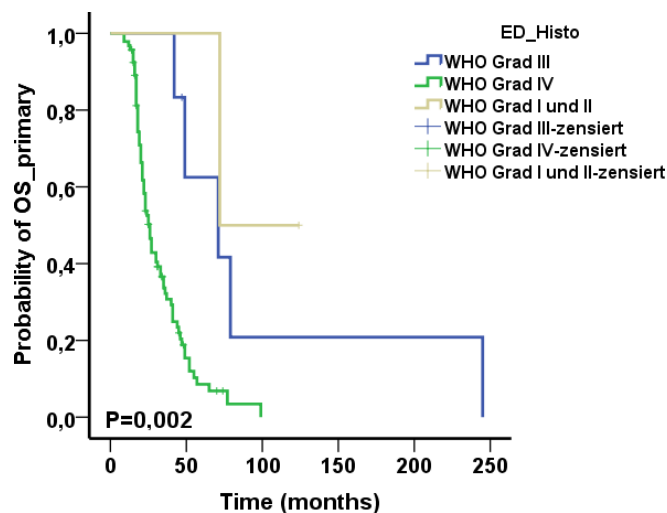


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die primäre Histologie (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bezüglich des MGMT-Promotor-Status ergab sich gleichermaßen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$). Patienten mit einem methylierten Promotor überlebten mit durchschnittlich 63,77 Monaten [95%KI: 34,39; 91,14] am längsten. Lag keine Methylierung vor ergab sich eine mOS von 28,33 Monaten [95%KI: 23,25; 33,41] und bei einem unbekanntem MGMT-Promotor-Status eine von 41,32 Monate [27,14; 55,5] (**Abbildung 17**).

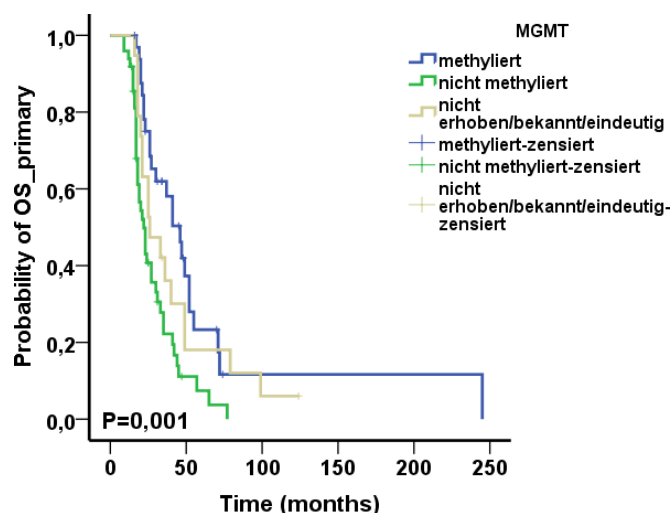


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Der Einfluss auf die Überlebensrate bezogen auf die Entscheidung nach einer chirurgischen Resektion näherte sich dem statistischen Signifikanzniveau an ($p = 0,055$). Erfolgte eine OP, unabhängig vom Ausmaß der Resektion, betrug das mOS 46,31 Monate [95%KI: 32,81; 95,80]. Fand stattdessen lediglich eine Biopsie statt sank das mOS auf 27,26 Monate [95%KI: 22,55; 31,97] (**Abbildung 18**).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

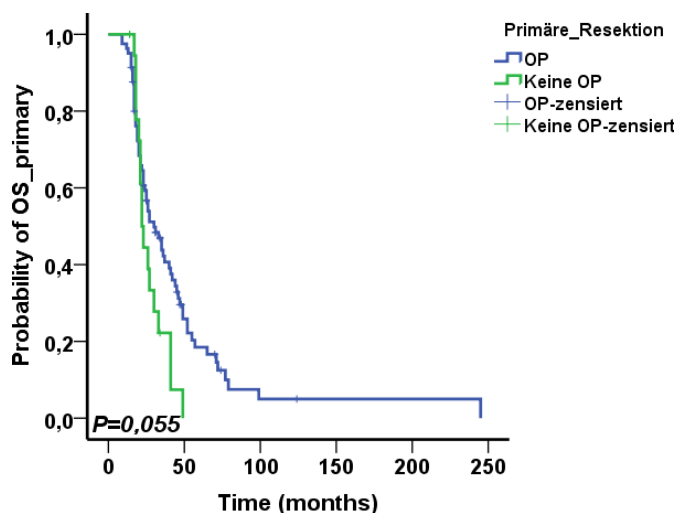


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die chirurgische Intervention (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Die nun folgenden zuvor definierten, potentiellen prognostischen Faktoren zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das mittlere OS ab dem Zeitpunkt der ED.

Hinsichtlich des Geschlechtes zeigten Männer eine durchschnittliche Überlebenszeit von 36,74 Monaten [95%KI: 28,98; 44,51] und Frauen von 44,24 Monaten [95%KI: 27,78; 60,69] ($p = 0,529$).

Die mOS von Patienten mit Gliomen im Frontallappen betrug 41,1 Monate [95%KI: 29,54; 52,63], im Okzipitallappen 22,22 Monate [95%KI: 13,88; 30,57], im Parietallappen 39,84 Monate [95%KI: 27,08; 52,6] und im Temporallappen 42,93 Monate [95%KI: 22,1; 63,75] ($p = 0,088$).

Patienten mit Tumoren mit unifokalem Wachstum überlebten durchschnittlich 52,93 Monaten [95%KI: 32,73; 73,14] und damit länger im Vergleich zu Patienten mit multifokalen – 31,36 Monaten [95%KI: 26,4; 36,32] – und multizentrischen Tumoren – 31,80 Monaten [95%KI: 13,04; 50,56] ($p = 0,136$).

Lag eine Mittellinienüberschreitung bzw. Ventrikelinfiltration vor, verkürzte sich das mOS von 42,51 [95%KI: 31,4; 53,63] bzw. 44,19 Monaten [95%KI: 31,92;

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

56,46] auf 32,75 [95%KI: 20,64; 44,86] bzw. 29,87 Monate [95%KI: 21; 38,73] ($p = 0,833$ bzw. $0,295$).

Obwohl sich die Frage nach einer chirurgischen Intervention dem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ annäherte, machte das Ausmaß der Resektion keinen statistisch signifikanten Unterschied aus. Bei einer Komplettresektion betrug das mOS 42,52 Monate [95%KI: 29,8; 55,25], bei einer subtotalen Resektion 45,64 Monate [95%KI: 29,05; 62,23] und wenn lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde 27,26 Monate [95%KI: 22,55; 31,97] ($p = 0,135$).

Das PTV wurde gleichermaßen wie das Alter dichotomisiert in die Gruppen mit einem Bestrahlungsvolumen < 250 ccm und ≥ 250 ccm. Patienten mit kleinvolumigeren Tumoren überlebten durchschnittlich mit 40,73 Monaten [95%KI: 31,68; 49,73] länger im Vergleich zu jenen mit großvolumigeren mit 31,9 Monaten [95%KI: 25,81; 37,99] ($p = 0,119$).

Bei der Wahl der Chemotherapeutika wiesen Patienten mit Temozolomid ein mOS von 35,8 Monaten [95%KI: 30,87; 40,72], mit einer anderen Substanz 31,78 Monate [95%KI: 19,48; 44,08] und ohne Chemotherapie 109,40 Monate [95%KI: 0,00; 221,75] auf ($p = 0,211$).

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die drei statistisch relevanten Einflussfaktoren mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aus der univariaten Analyse erneut aufgegriffen. Dabei handelte es sich um die Variablen Alter, MGMT-Promotor-Status und die Frage nach einer chirurgischen Intervention. Hierbei zeigte sich nur noch das Alter ($p = 0,031$) als einziger signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor (Histologie – $p = 0,670$; MGMT-Promotor-Status – $p = 0,191$).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Variablen	n	Mittleres OS (Monate) [95% CI]	p-Wert (Univariate Analyse)	p-Wert (Multivariante Analyse)	
Alter	< 53	48	48,760 [32,757; 64,763]	0,016	0,031
	≥ 53	54	31,328 [24,398; 38,259]		
Geschlecht	Männlich	63	36,7 [28,975; 44,507]	0,529	
	Weiblich	39	44,235 [27,785; 60,685]		
Histologie	WHO Grad I/II	2	98,000 [61,966; 134,034]	0,002	0,760
	WHO Grad III	6	99,500 [24,536; 174,464]		
	WHO Grad IV	94	32,934 [28,392; 37,475]		
OP	Ja	81	46,308 [32,810; 59,802]	0,055	
	Nein	21	27,259 [22,548; 31,970]		
Resektions- ausmaß	Komplettresektion	57	42,522 [29,795; 55,250]	0,135	
	Teilresektion	24	45,642 [29,054; 62,299]		
	Keine OP	21	27,259 [22,548; 31,970]		
MGMT	Methyliert	33	63,765 [34,388; 93,141]	0,001	0,191
	Nicht methyliert	50	28,326 [23,245; 33,407]		
	Unbekannt	19	41,316 [27,135; 55,497]		
PTV	< 250 ccm	45	40,731 [31,678; 49,783]	0,119	
	≥ 250 ccm	43	31,898 [25,808; 37,987]		
Chemo-therapie- Substanz	Temozolomid	88	35,796 [30,868; 40,724]	0,211	
	Andere	9	31,778 [19,476; 44,080]		
	Keine	5	109,400 [0,000; 221,746]		
Tumor- lokalisierung	Frontal	23	41,098 [29,554; 52,642]	0,088	
	Okzipital	9	22,222 [13,875; 30,570]		
	Parietal	24	39,838 [27,080; 52,595]		
	Temporal	41	42,927 [22,102; 63,752]		
Multifokal	Nein	49	52,932 [32,726; 73,137]	0,136	
	Multifokal	48	31,359 [26,403; 36,316]		
	Multizentrisch	5	31,800 [13,083; 50,562]		
Mittellinien- überschreitung	Ja	8	32,750 [20,639; 44,861]	0,833	
	Nein	94	42,510 [31,395; 53,626]		
Ventrikel- infiltration	Ja	15	29,867 [20,995; 38,738]	0,295	
	Nein	87	44,191 [31,922; 56,460]		

Tabelle 4: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das Gesamtüberleben (ED)

Es sind die Auswertungen bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Signifikante P-Werte wurden fett markiert

3.1.2 Einflussgrößen auf das progressionsfreie Überleben

Zusammenfassend sind die Daten der prognostischen Einflussfaktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die ED in **Tabelle 5** dargestellt.

Das progressionsfreie Überleben bezogen auf die ED korrelierte ebenfalls statistisch signifikant mit der primären Histologie und dem MGMT-Promotor-Status. Patienten mit einem methylierten Promotor wiesen mit 21,94 Monaten [95%KI: 13,64; 30,24] die längste Zeit ohne Progress auf, wohingegen das mPFS bei Tumoren mit unmethyliertem Promotor 10,86 Monate [95%KI: 8,01; 13,71] und bei unbekanntem Status 12,58 Monate [95%KI: 7,26; 17,9] betrug ($p = 0,007$) (**Abbildung 19**).

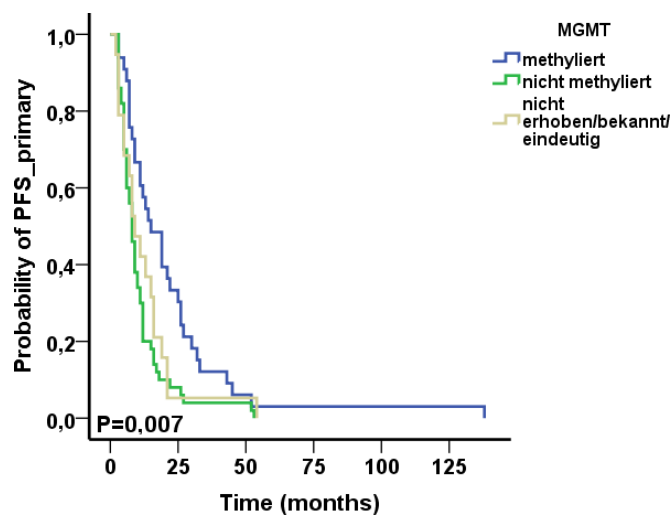


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Gleichermaßen stellte sich die Histologie als statistisch signifikante Einflussgröße dar. Patienten mit einem Glioblastom WHO Grad IV zeigten das kürzeste mPFS mit 12,44 Monate [95%KI: 10,38; 14,49]. Im Vergleich dazu betrug das mPFS bei Astrozytomen WHO Grad III 45,33 Monate [95%KI: 6,02; 84,64] und bei niedriggradigeren Gliomen 32,50 Monate [95%KI: 0,00; 70,72] ($p = 0,006$) (**Abbildung 20**).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

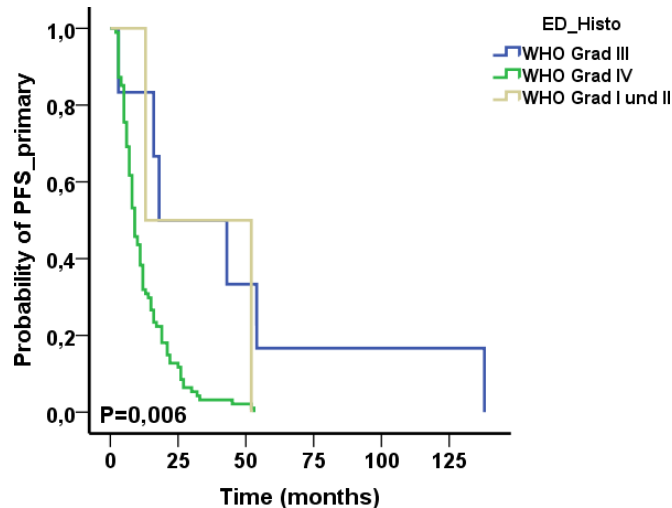


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die primäre Histologie (ED)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Die im Folgenden genannten Variablen zeigen wiederum keine statistisch signifikante Korrelation mit dem mittleren progressionsfreien Überleben.

Jüngere Patienten unter 53 Jahren hatten ein mPFS von 18,44 Monaten [95%KI: 11,18; 25,71] und diejenigen ≥ 53 Jahren eines von 12,09 Monaten [95%KI: 10,14; 14,03] ($p = 0,16$).

Männer wiesen im Durchschnitt eine kürzere Zeitspanne bis zum Progress auf als Frauen: 12,92 Monate [95%KI: 10,69; 15,15] vs. 17,74 Monate [95%KI: 9,93; 25,56] ($p = 0,4$).

Das mPFS hinsichtlich der anatomischen Tumorlokalisation in den Hirnhemisphären zeigte sich wie folgt: 15,52 Monate [95%KI: 9,22; 21,82] im Frontallappen, 9,89 Monate [95%KI: 5,54; 14,24] im Okzipitallappen, 16,00 Monate [95%KI: 10,13; 21,87] im Parietallappen und 14,68 Monate [95%KI: 8,25; 21,11] im Temporallappen.

Bezüglich des Wachstums wiesen Patienten mit einem unifokalen Tumor mit 17,82 Monaten [95%KI: 11,69; 23,94] das längste mPFS im Vergleich zu Patienten mit multifokalem – 12,33 Monaten [95%KI: 9,34; 15,33] – und multizentrischem – 8,2 Monaten [95%KI: 5,93; 10,47] – Tumorwachstum auf ($p = 0,1$).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die Mittellinienüberschreitung bzw. Ventrikelinfiltration des Tumors gingen mit einem kürzeren mPFS einher im Vergleich zu einem auf eine Hemisphäre begrenzten Wachstum ohne Kontakt zum Ventrikelsystem: 12,88 [95%KI: 6,51; 19,24] bzw. 9,67 Monate [95%KI: 5,95; 13,39] vs. 14,93 [95%KI: 11,38; 18,47] bzw. 15,64 Monate [95%KI: 11,85; 19,43] ($p = 0,831$ bzw. $p = 0,089$).

Genauso zeigte die Frage nach einer chirurgischen Intervention wie auch das Resektionsausmaß keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das mPFS betrug bei einer OP, egal ob totale oder subtotale Resektion, 15,89 Monate [95%KI: 11,84; 19,94] im Vergleich zu 10,43 Monaten [95%KI: 7,433; 13,42] bei einer alleinigen Biopsie ($p = 0,133$). Unterschied man nun noch zwischen kompletter und inkompletter Resektion belief sich das mPFS auf 17,21 Monate [95%KI: 11,73; 22,69] bzw. 12,75 Monate [95%KI: 8,64; 16,86] ($p = 0,186$).

Patienten mit einem PTV, welches kleiner als 250 ccm war, zeigten ein mPFS von 14,47 Monaten [95%KI: 11,33; 17,61], wohingegen ein Volumen ≥ 250 ccm mit einem kleiner mPFS assoziiert war: 12,81 Monate [95%KI: 8,93; 16,7] ($p = 0,51$).

Bezüglich der Chemotherapie-Substanz wiesen Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden, ein mPFS von 13,64 Monaten [95%KI: 11,21; 16,06] auf. Wurde ein anderes Chemotherapeutikum verwendet, betrug es 14,33 Monate [95%KI: 3,99; 24,68] und ohne Therapie 35,4 Monate [95%KI: 0,00; 85,82] ($p = 0,492$).

Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurden erneut die statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse verwendet. Dafür wurden daher die primäre Histologie sowie der MGMT-Promotor-Status ausgewertet. Hierbei zeigte sich lediglich der MGMT-Promotor-Status weiterhin als unabhängiger statistisch signifikanter prognostischer Faktor: $p = 0,022$ (Histologie – $p = 0,072$).

3. Ergebnisse 3.1 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Variablen	n	Mittleres PFS (Monate) [95% CI]	p-Wert (Univariate Analyse)	p-Wert (Multivariante Analyse)	
Alter	< 53	48	18,442 [11,175; 25,709]	0,160	
	≥ 53	54	12,085 [10,141; 14,028]		
Geschlecht	Männlich	63	12,921 [10,687; 15,154]	0,398	
	Weiblich	39	17,744 [9,928; 25,559]		
Histologie	WHO Grad I/II	2	32,500 [0,000; 70,720]	0,006	0,072
	WHO Grad III	6	45,333 [6,024; 84,643]		
	WHO Grad IV	94	12,436 [10,380; 14,493]		
OP	Ja	81	15,889 [11,835; 19,943]	0,133	
	Nein	21	10,429 [7,433; 13,424]		
Resektions- ausmaß	Komplettresektion	57	17,211 [11,730; 22,691]	0,186	
	Teilresektion	24	12,750 [8,642; 16,858]		
	Keine OP	21	10,429 [7,433; 13,424]		
MGMT	Methyliert	33	21,939 [13,638; 30,240]	0,007	0,022
	Nicht methyliert	50	10,860 [8,009; 13,711]		
	Unbekannt	19	12,579 [7,260; 17,898]		
PTV	< 250 ccm	45	14,467 [11,326; 17,608]	0,510	
	≥ 250 ccm	43	12,814 [8,932; 16,696]		
Chemo-therapie- Substanz	Temozolomid	88	13,636 [11,212; 16,061]	0,492	
	Andere	9	14,333 [3,988; 24,679]		
	Keine	5	35,400 [0,000; 85,817]		
Tumor- lokalisierung	Frontal	23	15,522 [9,223; 21,820]	0,643	
	Okzipital	9	9,889 [5,537; 14,240]		
	Parietal	24	16,000 [10,129; 21,871]		
	Temporal	41	14,683 [8,253; 21,113]		
Multifokal	Nein	49	17,816 [11,694; 23,938]	0,100	
	Multifokal	48	12,333 [9,339; 15,328]		
	Multizentrisch	5	8,200 [5,931; 10,469]		
Mittellinien- überschreitung	Ja	8	12,875 [6,508; 19,242]	0,831	
	Nein	94	14,926 [11,382; 18,469]		
Ventrikel- infiltration	Ja	15	9,667 [5,945; 13,389]	0,089	
	Nein	87	15,644 [11,853; 19,434]		

Tabelle 5: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das progressionsfreie Überleben (ED)

Es sind die Auswertungen bezogen auf den Zeitpunkt der ED zu sehen

Signifikante P-Werte wurden fett markiert

3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

Die nun beschriebenen Überlebens- und univariaten Signifikanzanalysen im log rank Test beziehen sich auf die Zeit ab der ReRT, bei der alle Patienten ein Glioblastoma multiforme WHO Grad IV als Rezidiv-Diagnostik aufwiesen.

3.2.1 Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben (nach ReRT)

Die Daten der prognostischen Einflussfaktoren bezüglich des OS bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT sind zusammengefasst in **Tabelle 6** dargestellt.

Die durchschnittliche Zeit zwischen erster und zweiter Bestrahlung betrug 21,02 Monate und wirkte sich auch statistisch signifikant auf die mOS nach der ReRT aus. Patienten, bei denen die Zeitspanne kleiner als 16 Monate war, überlebten im Mittel 8,38 Monate [95%KI: 6,27; 10,48], im Vergleich zu 15,44 Monaten [95%KI: 9,5; 21,38] bei ≥ 16 Monaten ($p = 0,003$) (**Abbildung 21**).

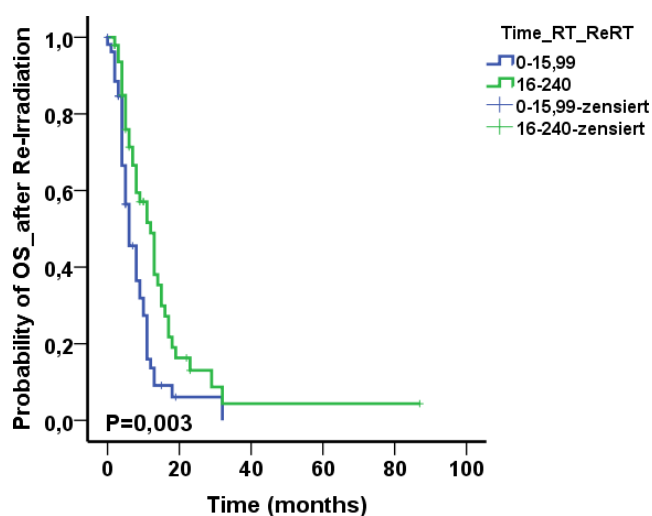


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die Zeit zwischen Primär- und ReRT

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

Ebenfalls einen signifikanten Unterschied machte der vor der Bestrahlung erhobene KPS aus. Wies er einen höheren Wert als 70% auf lebten diese Patienten mit 14,08 Monaten [95%KI: 9,66; 18,49] durchschnittlich länger als Patienten mit Werten $\leq 70\%$: 6,42 Monate [95%KI: 4,72; 8,12] ($p < 0,001$)

(Abbildung 22).

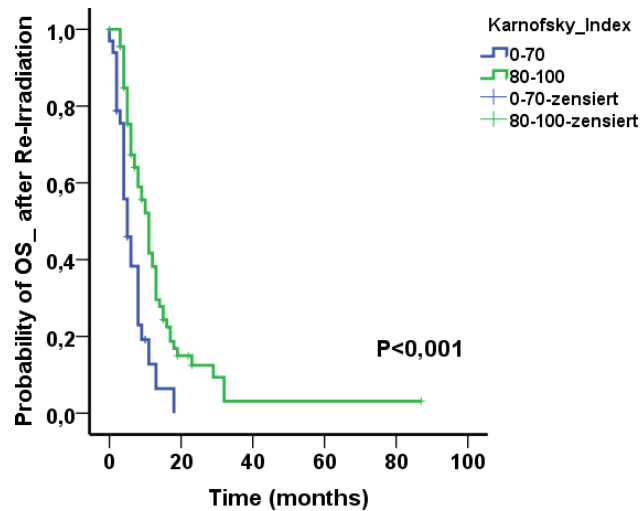


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den Karnofsky-Index (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Wie schon zum Zeitpunkt der ED zeigte nun auch der MGMT-Promotor-Status ein statistisch signifikantes Ergebnis bezogen auf das mOS. Bei einer Hypermethylierung betrug das mOS 13,7 Monate [95%KI: 10,11; 17,29], wohingegen es sich bei einem unmethylierten Zustand auf nur 8,14 Monate [95%KI: 6,5; 9,77] bzw. bei einem unbekanntem Status auf 14,06 Monate [95%KI: 5,0; 23,11] belief ($p = 0,025$) (Abbildung 23).

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

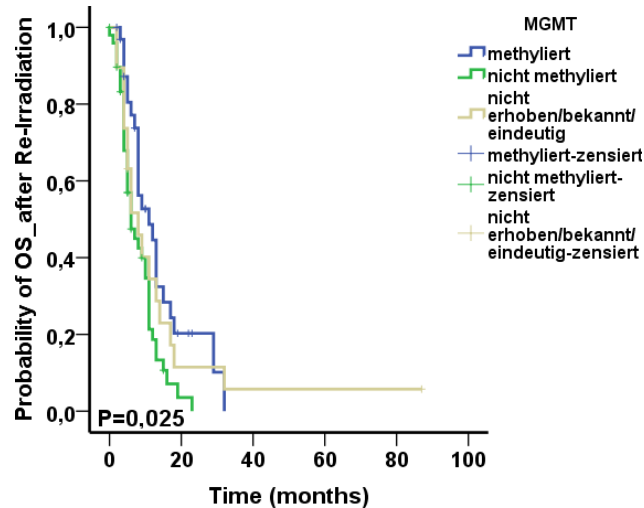


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Genauso stellte sich das Tumorwachstum als signifikante Einflussgröße dar. Wies es eine Multifokalität auf, war das mOS mit 8,58 Monaten [95%KI: 6,8; 10,36] kürzer als bei einem unifokalen Wachstum mit 18,56 Monaten [95%KI: 8,69; 28,439]. Eine ebenfalls schlechtere Prognose hatte ein multizentrisches Erscheinungsbild mit durchschnittlich 10,00 Monaten [95%KI: 4,19; 15,81] Überlebenszeit ($p = 0,024$) (**Abbildung 24**).

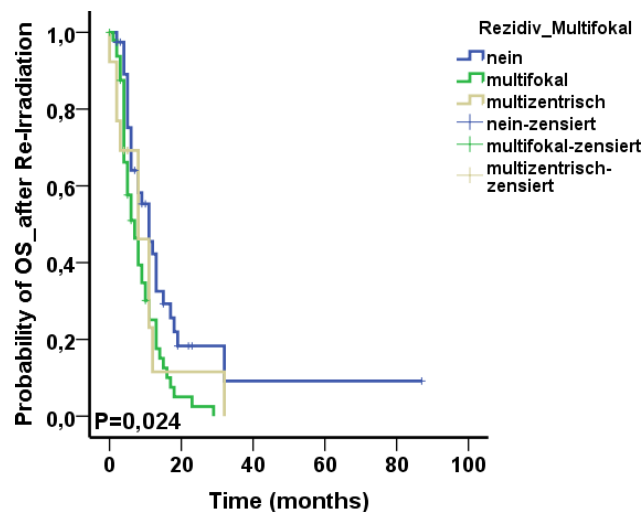


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf das Tumorwachstum (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

Bezüglich der RT zeigte sich, dass eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von mehr als 28,80 Gy mit einem statistisch signifikant längeren Überleben verbunden war: 16,1 Monate [95%KI: 8,29; 23,91] im Gegensatz zu 9,17 Monaten [95%KI: 7,16; 11,19] bei Bestrahlungen mit weniger als 28,90 Gy ($p = 0,042$) (**Abbildung 25**).

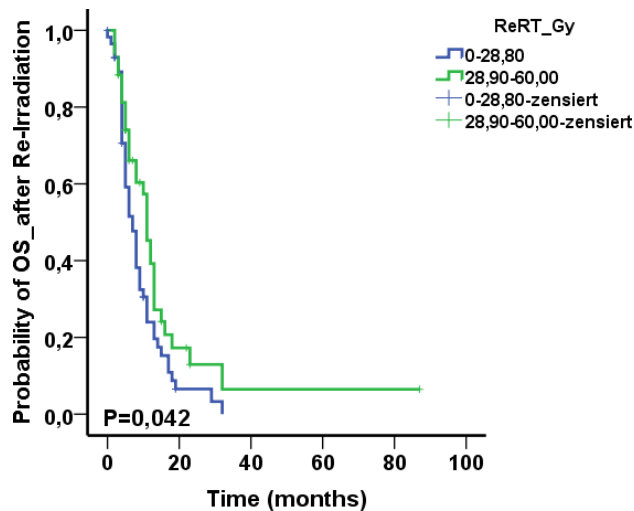


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die Gesamtstrahlendosis (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Die folgenden Variablen zeigten hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das mittlere mOS nach der ReRT.

Waren die Patienten weiblich und jünger als 53 Jahren überlebten sie im Mittel mit 10,75 [95%KI: 8,09; 13,42] bzw. 10,03 Monaten [95%KI: 7,39; 12,67] kürzer als männliche und ältere Patienten ≥ 53 Jahre mit 12,57 [95%KI: 7,23; 17,91] bzw. 12,60 Monaten [95%KI: 7,95; 17,25] ($p = 0,909$ bzw. $p = 0,663$).

Die primäre Histologie machte in der Rezidiv-Situation keinen signifikanten Unterschied mehr aus. Patienten mit einem ehemaligen Gliom WHO Grad I oder II zeigten ein mOS von 45,5 Monaten [95%KI: 0,00; 103,01], Patienten mit einem Astrozytom Grad III eines von 13,17 Monaten [95%KI: 6,75; 19,59] und mit einem Glioblastom WHO Grad IV von 10,20 Monaten [95%KI: 8,42; 11,96] ($p = 0,235$).

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

Das mOS bezüglich der Tumorlokalisation teilte sich wie folgt auf: 9,15 Monate [95%KI: 6,7; 11,6] bei einer Lage im Frontallappen, 7,63 Monate [95%KI: 4,25; 11,0] im Okzipitallappen, 16,48 Monate [95%KI: 6,21; 26,75] im Parietallappen und 10,04 Monate [95%KI: 7,52; 12,56] im Temporallappen ($p = 0,638$).

Überschritt das Glioblastom die Mittellinie oder kam es zu einer Ventrikelinfiltration war dies mit einem verkürzten Outcome korreliert, welches jedoch statistisch nicht signifikant war: 8,08 Monate [95%KI: 3,85; 12,32] bzw. 10,04 Monate [95%KI: 6,1; 13,98] vs. 12,57 Monate [95%KI: 8,56; 16,57] bzw. 12,35 [95%KI: 8,25; 16,46] ($p = 0,721$).

Bezüglich der Frage nach einer chirurgischen Intervention wiesen Patienten mit einer erneuten OP ein mOS von 14,67 Monaten [95%KI: 7,29; 22,06] auf und ohne OP eines von 10,04 Monaten [95%KI: 7,95; 12,12] ($p = 0,408$). Unterschied man weiter zwischen Komplett- und Teilresektion ergaben sich mOS von 10,24 [95%KI: 7,41; 13,16] und 28,25 Monaten [95%KI: 4,4; 52,1] ($p = 0,354$).

Hinsichtlich der RT überlebten Patienten mit einem PTV zwischen 65,00 ccm und 250 ccm im Mittel 14,25 Monate [95%KI: 6,4; 22,09] im Vergleich zu 11,03 Monaten [95%KI: 8,66; 13,40] bei einem PTV $< 65,00$ ccm ($p = 0,661$).

Die unterschiedlichen Chemotherapeutika unterschieden sich in Bezug auf das mOS folgendermaßen: Temodal – 12,21 Monate [95%KI: 7,72; 16,7], Avastin – 11,36 Monate [95%KI: 5,58; 17,75], CCNU – 10,72 Monate [95%KI: 7,44; 14], andere Substanzen – 12,6 Monate [95%KI: 6,65; 18,55] und bei keiner Chemotherapie – 7,74 Monate [95%KI: 3,78; 11,65] ($p = 0,559$).

Auch hier wurden für die multivariate Cox-Regressionsanalyse die statistisch relevanten Variablen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aus der univariaten Analyse aufgegriffen. Dabei handelte es sich um die Einflussgrößen Zeit zwischen Primär- und ReRT, KPS, MGMT-Promotor-Status, Tumorwachstum und Gesamtstrahlendosis. Hierbei zeichnete sich nur noch der KPS ($p = 0,004$) als signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor ab (Zeit zwischen Primär- und ReRT – $p = 0,071$; MGMT-Promotor-Status – $p = 0,193$, Tumorwachstum – $p = 0,207$, Gesamtstrahlendosis – $p = 0,176$).

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

Variablen	n	Mittleres OS (Monate) [95% CI]	p-Wert (Univariate Analyse)	p-Wert (Multivariante Analyse)
Alter	< 53	37	10,030 [7,391; 12,670]	0,663
	≥ 53	65	12,601 [7,951; 17,252]	
Geschlecht	Männlich	63	12,573 [7,231; 17,914]	0,909
	Weiblich	39	10,750 [8,085; 13,416]	
Primäre Histologie	WHO Grad I/II	2	45,500 [0,000; 103,016]	0,235
	WHO Grad III	6	13,167 [6,748; 19,585]	
	WHO Grad IV	94	10,201 [8,422; 11,959]	
OP	Ja	40	14,673 [7,291; 22,056]	0,408
	Nein	62	10,035 [7,945; 12,124]	
Resektions- ausmaß	Komplettresektion	32	10,283 [7,408; 13,157]	0,354
	Teilresektion	8	28,250 [4,404; 52,096]	
	Keine OP	62	10,035 [7,954; 12,124]	
KPS	≤ 70	33	6,423 [4,724; 8,122]	<0,001
	> 70	69	14,075 [9,661; 18,489]	
MGMT	Methyliert	33	13,695 [10,105; 17,286]	0,025
	Nicht methyliert	50	8,137 [6,502; 9,772]	
	Unbekannt	19	14,057 [5,003; 23,112]	
PTV	0-64,99 ccm	49	11,031 [8,661; 13,402]	0,661
	65-250 ccm	48	14,248 [6,404; 22,092]	
RT Dosis [GY]	0-28,80	57	9,173 [7,161; 11,185]	0,042
	28,90-60,00	44	16,096 [8,285; 23,907]	
Zeit zwischen Primär- und ReRT	<16	54	8,375 [6,274; 10,476]	0,003
	≥ 16	48	15,441 [9,503; 21,380]	
Chemo-therapie- Substanz	Temozolomid	52	12,209 [7,722; 16,697]	0,559
	Avastin	17	11,362 [5,577; 17,147]	
	CCNU +/-	20	10,718 [7,438; 13,997]	
	Andere	5	12,600 [6,650; 18,550]	
	Keine	8	7,714 [3,778; 11,651]	
Tumor- lokalisation	Frontal	22	9,149 [6,703; 11,595]	0,683
	Okzipital	8	7,625 [4,249; 11,001]	
	Parietal	27	16,481 [6,213; 26,749]	
	Temporal	41	10,040 [7,516; 12,546]	
Multifokal	Nein	39	18,560 [8,694; 28,427]	0,024
	Multifokal	50	8,576 [6,796; 10,356]	
	Multizentrisch	13	10,000 [4,189; 15,811]	
Mittellinien- überschreitung	Ja	13	8,083 [3,846; 12,321]	0,136
	Nein	89	12,566 [8,563; 16,569]	
Ventrikel- infiltration	Ja	14	10,040 [6,108; 13,976]	0,721
	Nein	88	12,353 [8,250; 16,456]	

Tabelle 6: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das Gesamtüberleben (ReRT)

Es sind die Auswertungen bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Signifikante P-Werte wurden fett markiert

3.2.2 Einflussgrößen auf das progressionsfreie Überleben (nach ReRT)

Von den insgesamt 102 Patienten erlitten nur 84 (82,35%) ein Rezidiv nach der erneuten Bestrahlung, so dass auch nur mit diesen der Einfluss potentiell prognostischer Faktoren auf das progressionsfreie Überleben nach der ReRT berechnet werden konnte.

Zusammenfassend sind die Daten der prognostischen Einflussfaktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die ED in **Tabelle 7** dargestellt.

Auch hier zeigten sich die unterschiedlich langen Zeitspannen zwischen Primär- und ReRT statistisch signifikant. Waren sie kürzer als 16 Monate, betrug das mPFS lediglich 2,69 Monaten [95%KI: 2,08; 3,30] im Vergleich zu 5,81 Monaten [95%KI: 3,19; 8,43] bei ≥ 16 Monaten zwischen erster und zweiter RT ($p = 0,008$) (**Abbildung 26**).

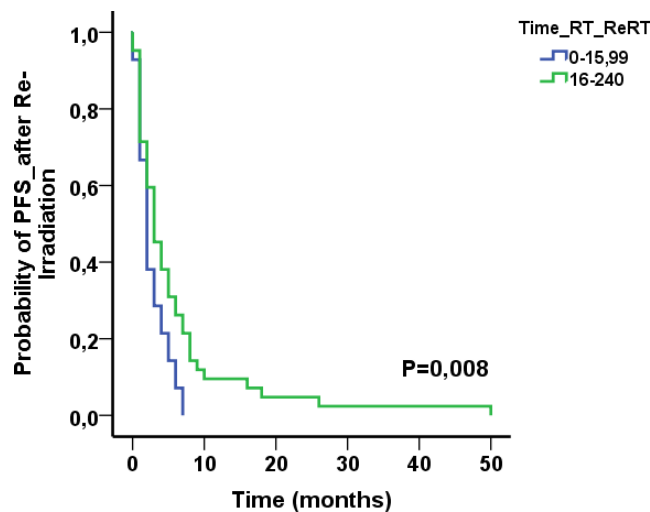


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die Zeit zwischen Primär- und ReRT

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Die Höhe des KPS wies ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Bei Werten über 70% lebten die Patienten mit 4,93 Monaten [95%KI: 3,09; 6,78] länger ohne Progress im Vergleich zu 2,44 Monaten [95%KI: 1,5; 3,37] bei Werten $\leq 70\%$ ($p = 0,022$) (**Abbildung 27**).

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

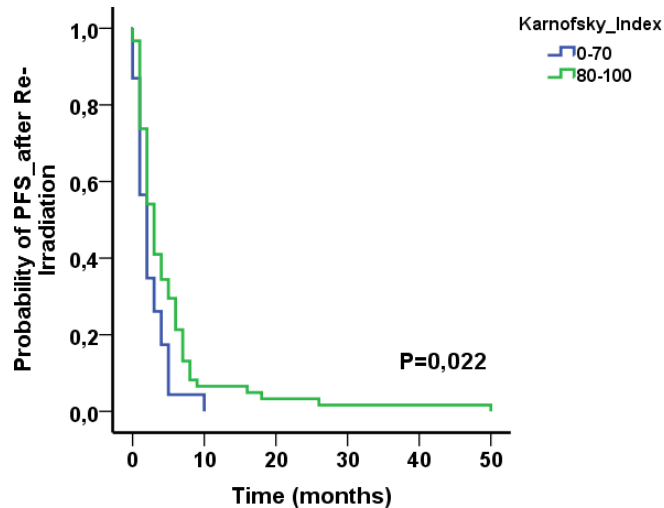


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den Karnofsky-Index (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor überlebten mit 5,82 Monaten [95%KI: 3,66; 7,98] statistisch länger ohne Progress als welche mit einem unmethylierten Promotor mit 2,59 Monaten [95%KI: 1,88; 3,30]. War der Status unbekannt betrug das mPFS 5,47 Monate [95%KI: 0,00; 10,98] ($p = 0,012$) (Abbildung 28).

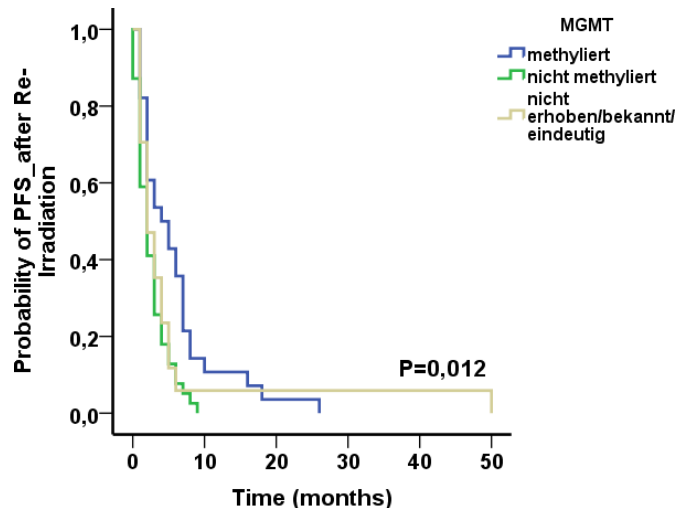


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf den MGMT-Promotor-Status (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

War das Glioblastom im Parietal- (6,79 Monate, [95%KI: 1,72; 11,86]) oder Temporallappen (4,44 Monate, [95%KI: 2,83; 6,06]) lokalisiert, wiesen die Patienten ein statistisch signifikant längeres mPFS auf als bei einer Lage im okzipitalen (2,33, [95%KI: 1,13; 3,54]) oder frontalen Hirnlappen (1,95 Monate, [95%KI: 1,24; 2,66]) ($p = 0,009$) (**Abbildung 29**).

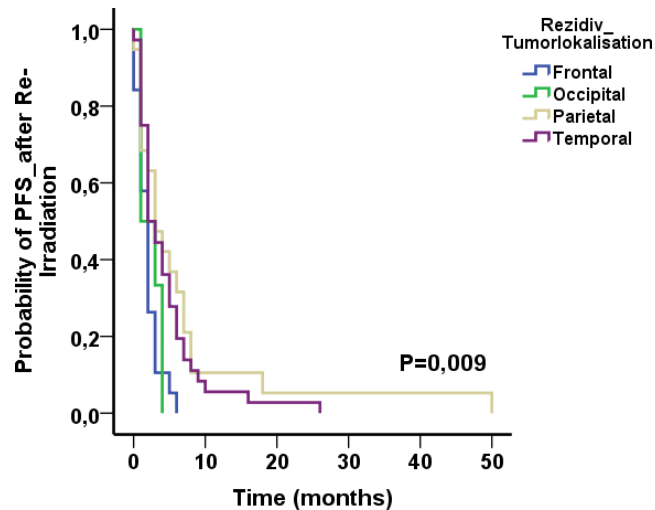


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die Tumorlokalisation (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Ebenso zeigte das unifokale Wachstum mit 6,33 Monate [95%KI: 3,14; 9,53] im Vergleich zum multifokalen mit 3,00 Monate [95%KI: 2,01; 3,96] und dem multizentrischen mit 2,44 Monaten [95%KI: 1,64; 3,25] einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das mPFS ($p = 0,021$) (**Abbildung 30**).

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

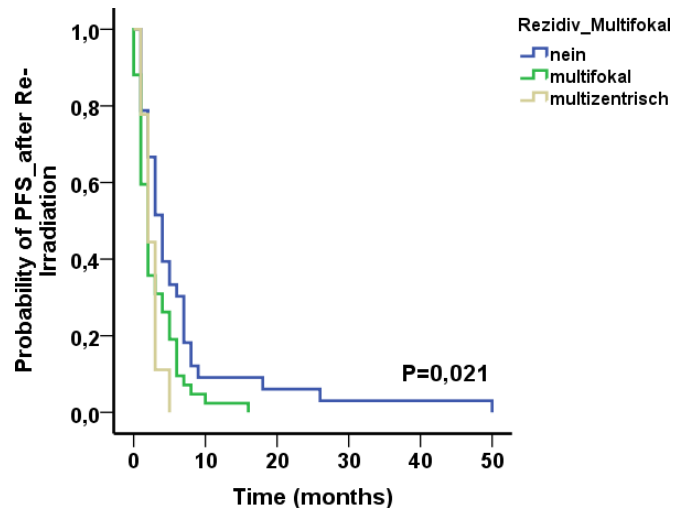


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bezogen auf das Tumorwachstum (ReRT)

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Die weiteren untersuchten Variablen stehen in keiner statistisch signifikanten Beziehung zum mPFS nach der ReRT.

Bei jüngeren Patienten unter 53 Jahren betrug die durchschnittliche Zeit bis zum erneuten Progress 3,27 Monate [95%KI: 2,08; 4,47] im Gegensatz zu 4,88 Monaten [95%KI: 2,75; 7,02] bei Patienten \geq 53 Jahren ($p = 0,266$).

Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich ein mPFS von 4,02 Monaten [95%KI: 2,1; 5,94] bei Männern und 4,61 Monaten bei Frauen [95%KI: 2,69; 6,52] ($p = 0,493$).

Patienten mit Tumoren, welche die Mittellinie überschritten bzw. in das Ventrikelsystem infiltrierte wiesen eine mittlere Zeit von 3,4 [95%KI: 0,36; 6,44] bzw. 4,0 Monaten bis zum nächsten Progress auf, wohingegen bei Patienten mit Tumoren, welche sich auf eine Hemisphäre beschränkten oder keinen Kontakt zum Ventrikelsystem hatten, das mPFS 4,37 [95%KI: 2,85; 5,88] bzw. 4,3 Monate [95%KI: 2,71; 5,88] betrug ($p = 0,443$ bzw. $p = 0,959$).

Bei Patienten, die operiert wurden, ergab sich ein durchschnittliches PFS von 5,37 Monaten [95%KI: 2,25; 8,5] und eines von 3,45 Monaten [95%KI: 2,68; 4,22] bei Patienten, die keine chirurgische Intervention erhielten ($p = 0,384$). Differenzierte man weiter zwischen totaler und subtotaler Resektion belief sich

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

das mPFS auf 3,93 [95%KI: 1,94; 5,91] bzw. 10,25 Monate [95%KI: 0,00; 22,13] ($p = 0,282$).

Bezüglich der RT zeichnete sich eine höhere Gesamtstrahlendosis genauso wie ein größeres PTV $\geq 64,99$ ccm mit einem längeren mPFS ohne statistisch signifikanten Unterschied aus: 5,24 [95%KI: 2,58; 7,91] und 4,95 Monate [95%KI: 2,27; 7,63] zu 3,52 [95%KI: 2,21; 4,83] und 3,93 Monaten [95%KI: 2,62; 5,24] ($p = 0,141$ und $p = 0,797$).

Das mPFS hinsichtlich der Chemotherapie zeigte sich wie folgt: Temodal – 4,24 Monate [95%KI: 1,87; 6,61], Avastin – 4,25 Monate [95%KI: 1,67; 6,83], CCNU – 4,75 [95%KI: 2,68; 6,83], andere Substanzen – 4,25 Monate [95%KI: 1,8; 6,7] und keine Chemotherapie – 3,14 Monate [95%KI: 1,31; 4,98] ($p = 0,812$).

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse mit den statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse schloss hierfür die Zeit zwischen Primär- und ReRT, den KPS, den MGMT-Promotor-Status sowie die Tumorlokalisierung und das –wachstum ein. Dabei blieb nur die Tumorlokalisierung weiterhin ein statistisch signifikanter prognostischer Einflussfaktor mit einem p-Wert von 0,018 (Zeit zwischen Primär- und ReRT: $p = 0,098$, K: $p = 0,079$, MGMT-Promotor-Status: $p = 0,285$, Tumorwachstum: $p = 0,071$).

Variablen	n	Mittleres OS (Monate) [95% CI]	p-Wert (Univariate Analyse)	p-Wert (Multivariate Analyse)
Alter	< 53	33	3,273 [2,081; 4,465]	0,266
	≥ 53	51	4,882 [2,750; 7,015]	
Geschlecht	Männlich	51	4,020 [2,099; 5,940]	0,493
	Weiblich	33	4,606 [2,693; 6,519]	
OP	Ja	35	5,371 [2,248; 8,495]	0,384
	Nein	49	3,449 [2,678; 4,220]	
Resektionsausmaß	Komplettresektion	27	3,926 [1,944; 5,908]	0,282
	Teilresektion	8	10,250 [0,000; 22,130]	
	Keine OP	49	3,449 [2,678; 4,220]	
KPS	≤ 70	23	2,435 [1,498; 3,372]	0,022
	> 70	61	4,934 [3,090; 6,779]	
MGMT	Methyliert	28	5,821 [3,664; 7,979]	0,012
	Nicht methyliert	39	2,590 [1,878; 3,302]	
	Unbekannt	17	5,472 [0,000; 10,979]	

3. Ergebnisse 3.2 Überlebensanalysen zum Zeitpunkt der Rezidiv-Bestrahlung

PTV	0-64,99 ccm	42	3,929 [2,619; 5,238]	0,797	
	65-250 ccm	38	4,947 [2,268; 7,627]		
RT Dosis [GY]	0-28,80	46	3,522 [2,213; 4,831]	0,141	
	28,90-60,00	37	5,243 [2,576; 7,911]		
Zeit zwischen Primär- und ReRT	< 16	42	2,690 [2,076; 3,304]	0,008	0,098
	≥ 16	43	5,810 [3,185; 8,434]		
Chemo-therapie-Substanz	Temozolomid	45	4,244 [1,874; 6,615]	0,812	
	Avastin	12	4,250 [1,673; 6,827]		
	CCNU +/-	16	4,750 [2,675; 6,825]		
	Andere	4	4,250 [1,800; 6,700]		
	Keine	7	3,143 [1,307; 4,979]		
Tumor-lokalisierung	Frontal	19	1,947 [1,237; 2,658]	0,009	0,018
	Okzipital	6	2,333 [1,129; 3,538]		
	Parietal	19	6,789 [1,721; 11,858]		
	Temporal	36	4,444 [2,828; 6,061]		
Multifokal	Nein	33	6,333 [3,142; 9,525]	0,021	0,071
	Multifokal	42	3,000 [2,014; 3,959]		
	Multizentrisch	9	2,444 [1,637; 3,252]		
Mittellinien-überschreitung	Ja	10	3,400 [0,361; 6,439]	0,443	
	Nein	74	4,365 [2,848; 5,882]		
Ventrikel-infiltration	Ja	13	4,000 [1,662; 6,338]	0,959	
	Nein	71	4,296 [2,714; 5,878]		

Tabelle 7: Prognostische Faktoren und ihr Effekt auf das progressionsfreie Überleben (ReRT)

Es sind die Auswertungen bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

Signifikante P-Werte wurden fett markiert

3.3 Validierung des Re-Bestrahlungs-Risiko-Scores

Niyazi et al. entwickelte basierend auf den Ergebnissen des multivariablen Cox Models folgende Formel, welche den RRRS beschreibt ⁷⁶:

$$RRRS = 0.013 \cdot Age + 0.25 \cdot \delta_{WHO_{grade=IV}} - 0.90 \cdot \delta_{KPS \geq 70}$$

Dieser beinhaltet das Alter, den initialen WHO-Grad sowie den KPS als relevante Faktoren. Anhand diesen Scores werden die Patienten in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Ist der Wert $\leq -0,2$ entspricht dies einer besseren Prognose und einem niedrigeren Risiko. Patienten mit einem Risiko-Score zwischen $-0,2$ und $0,5$ werden einer intermediären Gruppe mit mittlerem Risiko zugeteilt. Ist der Wert $\geq 0,5$ bedeutet dies eine schlechte Prognose mit hohem Risiko.⁷⁶ Zur Validierung dieses Scores wurden die Daten der in dieser

3. Ergebnisse 3.3 Validierung des RRRSs

Arbeit untersuchten Patienten ebenfalls in die oben genannte Formel eingegeben und für jeden Patienten der jeweilige RRRS ermittelt. Daraus ergaben sich sechs Patienten für die erste Gruppe mit einem niedrigen Risiko, 75 mit einem mittleren und 21 mit einem hohen Risiko (**Tabelle 8**). Diese Einteilung korrelierte statistisch signifikant mit dem mOS ab dem Zeitpunkt der erneuten Bestrahlung. Patienten, die anhand des RRRSs der besten prognostischen Gruppe zugeordnet wurden, zeigten ein mOS von 11,67 Monaten [95%KI: 6,61; 16,72]. Die intermediäre Gruppe überlebte durchschnittlich 12,99 Monate [95%KI: 9,22; 16,78] und die mit der ermittelten schlechtesten Prognose 4,92 Monate [95%KI: 3,63; 6,21] ($p < 0,001$) (**Abbildung 31**).

Variablen	n	Mittleres OS (Monate) [95% CI]	p-Wert (Univariate Analyse)
Prognostische Gruppe			
Gut	6	11,667 [6,613; 16,720]	<0,001
Intermediär	75	12,998 [9,219; 16,778]	
Schlecht	21	4,918 [3,629; 6,208]	

Tabelle 8: Das mediale Gesamtüberleben in denen durch den RRRS ermittelten prognostischen Gruppen

Es sind die Auswertungen bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen
Signifikante P-Werte wurden fett markiert

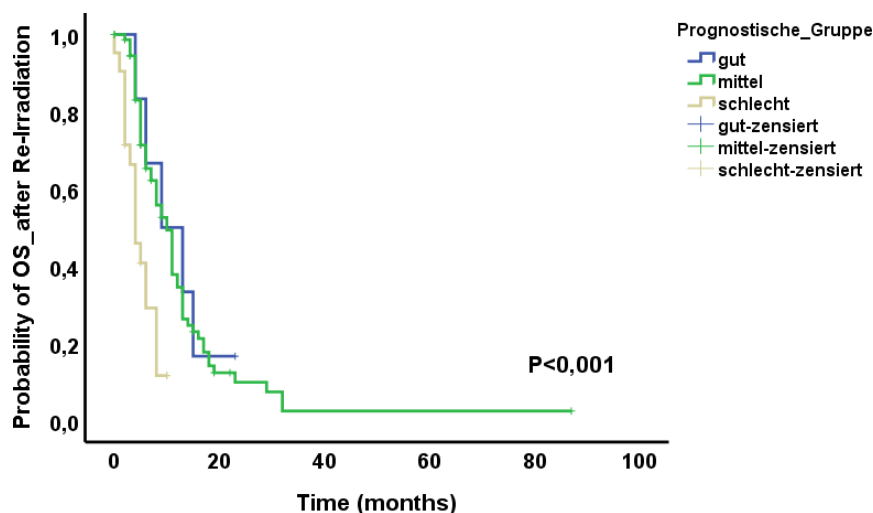


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens bezogen auf die durch den RRRS ermittelten prognostischen Gruppen

Es sind die Überlebenskurven bezogen auf den Zeitpunkt der ReRT zu sehen

4. Diskussion

Das Glioblastoma multiforme ist die häufigste und bösartigste hirneigene Krebserkrankung.¹ Sie tritt mit einer Inzidenz von 3 bis 3,5 Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr in Europa und den USA auf.⁸ Trotz unterschiedlichster Therapieoptionen ist das Glioblastomen bis heute nicht heilbar und weist mOS von 14,6 Monaten bzw. ein progressionsfreies Überleben von ca. 6,9 Monaten nach ED auf.^{29, 30} Wird in der Rezidiv-Situation eine erneute Bestrahlung appliziert, beläuft sich die Überlebenszeit ab diesem Zeitpunkt auf etwa 9,15 Monate und das mPFS auf 8,5 Monate.⁷⁶ Daher sind prognostische Marker für Patienten zur individuellen Einschätzung und zur weiteren Therapieplanung notwendig.

Bezogen auf die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten, war das durchschnittliche Alter mit 53,22 Jahren etwas niedriger als erwartet, die Geschlechterverteilung mit mehr erkrankten Männern als Frauen aber üblich. Das mOS betrug ab der ED 42,64 Monate und das mPFS 14,77 Monate, was einen längeren als in der Literatur beschriebenen Zeitraum umfasste. Das hängt u.a. damit zusammen, dass in dieser Analyse auch Patienten mit einem sekundären Glioblastomen, d.h. mit einer Primärhistologie eines Astrozytoms WHO Grad III oder eines niedriggradigen Glioms WHO Grad I oder II, mit aufgenommen wurden, welche je nach weiterer Entität ein durchschnittliches Überleben von 30 (anaplastisches Astrozytom WHO Grad III) bis 106 Monaten (Oligodendrogliom WHO Grad II) aufweisen.⁸

Hinsichtlich der Einflussgrößen stellten sich die primäre Histologie und der MGMT-Promotor-Status sowohl in Bezug auf das Gesamt- wie auch auf das progressionsfreie Überleben als statistisch signifikante prognostische Faktoren dar. Hinzu kam bezüglich des mOS als weitere Variable das Alter hinzu. Außerdem näherte sich die Entscheidung nach einer chirurgischen Intervention dem Signifikanzniveau an. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zuvor veröffentlichten Studien. So zeigte Kreth et al. 2013, dass eine Methylierung des MGMT-Promotors mit einem überlegenen OS und PFS von 21 bzw. 7,6 Monaten im Vergleich zu einem unmethylierten Promotor mit 11 bzw. 5,8 Monaten assoziiert war.⁷³ Die neue WHO-Klassifizierung von 2016 bezieht

4. Diskussion

ebenfalls zusätzlich zur Histologie wie noch 2007¹² den MGMT-Promotor-Status als molekularen Marker mit ein und definiert daraus unterschiedliche Malignitätsmuster und Überlebensraten.¹³

Lamborn et al. fand in seinen 2004 veröffentlichten Ergebnissen einer retrospektiven Analyse genauso wie Filippini et al. (2008) und Gerstein et al. (2011) heraus, dass ein jüngeres Alter ebenso wie das Resektionsausmaß günstige Prädiktoren für ein verbessertes Outcome sind.^{2, 72, 77} Auch spiegelte sich die Einnahme einer adjuvanten Chemotherapie in einer längeren Überlebenszeit wider, was Stupp 2005 mit einem Überlebenszeitvorteil von 2,5 Monaten gegenüber der alleinigen RT beschrieb.²⁹ Daraus ergab sich die von der Leitlinie vorgeschriebene Standardtherapie der weitmöglichsten Tumorresektion gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie und einer adjuvanten Temozolomid-Chemotherapie.²² In denen hier dargestellten Daten weisen weder die unterschiedlichen Chemotherapeutika noch das Resektionsausmaß einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Dies liegt vermutlich daran, dass aufgrund der leitlinienkonformen Therapie 88 der insgesamt 102 Patienten (86,28%) eine Temodal-Chemotherapie erhielten und somit die niedrige Fallzahl der Therapie-Gruppen mit einer anderen (n = 9, 8,82%) bzw. keiner Substanz (n = 5, 4,9%) zu klein waren, um eine statistische Korrelation zu erhalten. Die Frage nach einer chirurgischen Intervention näherte sich dem Signifikanzniveau an (p = 0,055), wobei auch hier die Mehrheit operiert wurde: 81 (79,41%) vs. 21 (20,59%).

Bezüglich der Rezidiv-Situation ab der erneuten Bestrahlung ergab sich ein mOS von 11,8 und ein mPFS von 4,25 Monaten. Niyazi et al. untersuchte 2018 insgesamt 565 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom nach einer ReRT und kam auf ein mOS von 8,5 Monaten, wobei dieses stark zwischen zuvor definierten prognostischen Gruppen von 3,8 bis 14,2 Monaten variierte.⁷⁶ Dies lässt vermuten, dass in unserer Analyse viele Patienten mit prognostisch günstigen Eigenschaften eingeschlossen wurden, was sich u.a. an dem niedrigeren Durchschnittsalter und den sekundären Glioblastom-Fällen bemerkbar macht.

4. Diskussion

Als positive Prädiktoren ergaben sich sowohl bezogen auf das mOS als auch auf das mPFS der Karnofsky-Index, der auch in der multivariaten Analyse sein Signifikanzniveau hielt, die Zeitspanne zwischen Primär- und ReRT, erneut der MGMT-Promotor-Status und das Tumorwachstum. Hinzu kamen jeweils die Gesamtstrahlungsdosis und die Tumorlokalisation für das mOS bzw. mPFS.

Niyazi et al. teilte seine prognostischen Gruppen ebenfalls nach dem KPS ein, wobei er zusätzlich die initiale Histologie und das Alter mit einbezog ⁷⁶, die in den hier dargestellten Daten keinen signifikanten Unterschied ausmachten. Dies mag daran liegen, dass die Fallzahl der sekundären mit acht zu 94 primären Glioblastomen vergleichsweise gering ist. Das durchschnittliche Alter von 55,25 Jahren zum Zeitpunkt der ReRT fällt relativ jung aus und auch die Gruppeneinteilung mit 53 Jahren als Grenzwert scheint niedrig gewählt, so dass u.U. mehr ältere Patienten hätten eingeschlossen werden müssen, um eine statistische Korrelation zu erhalten.

Da ein Teil der hier genutzten Patientendaten gemeinsam mit Daten aus anderen Kliniken im Rahmen einer multizentrischen retrospektiven Analyse des DKTKs zur Validierung des in der von 2018 veröffentlichten Studie von Niyazi et al. entwickelten prognostischen RRRSs erhoben und verwendet wurden ⁷⁶, haben wir im Zuge dessen den RRRS noch einmal gesondert mit unseren Daten validiert. Wir kamen ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis zwischen den einzelnen prognostischen Gruppen bezogen auf die durchschnittliche Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der erneuten Bestrahlung ($p < 0,001$). Patienten, die der günstigsten prognostischen Gruppe zugeordnet wurden, wiesen ein mOS von 11,67 Monaten auf, welches etwas kürzer ist als jenes von Niyazi ausgewerteten Gruppe mit 13,77 Monaten. Auch zeigten die Patienten, die in die Gruppe mit einem mittleren Risiko eingeteilt wurden, ein längeres OS – 12,99 Monate – und damit auch ein deutlich längeres als die intermediäre prognostische Gruppe Niyazis mit 8,77 Monate. Wahrscheinlich liegt dies daran, dass von unseren Patienten nur sechs anhand der RRRS-Formel in die prognostisch beste Gruppe eingeordnet wurden. Im Gegensatz dazu zählten 75 zur mittleren und 21 zur schlechten Gruppe. Anhand der vergleichweisen sehr kleinen Fallzahl lässt sich keine eindeutige Aussage zu jener Gruppe machen und die Unterschiede bezüglich Niyazis Daten erklären. Bei den Patienten mit

4. Diskussion

dem errechneten höchsten Risiko stimmen die Ergebnisse beider Datensätze wieder nahezu überein: 4,92 zu 3,78 Monaten. Die Ergebnisse zeigen, dass der RRRS ein geeignetes Tool zur Abschätzung der individuellen Überlebenszeit sowie eine Entscheidungshilfe für weitere Therapieoptionen darstellt. So sollte man in der schlechtesten prognostischen Gruppe über eine Deeskalation der Therapie nachdenken, um die Patienten nicht „unnötig zu schaden“, da sie das höchste Risiko für einen negativen Krankheitsverlauf mit einem frühen Tod aufweisen. In diesem Fall ist wahrscheinlich eine weniger aggressive dem Patienten bestmögliche angepasste Therapie mit möglichst wenigen Nebenwirkungen am besten geeignet. Dennoch muss der RRRS durch weitere, auch prospektive, Daten überprüft und in Zukunft durch molekulare Marker ergänzt werden. In dem von Niyazi ausgewerteten Datensatz, welcher von Patienten, die ihre primäre Therapie zwischen 1996 und 2006 erhielten, stammte, fehlen vor allem bei den frühen Daten molekulargenetische Eigenschaften der Tumore, weshalb diese noch keinen großen Einfluss auf die Auswertung hatten.⁷⁶ Dies wird sich in Zukunft sehr wahrscheinlich ändern.

Combs et al. definierte 2013 ebenfalls das Alter und die Histologie als prognostische Faktoren, die das Überleben nach der ReRT signifikant beeinflussen wie auch die Zeit zwischen initialer und ReRT.⁷⁸ Dies ergibt im Hinblick daraufhin Sinn, dass ein Tumor mit einem langsameren Wachstum und damit einer längeren Zeitspanne bis zum Progress, vermutlich weniger aggressiv ist und ein besseres Outcome begünstigt.

Bezüglich des Tumorwachstums gibt es in der Literatur kein vergleichbares Ergebnis, jedoch ist nachvollziehbar, dass ein unifokales und damit eher begrenztes Wachstum mit einem besseren Outcome als ein multifokales oder – zentrisches Wachstum einhergeht. Außerdem zeigten Patienten mit einem Glioblastomen, welches im Parietal- oder Temporallappen lokalisiert war ein signifikant längeres mPFS als bei einer Lage im Frontal- oder Okzipitallappen. Dabei ist erneut die im Vergleich kleineren Fallzahlen in den beiden ungünstigeren Gruppen zu nennen (n= 6 zu 36). Die frontale oder okzipitale Lokalisation könnte vielleicht früher symptomatisch werden, da sich dort die Verhaltenssteuerung bzw. das Sehzentrum befinden und Störungen dieser

4. Diskussion

Funktionen subjektiv bzw. der Umgebung früher auffallen und nicht erst in der bildgebenden Verlaufskontrolle.

In Hinblick auf die verschiedenen Therapieoptionen ergaben sich weder bei der Frage nach einer erneuten OP noch bei unterschiedlichen Chemotherapeutika ein signifikanter Unterschied. Dies steht leider auch im Einklang mit dem momentanen Stand der Forschung: Noch immer hat sich keine Standardtherapie für rezidivierende Glioblastome etabliert und das Outcome ist wie weiter oben beschrieben dementsprechend schlecht.

Ungefähr $\frac{1}{4}$ der Patienten mit rezidivierenden Glioblastomen weisen ein operables Rezidiv auf.⁶² Dies ist der Fall, wenn es sich gut abgrenzen lässt und keine eloquenten Gehirnbereiche infiltriert. Außerdem erfolgt eine chirurgische Resektion, wenn die Läsion symptomatische Effekte auf die normalen Strukturen erzeugt.⁷⁹ In Studien zeigte sich, dass v.a. Patienten mit günstigen prognostischen Eigenschaften ein Re-OP erhielten, was sich dann auch in einem verlängerten OS widerspiegelte. Dies lag jedoch vermutlich hauptsächlich an den positiven Patientenmerkmalen und weniger an der chirurgischen Intervention.⁸⁰ Dabei zeigten sich als prädiktive Marker für eine erneute OP ein jüngeres Alter, eine kleinere Tumorgroße, eine initiales Resektionsausmaß von mehr als 50% und eine maximale initiale adjuvante Therapie.⁸¹ Daraus entwickelte sich eine Skala, die die Entscheidung über eine erneute chirurgische Intervention erleichtern soll. Demnach werden null bzw. ein Punkt für einen KPS \geq bzw. $<$ 70% und null bzw. 1 Punkt für keine bzw. für eine Ependymbeteiligung vergeben. Daraus ergibt sich, dass bei 0-1 Punkten eine chirurgische Behandlung erfolgen sollte und bei zwei Punkten keine.⁸² Außerdem fanden Suchorska et al. und Ringel et al. 2016 heraus, dass das Resektionsausmaß der Re-OP die Überlebensrate beeinflusste und vor allem eine komplette Resektion mit einem besseren Outcome verbunden ist.^{83 63}

Was eine erneute RT angeht, wurden in dieser Datenanalyse nur Patienten, die eine ReRT erhielten, eingeschlossen. Diese zeigte sich in Form einer fraktionierten stereotaktischen RT als eine gut tolerierte und effektive Behandlungsmethode für rezidivierende Glioblastome.⁶⁵ Jedoch werden viele verschiedene Systeme und Dosierungsschemata verwendet, da die optimale

4. Diskussion

Strategie noch nicht gefunden wurde. Fokas et al. zeigte 2009, dass die Anwendung einer hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (HFSRT) die Häufigkeit unerwünschter Strahlungsereignisse vermindert. So trat keine Akut- oder Spättoxizität > Grad 2 auf. Ebenso stellte sich als einziger prognostischer Faktor in Bezug auf das Langzeitüberleben nach der HFSRT der KPS dar. Demnach ist diese Therapiemodalität unabhängig vom Tumorzellen, dem Alter, einer Rezidiv-OP oder Chemotherapie.⁶⁴ Das Risiko von Nebenwirkungen kann bei einer HFSRT zwar aufgrund der höheren Einzeldosen größer sein, jedoch führt sie auch zu einer Reduktion der Gesamtbehandlungszeit, was für Patienten im Endstadium einer aggressiven Krebserkrankung durchaus von Bedeutung ist. Dennoch muss für jeden Patienten individuell eine Bestrahlungsstrategie erstellt werden abhängig von der Größe und Lokalisation der Läsion sowie der zuvor verabreichten Strahlungsdosis.⁶⁹

In den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen erwies sich eine höhere Gesamtstrahlendosis bei der ReRT als prognostisch günstiger Einflussfaktor. Dies korrelierte mit Ergebnissen von Hudes et al. aus dem Jahre 1999, der zeigte, dass die Ansprechrate mit der Höhe der Strahlendosis stieg.⁸⁴ Jedoch umfasste die Studie mit 20 Patienten eine relativ kleine Studienpopulation.

Bezüglich einer Chemotherapie in der Rezidiv-Situation gibt es unterschiedlichste Möglichkeiten. Weller et al. fand 2015 heraus, dass eine intensiviertere Temozolomid-Wiederaufnahmethherapie stark abhängig vom Methylierungsgrad des MGMT-Promotors war. Dazu verglich er ein 7/14 („one week on one week off“) mit einem 21/28 („three weeks on one week off“) Chemotherapie-Schema, wobei die Effektivität in beiden Gruppen gleich war und es auch keinen Hinweis auf relevante Unterschiede in der Verträglichkeit und Sicherheit gab. Jedoch betrug die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sechs Monaten 39,7% mit und nur 6,9% ohne MGMT-Promethylierung. Demnach ergab sich die Empfehlung, dass ein Temozolomid-Rechallenge nur für Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung in Betracht gezogen werden und keine Option für Patienten ohne Methylierung sein sollte.⁸⁵ Eine weitere Möglichkeit stellt die Polychemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) dar, die sich als gute chemotherapeutische Alternative mit akzeptabler

4. Diskussion

Toxizität herausstellte.⁸⁶ In einer weiteren Studie von Brada et al. (2010) wurde eine Temozolomid- mit einer PCV-Chemotherapie bei Patienten mit rezidivierendem Glioblastomen verglichen. Gleichzeitig wurde zwischen einem 5/28 und 21/28 Temozolomid-Dosis-Schema differenziert. Temozolomid zeigte keinen Vorteil auf das mOS oder mPFS im Vergleich zu PCV: 7,2 bzw. 4,7 Monate zu 6,7 bzw. 3,6 Monate. Auch war die Toxizität in allen drei Gruppen ähnlich. Jedoch zeigte der Vergleich der beiden Temozolomid-Schemata, dass das 5-Tage- dem 21-Tage Schema in Blick auf das mPFS (5 vs. 4,2 Monate) und auf das mOS (8,5 vs. 6,6 Monate) überlegen war. Ebenso war die Lebensqualität verbessert. Beachtet werden muss aber, dass nur Chemotherapie-naive Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.⁸⁷ Zu guter Letzt findet auch gelegentlich Bevacizumab Anwendung als Salvage-Chemotherapie, obwohl es nur in der Schweiz und der USA aufgrund der hohen radiologischen Ansprechrate und dem mutmaßlichen Effekt auf die Lebensqualität zugelassen ist. In Europa wird weiterhin die fehlende Auswirkung auf die Überlebenszeit betont. Anlass für die Zulassung waren die beiden Studien von Friedman et al. und Kreisl et al. 2009. Sie untersuchten Bevacizumab alleine und in Kombination mit Irinotecan bei rezidivierten Glioblastomen. Dabei lag das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten bei 42,6% bzw. 50,3% (Bevacizumab vs. Kombi-Therapie), was die angenommene Rate von 15% bei anderen Salvage-Chemotherapien übertraf. Die radiologische Ansprechrate lag sogar bei bis zu 71% und auch die Steroid-Dosis stabilisierte sich oder nahm ab. Das mOS mit 9,2 Monaten war jedoch nicht höher als bisher beschrieben und es traten bei 46,4% vs. 65,8% (Bevacizumab vs. Kombi-Therapie) unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 auf.^{88, 89} In einer Phase-III-Studie wurde 2017 von Wick et al. gezeigt, dass trotz eines längeren PFS (4,2 vs. 1,5 Monate, $p < 0,001$) die kombinierte Behandlung mit Lomustin und Bevacizumab gegenüber der alleinigen Lomustin Therapie bei Patienten mit progressivem Glioblastomen keinen Überlebensvorteil liefert (9,1 vs. 8,6 Monate – Kombinationstherapie vs. Monotherapie). Des Weiteren beeinflusste die Hinzunahme von Bevacizumab weder die Lebensqualität noch die neurokognitive Funktion, stattdessen traten jedoch mehr unerwünschte Ereignisse Grad drei bis fünf als in der Monotherapie auf (63,6% vs. 38,1%).⁹⁰

4.1 Stärken und Limitationen

Stärken dieser Arbeit sind für eine unizentrische Studie eine relativ große Anzahl von Patienten für eine vergleichsweise seltene Tumorerkrankung sowie ein langer Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren. Gleichzeitig zeigt sich darin auch eine Limitation und die Möglichkeit der Vergrößerung des Patientenkollektivs durch den Einschluss weiterer Zentren. Dies könnte dann bei manchen potentiell prognostischen Faktoren nicht nur eine statistische Tendenz vermuten lassen, sondern auch ein statistisches Ergebnis ergeben.

Des Weiteren ist der Anspruch einer retrospektiven Analyse zwar auch, eine möglichst homogene Patientengruppe darzustellen, aber spiegeln die hier analysierten Patienten nur einen schmalen Teil aller an Glioblastomen erkrankter Menschen wider. Anders als eine prospektive Studie, welche durch Randomisierung nahezu ein Gleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen gewährleisten kann, ist dies bei einer retrospektiven Datensammlung zwangsläufig nicht möglich. Außerdem kommt es dadurch, dass viele Daten nicht vollständig und oder in Bezug auf bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen dokumentiert wurden, zu Qualitätseinbußen und Defiziten in der Quantität. So fehlte z.B. vor allem bei älteren Patientendaten die Bestimmung molekularer Marker wie der MGMT-Promotor-Status, da dies damals nicht als Standard angesehen wurde und eine nachträgliche Bestimmung schwierig bzw. nicht möglich ist.

Ein weiterer Faktor ist die in den letzten Jahren viel untersuchte IDH 1/2-Mutation, die als Schlüsselement für eine verlängerte Überlebenszeit identifiziert wurde und daher auch die Diagnostik in der neuen WHO-Klassifizierung beeinflusst.¹³ In der hier vorliegenden Datenanalyse fand sie jedoch noch keinen Einzug, was in zukünftigen Studien in jedem Fall obligat sein sollte. Genauso wie Auswertung anderer wichtiger molekularer Marker wie der 9p/19-, ATRX- und H3-K27M-Status.

Außerdem fehlen wichtige Messungen zur Lebensqualität und detaillierte Daten zur (Langzeit-) Neurotoxizität bzw. zum Einfluss der Behandlung auf die neurokognitive Funktion. Dies wäre vor allem aufgrund der aggressiven Therapie des Glioblastoms von Bedeutung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass prognostische Faktoren zwar hilfreich für die Beratung von Patienten und die Erstellung zukünftiger klinischer Studien sind, eine Entscheidungsfindung aber für jeden Patienten individuell stattfinden muss. Dabei müssen auch andere, Patienten-abhängige Einflussgrößen bedacht werden, die nicht zwangsläufig mit dem Outcome korrelieren.

4.2 Ausblick

Neue Forschungsergebnisse werfen die Frage nach einer Änderung der bisher üblichen Therapieoptionen auf.

So wurden 2017 von Herrlinger et al. Ergebnisse veröffentlicht, die auf einer einarmigen Studie von Glas et al. aus dem Jahr 2009 basieren, die zeigte, dass eine kombinierte Chemotherapie aus Temozolomid und CCNU bei neu diagnostizierten Glioblastomen mit methyliertem MGMT-Promotor-Status zu einem Überlebensvorteil führt. Dies hatte jedoch auch eine höhere akute Toxizität in Form einer Myelosuppression zur Folge: Die Hämatotoxizität Grad IV betrug 57% zu 16% in der therapieintensivierten Gruppe.⁹¹ Die neuen Daten verglichen in einer randomisierten Phase-3-Studie die Standardtherapie (n = 63) mit einer kombinierten CCNU-Temozolomid-Chemotherapie zusätzlich zur RT (n = 66) bei Patienten mit neu diagnostiziertem MGMT-Promotor methyliertem Glioblastomen. Dabei wurden im experimentellen Arm sechs 42-Tage-Zyklen verabreicht, startend mit dem ersten Tag der Bestrahlung (30 x 2 Gy), wobei am ersten Tag 100 mg CCNU pro m² Körperoberfläche eingenommen wurden und an den Tagen zwei bis sechs 100 mg Temozolomid/m² Körperoberfläche. Im Vergleich dazu erhielt der Standard-Arm die gängige Therapie mit täglich 75 mg Temozolomid/m² Körperfläche parallel zur Strahlentherapie (30 x 2 Gy) gefolgt von sechs 28-Tage-Zyklen mit 150-200 mg Temozolomid/m² Körperoberfläche an den Tagen eins bis fünf vier Wochen nach Abschluss der RT. Dies resultierte in einem verbesserten durchschnittlichen OS von 48,1 vs. 31,4 Monaten (p = 0,0492). Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥ Grad III) zeigten sich bei 32 (51%) der 63 Patienten in der alleinigen Temozolomid-Therapiegruppe im Vergleich zu 39 (59%) von 66 in der kombinierten Therapiegruppe.^{92, 93} Nun stellt sich die

Frage, ob die bisherige Standardtherapie für primär diagnostizierte Glioblastome mit CCNU für die Subgruppe der methylierten MGMT-Promotoren erweitert werden sollte. Dafür bedarf es jedoch noch weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und der genaueren Analyse etwaiger unerwünschter Ereignisse und ihrer Langzeitfolgen.

Ein weiterer, wenn auch wahrscheinlich nicht ganz so vielversprechender Ansatz ist die ERGO-2-Studie, bei der die Auswertungen noch laufen. Sie wurde aufgrund von präklinischen Modellen erstellt, die zeigten, dass die Begrenzung von Kohlenhydraten in der Nahrung das Gliomwachstum hemmt. Vorläufer war die ERGO-1-Pilotstudie. Dabei wurde die Durchführbarkeit einer ketogenen Diät bei 20 Patienten mit rezidivierendem Glioblastomen getestet. Den Patienten wurde eine kohlenhydratarme (max. 60g/Tag), ketogene Diät verordnet, bei welcher es jedoch keine Kalorienbeschränkung gab. Drei Patienten stellten die Diät aufgrund mangelnder Verträglichkeit ein, wobei es jedoch, abgesehen von einem statistisch signifikanten Gewichtsverlust von 2,2%, zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam. Nach sechs Wochen erreichte ein Patient ein minimales Ansprechen und zwei zeigten eine „stable disease“. Das mPFS und mOS betragen 5 und 32 Wochen. Wurde die Diät mit einer Bevacizumab-Therapie kombiniert, zeigte sich im Mausmodell eine erhöhte Aktivität von Bevacizumab.⁹⁴ Zusammenfassend ist eine ketogene Diät also praktikabel und sicher, zeigt aber wahrscheinlich keine klinisch signifikante Wirkung als alleinige Therapie. Andererseits müssen auch hier die endgültigen Ergebnisse abgewartet werden und weitere klinische Studien sind notwendig, um eine genaue Aussage treffen zu können.

Eine neue alternative Behandlungsmethode ist die Behandlung mit alternierenden elektrischen Feldern mit niedriger Intensität und mittlerer Frequenz (100-300 Kilo Hertz (kHz)). Diese haben in-vitro Studien gezeigt, dass sie einen stark hemmenden Einfluss auf die Proliferation und das Wachstum maligner Tumore haben ohne dabei unerwünschte Ereignisse hervorzurufen. Der Wirkmechanismus ergibt sich u.a. durch eine gestörte Bildung der mitotischen Spindel und durch elektrische Kräfte, die sich aus der Fokussierung der alternierenden elektrischen Felder ergeben, auf die sich teilende Zelle. Außerdem zeigten die Daten, dass die Tumortherapiefelder (TTF) bei einer

kontinuierlichen Anwendung von mehr als 16 h pro Tag am effektivsten sind.⁹⁵ Daraufhin wurde 2007 von Kirson et al. eine Pilotstudie mit zehn Patienten, die an einem rezidivierten Glioblastom erkrankt waren, durchgeführt. Die TTF wurden mittels isolierter Elektroden abgegeben, die auf der rasierten Kopfhaut getragen werden mussten. Heraus kamen vielversprechende Ergebnisse mit einem mPFS von 26,1 Wochen und einem mOS von 62,2 Wochen.⁹⁶ Dies konnte sich jedoch in einer randomisierten Phase-III-Studie nicht bestätigen. Hier wurden die 237 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom entweder den TTF ohne Chemotherapie (n = 120) oder einer systemischen Chemotherapie (n = 117) zugeordnet. Das mOS unterschied sich wie auch das mPFS nur minimal und statistisch nicht signifikant zwischen der experimentellen- und der Vergleichs-Therapie: 6,6 vs. 6,0 Monate (p = 0,27) und 2,2 vs. 2,1 Monate. Die Nebenwirkungen beliefen sich v.a. auf eine leichte bis moderate Kontaktdermatitis unterhalb der Elektroden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei der mit Chemotherapie behandelten Gruppe häufiger auf (16% vs. 6%). Ebenso war die Lebensqualität in der TTF-Gruppe besser. Demnach ergab sich zwar kein Überlebensvorteil durch die neue Therapieoption, aber die Patienten fühlten sich subjektiv besser ohne Chemotherapie-bedingte Toxizität.⁹⁷ 2017 publizierte Supp et al. schließlich eine weitere randomisierte Studie, die bei 695 Patienten mit primärem Glioblastom die Auswirkung von TTF zusätzlich zur Temozolomid-Erhaltungstherapie (n = 466) im Vergleich zur Standardtherapie (alleinige adjuvante Temozolomid-Chemotherapie) (n = 229) untersuchte. Hierbei ergab sich sowohl ein statistisch signifikant längeres mPFS mit 6,7 vs. 4,0 Monaten (p < 0,001) als auch ein verlängertes mOS mit 20,9 vs. 16,0 Monaten (p < 0,001) für die kombinierte Therapie. Außerdem wurde kein Unterschied in den systemisch unerwünschten Wirkungen berichtet (48% vs. 44%, p = 0,58) und auch die Lebensqualität verschlechterte sich nicht.⁹⁸ Trotzdem wird diese neue Therapiemethode noch kritisch gesehen u.a. auch aufgrund der relativ hohen Kosten von 23.000 Euro pro Monat und Patient. In der zuletzt genannten Studie wird v.a. die fehlende Herstellerunabhängigkeit bemängelt, da die Patienten teilweise in direktem Kontakt mit den Firmenvertretern standen. Außerdem wurde bewusst eine Patientenauswahl mit einer besseren Prognose im Vergleich zu anderen Studien gewählt und eine Kontrollgruppe mit „Scheingerät“ fehlte. Nichtsdestotrotz empfiehlt das National

Comprehensive Cancer Network seit März 2018 TTF in Kombination mit Temozolomid als Kategorie-1-Leitlinien-Therapie für neu diagnostizierte Glioblastome.⁹⁹ Dennoch sind weitere herstellerunabhängige Studien für eine abschließende Bewertung notwendig.

Darüber hinaus zeigen präklinische Studien ebenfalls einen synergistischen Effekt zwischen TTF und einer RT. Demnach soll die Anwendung von TTF auf bestrahlte Zellen die DNA-Reparaturmechanismen beeinträchtigen, was zu einer Verstärkung des Therapieeffekts führen würde. Ergebnisse klinischer Studien sind noch ausstehend.¹⁰⁰

Eine weitere v.a. in letzter Zeit viel in der Öffentlichkeit diskutierte Therapieoption ist der Einsatz von Methadon als möglicher Wirkverstärker von Chemotherapeutika. Hier steht die Forschung jedoch noch relativ am Anfang und es existieren bisher nur in-vitro-Ergebnisse, die in klinischen Studien getestet werden müssen.

Das womöglich größte Potential liegt in der Entwicklung neuer Immuntherapien. Momentan laufen z.B. mehrere Studien zum Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der durch seine Wirkung die T-Zell-Aktivität und damit die körpereigene immunologische Tumorabwehr steigern soll.⁵⁵ Untersucht wird sein Effekt bei primären als auch bei fortgeschrittenen Glioblastomen. Gleichzeitig werden in einer Phase-I-Studie die Sicherheit/Verträglichkeit und Wirkweise eines IDH-Peptid-Impfstoffes bei WHO Grad III und IV Gliomen getestet.

5. Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Die Prognose eines malignen Glioms ist trotz verschiedener Therapiemöglichkeiten noch immer sehr schlecht. Zwar hat sich für die Primärsituation seit 2005 eine Standardtherapie etabliert, doch im Rezidivfall fehlt es weiterhin an einer einheitlichen Behandlung. Das Ziel dieser retrospektiven Datenerfassung war es, den prognostischen Stellenwert klinisch-pathologischer Parameter zu vergleichen und eine Konsensempfehlung zu erarbeiten. Zusätzlich wurde ein Teil dieser Daten im Rahmen einer multizentrischen retrospektiven Analyse des DKTKs zur Validierung des im Zuge dessen entwickelten prognostischen RRRSs erhoben und verwendet.

Grundlage dafür bildeten die in der internen Datenbank „Orbis“ und in archivierten Patientenakten gespeicherten Daten von Patienten, die zwischen 07/2009 und 02/2017 in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main therapiert wurden. Hierbei handelte es sich um Patienten mit einem histologisch gesicherten Glioblastomen WHO Grad IV zum Zeitpunkt der ReRT. Die mediane Gesamtdosis betrug 28 Gy (20-60 Gy), die mediane Einzeldosis 3,5 Gy/Tag (1,8-4 Gy).

Es wurden 102 Patienten eingeschlossen, wobei zwei Patienten als primäre Diagnose ein niedriggradiges Gliom WHO Grad I/II, sechs ein Astrozytom WHO Grad III und 96 ein Glioblastomen WHO Grad IV aufwiesen. Das durchschnittliche Alter betrug 55 Jahre und die mittlere Zeit zwischen initialer und erneuter RT 21,07 Monate. Im Rezidivfall unterzogen sich 40 Patienten einer chirurgischen Intervention, bei welcher es sich in 32 der Fälle um eine totale und acht Mal um eine subtotale Resektion handelte. Des Weiteren erhielten 52 der Patienten eine Chemotherapie mit Temozolomid, 20 eine mit CCNU, 17 mit Avastin und fünf bzw. acht ein anderes oder kein Chemotherapeutikum.

Das mOS nach initialer Diagnosestellung eines malignen Glioms ergab 42,64 Monaten, das progressionsfreie Überleben 14,77 Monate. Das mOS nach der

ReRT lag bei 11,8 Monaten und der mediane Zeitraum bis zu einem erneuten Progress betrug 4,25 Monate.

Bezüglich der Primärdiagnose konnten die initiale Histologie ($p = 0,002$), das Alter ($p = 0,016$) und der MGMT-Promotor-Status ($p = 0,001$) als statistisch signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden. Demnach wiesen jüngere Patienten mit einer niedriggradigeren Histologie sowie einer Hypermethylierung des MGMT-Promotors eine bessere Prognose auf. Der KPS ($p < 0,001$), die Zeit zwischen erster und zweiter Bestrahlung ($p = 0,003$), der MGMT-Promotor-Status ($p = 0,025$) und das Tumorwachstum ($p = 0,024$) waren determinante Faktoren hinsichtlich des Outcomes nach der ReRT. Außerdem zeigte sich, dass eine Gesamtstrahlendosis von mehr als 28,90 Gy auf statistisch signifikante Art und Weise ($p = 0,042$) mit einem längeren OS nach erneuter RT assoziiert war, sowie eine Parietal- bzw. Temporallappenlokalisation ($p = 0,009$) mit einem längeren progressionsfreien Überleben. Was die Therapiemodalitäten angeht, zeigte sich keine der anderen überlegen.

Die erneute Validierung dieser Daten mit dem RRRS ergab ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis bezogen auf die durchschnittliche Überlebenszeit zwischen den einzelnen prognostischen Gruppen ab dem Zeitpunkt der ReRT.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen dar, dass noch immer keine optimale Therapie für Patienten mit rezidivierendem Glioblastomen existiert und weiterhin Forschungsbedarf in der Modifizierung bestehender Behandlungsoptionen sowie in der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten besteht. Des Weiteren unterstreichen sie die Wichtigkeit und den Wert spezifischer Einflussfaktoren zur Prognoseabschätzung und die Notwendigkeit des Einschlusses bedeutender neuer molekularer Marker anhand der WHO-Klassifikation von 2016 für zukünftige Studien.

5.2 Englisch

Malignant gliomas still have a very poor prognosis despite various therapeutic options. Although standard therapy has been established for the primary situation since 2005, there is still a lack of consistent treatment in case of recurrence. The aim of this retrospective data collection was to compare the prognostic significance of clinicopathological parameters and to draw up a consensus recommendation. In addition part of this data was collected and used as part of a multi-center retrospective analysis of the DKTK to validate the prognostic RRRS that it developed.

The data based on the patients who were treated between 07/2009 and 02/2017 in the Department of Radiotherapy at the University Hospital in Frankfurt am Main and which was stored in the internal database and in archived patient records. All patients had histological proof of Glioblastoma WHO IV at the time of recurrent radiation. A median total dose of 28 Gy (20-60 Gy) was delivered in median fractions of 3,5 Gy/day (1,8-4 Gy).

Out of 102 patients who were monitored two patients suffered from low grade gliomas WHO grade I/II, six from grade III astrocytoma and 96 from grade IV glioblastoma at first diagnosis. The median age was 55 years and the median time between initial and ReRT was 21,07 months. In case of recurrence 40 patients underwent surgical intervention – 32 of them were total and eight were subtotal resections. Furthermore 52 patients received chemotherapy with Temozolomid, 20 with CCNU, 17 with Avastin and five respectively eight received another or no chemotherapy.

MOS from initial diagnosis was 42,64 months, and the progression free survival (PFS) 14,77 months. The mOS after irradiation was 11,8 months and the median time to progression was 4,25 months.

With regard to the primary diagnosis the initial histology ($p = 0,002$), the age ($p = 0,016$) and the MGMT-promotor-status ($p = 0,001$) were identified as statistically significant factors. Thus, younger patients with low grade histology and hypermethylation of the MGMT promotor had a better prognosis. The KPS ($p < 0,001$), the time between first and second irradiation ($p = 0,003$),

MGMT-promotor-status ($p = 0,025$) and tumor growth ($p = 0,024$) were determinate predictors for survival after reirradiation. Additionally a total radiation dose of more than 28,90 Gy was statistically significant ($p = 0,042$) associated with a longer OS after ReRT and a parietal or temporal lobe localization ($p = 0,009$) with a longer PFS. None therapy modality showed superiority to another.

Renewed validation of this data with the RRRS also showed a statistically significant result relative to the average survival time between the individual prognostic groups from the time of the ReRT.

The results indicate that there is still no optimal therapy for patients with recurrent glioblastoma. Therefore it is necessary to modify existing treatment options as well as to develop new therapeutic options. Furthermore specific predictive factors are precious and useful to evaluate the prognosis. For future studies new important molecular markers on the basis of the WHO-classification from 2016 have to be included.

6. Literaturverzeichnis

References

1. Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Christa Stegmaier, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, PD Dr. Annika Waldmann, Dr. Sandra Caspritz, Dr. Monika Christ, Dr. Anke Ernst, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Kerstin Wittenberg, Dr. Benjamin Barnes, Dr. Joachim Bertz, Nina Buttman-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Dr. Jörg Haberland, Dr. Klaus Kraywinkel, Antje Wienecke, Dr. Ute Wolf. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11th ed. Berlin; 2017.
2. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2008;10(1):79–87. doi:10.1215/15228517-2007-038.
3. Kelly KA, Kirkwood JM, Kapp DS. Glioblastoma multiforme. Pathology, natural history and treatment. *Cancer Treat Rev*. 1984;11(1):1–26.
4. Preusser M, Haberler C, Hainfellner JA. Malignant glioma. Neuropathology and neurobiology. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156(11-12):332–337. doi:10.1007/s10354-006-0304-7.
5. Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15017. doi:10.1038/nrdp.2015.17.
6. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W. *Pathologie: Neuropathologie*. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012.
7. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol*. 2004;70(2):217–228. doi:10.1007/s11060-004-2751-6.
8. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*. 2005;109(1):93–108. doi:10.1007/s00401-005-0991-y.
9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8.

6. Literaturverzeichnis

10. Wen Patrick Y., Kesari Santosh. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med.* 2008;359(8):877. doi:10.1056/NEJMx080027.
11. Berlit P. *Klinische Neurologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
14. Weller M, Reifenberger G, Tonn JC, Wick W. Gliome - Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. Zunehmend werden molekulare Biomarker zur genaueren Klassifikation und zur besseren Vorhersage der Prognose sowie des Ansprechens auf Strahlentherapie und Chemotherapie eingesetzt. Große Hoffnungen ruhen auf Immuntherapeutika. *Deutsches Ärzteblatt.* 2016(6):18–20.
15. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice. A new horizon. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):e370-9. doi:10.1016/S1470-2045(13)70168-2.
16. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 2013;126(3):443–451. doi:10.1007/s00401-013-1156-z.
17. Reifenberger G, Wirsching H-G, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(7):434–452. doi:10.1038/nrclinonc.2016.204.
18. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma. Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21(21):2683–2710. doi:10.1101/gad.1596707.
19. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445–1453. doi:10.2353/ajpath.2007.070011.

6. Literaturverzeichnis

20. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-oncology*. 2009;11(4):341–347. doi:10.1215/15228517-2009-025.
21. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710.
22. Weller M. *Gliome: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5th ed.; 01.03.2014.
23. Stöver I, Feyer P, eds. *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2010.
24. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas. Response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963–1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541.
25. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology*. 2008;9(5):453–461. doi:10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
26. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, et al. Positron emission tomography with O-(2-18Fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 2005;57(3):505-11; discussion 505-11.
27. La Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth F-W, Tonn J-C. Molecular imaging of gliomas with PET. Opportunities and limitations. *Neuro-oncology*. 2011;13(8):806–819. doi:10.1093/neuonc/nor054.
28. Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol*. 2011;99(1):44–48. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.001.
29. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996. doi:10.1056/NEJMoa043330.
30. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study. 5-year analysis of

6. Literaturverzeichnis

- the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–466.
doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
31. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997–1003.
doi:10.1056/NEJMoa043331.
 32. Laperriere N, Weller M, Stupp R, et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(4):350–357.
doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.008.
 33. Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, et al. Age as a predictive factor in glioblastomas. Population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;33(1):17–22. doi:10.1159/000210017.
 34. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly. The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(7):707–715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X.
 35. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma. The Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(9):916–926.
doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
 36. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme. A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583–1588.
doi:10.1200/JCO.2004.06.082.
 37. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The Lancet Oncology.* 2014;15(9):e395-e403. doi:10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
 38. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme. Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190–198.
doi:10.3171/jns.2001.95.2.0190.
 39. Sanai N, Polley M-Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3–8. doi:10.3171/2011.7.JNS10238.

6. Literaturverzeichnis

40. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme. Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-76; discussion 564-76. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.
41. Stummer W, Stepp H, Möller G, Ehrhardt A, Leonhard M, Reulen HJ. Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(10):995–1000. doi:10.1007/s007010050206.
42. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma. A randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):392–401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
43. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
44. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(6):1405–1409.
45. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980;303(23):1323–1329. doi:10.1056/NEJM198012043032303.
46. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time. A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649–652.
47. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64(3):259–273.
48. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5(10):1725–1731.
49. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The

6. Literaturverzeichnis

- Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 1991;64(4):769–774.
50. Kleinberg L, Slick T, Enger C, Grossman S, Brem H, Wharam MD. Short course radiotherapy is an appropriate option for most malignant glioma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(1):31–36.
51. Ali AN, Zhang P, Yung WKA, et al. NRG oncology RTOG 9006. A phase III randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) and BCNU versus standard RT and BCNU for malignant glioma patients. *J Neurooncol*. 2018;137(1):39–47. doi:10.1007/s11060-017-2558-x.
52. Kita M, Okawa T, Tanaka M, Ikeda M. Radiotherapy of malignant glioma--prospective randomized clinical study of whole brain vs local irradiation. *Gan No Rinsho*. 1989;35(11):1289–1294.
53. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*. 1989;71(1):1–9. doi:10.3171/jns.1989.71.1.0001.
54. Villano JL, Seery TE, Bressler LR. Temozolomide in malignant gliomas. Current use and future targets. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):647–655. doi:10.1007/s00280-009-1050-5.
55. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016.
56. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4085–4091. doi:10.1200/JCO.2013.49.6968.
57. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709–722. doi:10.1056/NEJMoa1308345.
58. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699–708. doi:10.1056/NEJMoa1308573.
59. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD004424. doi:10.1002/14651858.CD004424.pub2.

6. Literaturverzeichnis

60. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(8):CD008586. doi:10.1002/14651858.CD008586.pub2.
61. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer. When, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012;13(9):e375-82. doi:10.1016/S1470-2045(12)70266-8.
62. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):1–14. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.006.
63. Ringel F, Pape H, Sabel M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas. Results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-oncology.* 2016;18(1):96–104. doi:10.1093/neuonc/nov145.
64. Fokas E, Wacker U, Gross MW, Henzel M, Encheva E, Engenhardt-Cabillic R. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas. A beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol.* 2009;185(4):235–240. doi:10.1007/s00066-009-1753-x.
65. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas. Long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8863–8869. doi:10.1200/JCO.2005.03.4157.
66. Henke G, Paulsen F, Steinbach JP, et al. Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(2):113–119. doi:10.1007/s00066-009-1969-9.
67. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy. An effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3048–3053. doi:10.1200/JCO.2009.25.6941.
68. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2007;81(3):287–294. doi:10.1007/s11060-006-9231-0.
69. Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer.* 2007;7:167. doi:10.1186/1471-2407-7-167.

6. Literaturverzeichnis

70. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma. Data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003;99(3):467–473. doi:10.3171/jns.2003.99.3.0467.
71. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(9):704–710.
72. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma. Recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology.* 2004;6(3):227–235. doi:10.1215/S1152851703000620.
73. Kreth F-W, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3117–3123. doi:10.1093/annonc/mdt388.
74. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2572–2578. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2572.
75. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro-oncology.* 2013;15(1):4–27. doi:10.1093/neuonc/nos273.
76. Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, et al. Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival. A multicenter DTK/ROG analysis. *Radiother Oncol.* 2018;127(1):121–127. doi:10.1016/j.radonc.2018.01.011.
77. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Rödel C, Weiss C. Radiochemotherapy with temozolomide for patients with glioblastoma. Prognostic factors and long-term outcome of unselected patients from a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(11):722–728. doi:10.1007/s00066-011-2230-x.
78. Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol.* 2013;52(1):147–152. doi:10.3109/0284186X.2012.692882.
79. Kirkpatrick JP, Sampson JH. Recurrent malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(4):289–298. doi:10.1016/j.semradonc.2014.06.006.

6. Literaturverzeichnis

80. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 1998;42(4):709-20; discussion 720-3.
81. Tully PA, Gogos AJ, Love C, Liew D, Drummond KJ, Morokoff AP. Reoperation for Recurrent Glioblastoma and Its Association With Survival Benefit. *Neurosurgery*. 2016;79(5):678–689. doi:10.1227/NEU.0000000000001338.
82. Park C-K, Kim JH, Nam D-H, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2013;15(8):1096–1101. doi:10.1093/neuonc/not069.
83. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro-oncology*. 2016;18(4):549–556. doi:10.1093/neuonc/nov326.
84. Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(2):293–298.
85. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma. The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2057–2064. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2737.
86. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJB, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology*. 2001;56(1):118–120. doi:10.1212/WNL.56.1.118.
87. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4601–4608. doi:10.1200/JCO.2009.27.1932.
88. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733–4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721.
89. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent

6. Literaturverzeichnis

- glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):740–745.
doi:10.1200/JCO.2008.16.3055.
90. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–1963.
doi:10.1056/NEJMoa1707358.
91. Glas M, Happold C, Rieger J, et al. Long-term survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1257–1261. doi:10.1200/JCO.2008.19.2195.
92. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. ACTR-58. PHASE III TRIAL OF CCNU/TEMOZOLOMIDE (TMZ) COMBINATION THERAPY VS. STANDARD TMZ THERAPY FOR NEWLY DIAGNOSED MGMT-METHYLATED GLIOBLASTOMA PATIENTS. THE CeTeg/NOA-09 trial. *Neuro-oncology*. 2017;19(suppl_6):vi13-vi14.
doi:10.1093/neuonc/nox168.049.
93. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10172):678–688. doi:10.1016/S0140-6736(18)31791-4.
94. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, et al. ERGO. A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44(6):1843–1852.
doi:10.3892/ijo.2014.2382.
95. Kirson ED, Gurchik Z, Schneiderman R, et al. Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields. *Cancer Res*. 2004;64(9):3288–3295. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0083.
96. Kirson ED, Dbalý V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(24):10152–10157.
doi:10.1073/pnas.0702916104.
97. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma. A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192–2202.
doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011.

6. Literaturverzeichnis

98. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–2316. doi:10.1001/jama.2017.18718.
99. Silke Wedekind. Tumortherapiefelder. Eine neuartige physikalische Therapie für solide Tumoren. *Der Onkologe*. 2018(5).
100. Giladi M, Munster M, Schneiderman RS, et al. Tumor treating fields (TTFields) delay DNA damage repair following radiation treatment of glioma cells. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):206. doi:10.1186/s13014-017-0941-6.

7. Eigene Veröffentlichungen

7. Eigene Veröffentlichungen

Publikationen:

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougatf N, Fleischmann DF, Grün A, **Krämer A**, **Rödel C**, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DKTK/ROG analysis., Radiotherapy and Oncology, Vol. 127, Issue 1, p121-127, 2018

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle *Herrn Professor Dr. med. Dr. Emmanouil Fokas* für die Überlassung des Themas, für die fachliche Unterstützung und Anregungen sowie für die Geduld jede Frage und jedes Problem gemeinsam zu klären. Des Weiteren bedanke ich mich bei *Herrn Professor Dr. Claus Rödel* für die Möglichkeit der Mitarbeit in seiner Klinik, bei *Frau PD Dr. phil. Nat. Ulla Ramm* für Ihre Mitbetreuung meiner Arbeit, bei *Frau Dipl.-Biol. Atefeh Nateghian* und *Frau Dr, phil. Nat. Margarita Diaz Maguina* für die Bewerkstelligung jeglicher organisatorischen und logistischen Angelegenheiten sowie bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Onkologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main für die tatkräftige Unterstützung und Hilfe bei allen Schwierigkeiten und Komplikationen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freunden, ganz besonders meinem Freund, und meiner Familie bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und die mich vor allem emotional unterstützt, aber auch angetrieben haben.

10. Schriftliche Erklärung

10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluierung von klinischen Outcome-Parametern und Biomarkern bei Patienten mit Glioblastoma multiforme

in der Klinik für Strahlentherapie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Dr. Emmanouil Fokas mit Unterstützung durch PD Dr. Ulla Ramm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:


Niyazi M, Adeberg S, Kaul D, Boulesteix AL, Bougatf N, Fleischmann DF, Grün A, **Krämer A, Rödel C**, Eckert F, Paulsen F, Kessel KA, Combs SE, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DTKK/ROG analysis., Radiotherapy and Oncology, Vol. 127, Issue 1, p121-127, 2018

Combs SE, Niyazi M, Adeberg S, Bougatf N, Kaul D, Fleischmann DF, Gruen A, **Fokas E, Rödel CM**, Eckert F, Paulsen F, Oehlke O, Grosu AL, Seidlitz A, Lattermann A, Krause M, Baumann M, Guberina M, Stuschke M, Budach V, Belka C, Debus J, Kessel KA. Cancer Med. 2018 May;7(5):1742-1749. doi: 10.1002/cam4.1425. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and

10. Schriftliche Erklärung

validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK).

(Ort, Datum)



(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen