

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Glioblastoma multiforme:  
Klinische Charakteristika und Prognosefaktoren bei  
492 Patienten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**JULIA VAN DE BERGH**  
aus Kiel

Kiel 2010

1. Berichterstatter                      Priv.-Doz. Dr. Stark, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter                      Prof. Dr. Wasner, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung      6. Januar 2011

Zum Druck genehmigt,  
Kiel den

18. November 2010

gezeichnet

---

Meinen Kindern Kjell Leonard und Jenna Louisa

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Glioblastoma multiforme: Definition und Epidemiologie .....	1
1.2	Histopathologie.....	2
1.3	Glioblastom-Varianten.....	3
1.3.1	Riesenzell-GBM .....	3
1.3.2	Gliosarkom.....	4
1.4	Primäre und sekundäre Glioblastome .....	4
1.5	Klinische Charakteristika .....	5
1.6	Diagnostik und Differentialdiagnose .....	6
1.7	Operative und adjuvante Therapie .....	9
1.8	Fragestellung .....	10
2.	Material und Methoden.....	11
2.1	Patientenkollektiv .....	11
2.2	Untersuchungsparameter.....	11
2.3	Statistische Methode .....	13
2.3.1	Univariate Analyse .....	13

2.3.2	Multivariate Analyse .....	15
3.	Ergebnisse .....	16
3.1	Beschreibung des Patientenkollektives .....	16
3.2	Univariate Analyse .....	19
3.3	Multivariate Analyse .....	21
3.4	Langzeitüberlebende.....	24
4.	Diskussion .....	25
5.	Zusammenfassung.....	34
6.	Literaturverzeichnis .....	36
	Anhang 1: Kaplan-Meier-Kurven .....	41
	Anhang 2: Datentabelle der Studie (anonymisiert) .....	44
	Danksagung .....	57
	Lebenslauf.....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1-1: Übersicht der WHO Grade beim Astrozytom .....	1
Tabelle 1-2: Radiologisch-klinische Differentialdiagnose des cerebralen Rundherdes .....	8
Tabelle 2-1: Karnofsky Performance Score .....	13
Tabelle 2-2: Gruppeneinteilung für die univariate Analyse .....	14
Tabelle 2-3: Übersicht Signifikanzniveau.....	15
Tabelle 3-1: Ergebnisübersicht der uni- und multivariaten Analysen .....	22
Tabelle 3-2: Signifikante Variablen der Cox-Regression .....	23

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1-1: Glioblastoma multiforme .....	2
Abbildung 1-2: Riesenzellglioblastom.....	3
Abbildung 1-3: Entstehung des primären und sekundären Glioblastoms .....	5
Abbildung 1-4: Befunde der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) 1 .....	7
Abbildung 1-5: Befunde der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) 2 .....	8
Abbildung 3-1: Geschlechterverteilung nach Altersgruppen.....	16
Abbildung 3-2: Symptome bei initialer Vorstellung in unserer Klinik.....	17
Abbildung 3-3: Häufigkeit des Resektionsausmaßes .....	18
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurven mit Darstellung der Überlebensdauer in Abhängigkeit verschiedener Parameter.....	20

# 1. Einleitung

## 1.1 Glioblastoma multiforme: Definition und Epidemiologie

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Erwachsenen. Die Inzidenz in Europa und Nordamerika liegt bei 2-3 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Der Tumor wird nach der WHO als Grad IV-Läsion eingeteilt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis männlich : weiblich liegt bei 1,2 - 1,6 : 1. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der sechsten und siebten Lebensdekade. Ungefähr 50% aller Patienten sind bei der Diagnosestellung mindestens 60 Jahre alt. Das Auftreten bei Kindern ist eine Rarität (Kleihues und Cavenee, 2000; Fillipini et al., 2007; Lutterbach et al., 2002; Stark et al., 2005; Lacroix et al., 2001; Burger und Green, 1987; Davis et al., 1998).

Die Standardtherapie besteht in einer möglichst vollständigen Resektion des Tumors gefolgt von der postoperativen kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal<sup>®</sup>) und der anschließenden Erhaltungstherapie mit Temozolomid. Damit können mediane Überlebensraten von bis zu 14,6 Monaten erreicht werden (Stupp und Weber, 2005). Aufgrund des infiltrativen Wachstums und der begrenzten Resezierbarkeit des umliegenden Hirngewebes sind Rezidive nahezu unausweichlich, Langzeitüberlebende sind selten. Über 95% der Glioblastompatienten versterben an dem Tumor (Stark et al., 2005).

**Tabelle 1-1: Übersicht der WHO Grade beim Astrozytom**

WHO Grad	Bezeichnung
I	Pilozytisches Astrozytom
II	Diffuses Astrozytom
III	Anaplastisches Astrozytom
IV	Glioblastom

Legende: WHO=World Health Organization

1979 wurde auf der Genfer-Konferenz das WHO-Klassifikationsschema zur Einteilung der Tumore des Nervensystems vorgestellt. Dabei werden die Tumore

nach dem Zellursprung und der Dignität eingeteilt. Bezüglich der Dignität werden vier Grade unterschieden: Grad I = benigne, Grad II = semibenigne, Grad III = semi-maligne, Grad IV = maligne. Die Einteilung der Astrozytome ist in Tabelle 1-1 dargestellt.

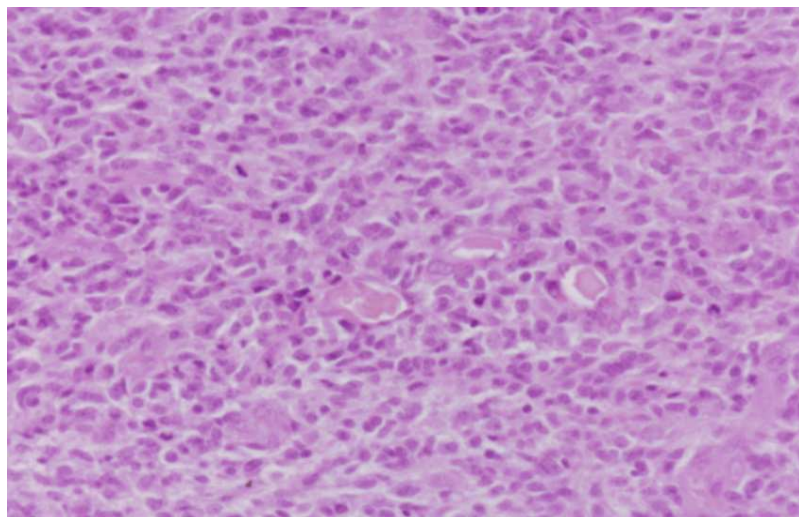
WHO II und III Astrozytome neigen zur Malignisierung, sie können in höhergradige Tumoren übergehen. Das Glioblastom kann daher auch als Endstufe eines diffus infiltrativ wachsenden Astrozytoms angesehen werden, es entspricht dem WHO-Grad IV (Kleihues und Cavenee, 2000; Louis et al., 2007).

## 1.2 Histopathologie

Erstmalig wurde das Glioblastom 1863 von Rudolf Virchow als „Spongioblastom“ beschrieben. Bailey und Cushing änderten den Namen in Glioblastoma mutiforme. Ausschlaggebend war dabei das makroskopisch bunte Erscheinungsbild, welches sich durch den Nachweis von Tumornekrosen und hochgradigen pathologischen Hämorrhagien auszeichnet (Kleihues und Cavenee, 2000).

### Abbildung 1-1: Glioblastoma multiforme

---



---

**Legende:** Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Glioblastoms. Das histologische Bild ist durch Mitosen, Kernpolymorphien, Endothelproliferation, Zellreichtum und Nekrosen gekennzeichnet.



Histologisch ist das Glioblastom durch eine erhöhte Zelldichte, chromatinreiche und polymorphe Zellkerne, erhöhte mitotische Aktivität, Endothelproliferation, sowie durch den Nachweis von Tumornekrosen gekennzeichnet (Kleihues und Cavenee, 2000; Kleihues und Ohgaki, 1999). Dies zeigt sich auch in der Abbildung 1-1.

### 1.3 Glioblastom-Varianten

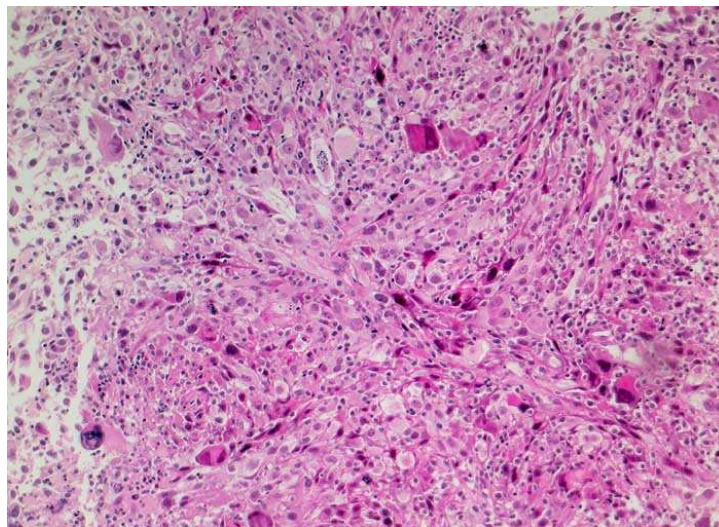
Neben der in dieser Arbeit betrachteten „klassischen“ Glioblastoma multiforme gibt es weitere Varianten, die hier kurz beschrieben werden.

#### 1.3.1 Riesenzell-GBM

Hierbei handelt es sich um eine seltene histopathologische Variante des GBM, die sich durch das Auftreten mehrkerniger Riesenzellen und ein dichtes Retikulinfasernetz auszeichnet.

#### Abbildung 1-2: Riesenzellglioblastom

---



---

Legende: Hämatoxylin-Eosin-Färbung eines Riesenzellglioblastoms. Das histologische Bild zeigt einen äußerst zellreichen Tumor mit polymorphen Tumorzellen und grotesken Riesenzellen (mit freundlicher Genehmigung aus Pathopic, 2010)

Häufig kommt es bei dieser GBM-Variante zu P53-Mutationen, wodurch eine Verwandtschaft zum sekundären Glioblastom angezeigt wird. Es gibt Hinweise, dass die Prognose etwas besser ist als beim gewöhnlichen Glioblastom. Das

Riesenzellglioblastom ist gegenüber dem Hirngewebe besser abgegrenzt als das „klassische“ Glioblastom (Kleihues und Cavenee, 2000).

### **1.3.2 Gliosarkom**

Diese Variante ist gekennzeichnet durch ein biphasisches Gewebemuster mit glialen und sarkomatösen Arealen. Die genetischen Analysen haben gezeigt, dass es sich um einen monoklonalen Tumor handelt, der dem primären Glioblastom sehr ähnlich ist. Es zeigen sich häufig Mutationen in den Genen P53 und PTEN. Das Gliosarkom hat eine schlechtere Prognose als das normale Glioblastom aufgrund seiner fortgeschrittenen genomischen Instabilität (Kleihues und Cavenee, 2000).

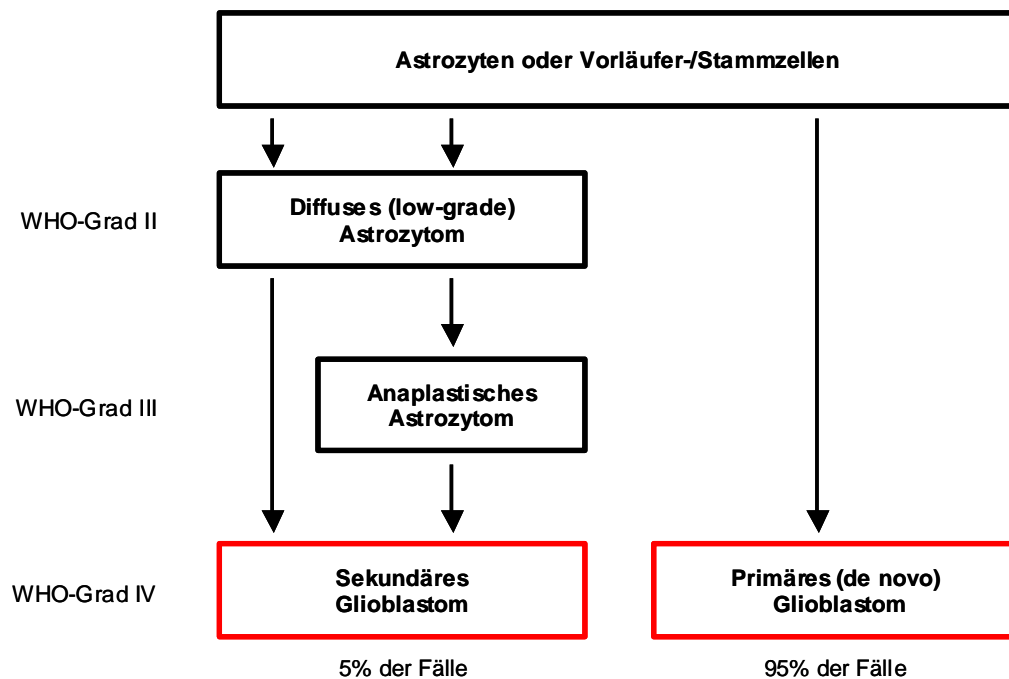
## **1.4 Primäre und sekundäre Glioblastome**

Bei dem Glioblastom können mindestens zwei Subtypen aufgrund klinischer und morphologischer Unterschiede differenziert werden: Primäre Glioblastome entwickeln sich de novo ohne das Vorhandensein weniger maligner Vorstufen meist innerhalb von drei Monaten. Dagegen entstehen sekundäre Glioblastome aus einem niedriger malignen Tumor, z.B. aus atypischen (WHO II) oder anaplastischen (WHO III) Astrozytomen (siehe hierzu auch Abbildung 1-3).

Etwa 95% aller Glioblastome sind primärer Genese (Kleihues, 2007). Die primären Glioblastome treten vermehrt bei älteren Patienten auf, während die sekundären Gliome vorwiegend bei jüngeren Patienten auftreten (Scherer, 1940).

Beide Glioblastom-Subtypen weisen jeweils typische Genveränderungen auf. Das primäre Glioblastom ist durch eine Überexpression des Epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) gekennzeichnet, ferner finden sich Mutationen im PTEN-Gen (Gen für Phosphatase und Tensin homologen), Deletionen im p16 Tumorsuppressor-Gen und Amplifikationen im MDM2-Gen (murine double minute 2, zelluläres Onkogen). Im Gegensatz dazu weist das sekundäre Glioblastom Mutationen im Tumorsuppressor-Gen P53 sowie eine Überexpression des Plättchenaktivierenden Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha auf (Kleihues und Ohgaki, 1999).

**Abbildung 1-3: Entstehung des primären und sekundären Glioblastoms**



Legende: WHO=World Health Organization, (Kleihues, 2007)

## 1.5 Klinische Charakteristika

Die Beschwerdesymptomatik bei einem Glioblastom entwickelt sich meistens rasch innerhalb weniger Wochen bis Monate aufgrund des schnellen Wachstums. Dabei ist die klinische Symptomatik nicht spezifisch und hängt von der Lokalisation des Tumors ab.

Das Glioblastom entsteht vorwiegend in der weißen Substanz. Die häufigste Lokalisation ist das Großhirn (temporal, frontal). Das Kleinhirn und der Hirnstamm sind deutlich seltener befallen. Das primäre Auftreten im Rückenmark stellt eine Rarität dar (Louis et al., 2007).

Nach Batzdorf und Malamud (1963) entstehen multifokale Glioblastome durch die Ausbreitung oder das Wachstum entlang einer etablierten Route im Gehirn, wie zum Beispiel dem Corpus callosum oder der Cerebrospinal-Flüssigkeit. Im Gegensatz dazu sind multizentrische Glioblastome charakterisiert als weit streuende Läsionen in verschiedenen Hirnlappen oder Hemisphären. Ihre Ausbreitung lässt sich nicht auf

einen bestimmten Weg zurückführen (Batzdorf und Malamud, 1963; Salvati et al., 2003).

Das Glioblastom wächst lokal infiltrativ in das umgebende, gesunde Gewebe. Metastasen sind sehr selten. In etwa 1% werden in fortgeschrittenem Stadium spinale Abtropfmetastasen beobachtet (Buhl et al., 1998; Stark et al., 2005). Metastasen in Organsystemen außerhalb des Zentral-Nerven-Systems (ZNS) sind extrem selten.

Glioblastome, die über das Corpus callosum auf die andere Hirnhälfte hinüberwachsen, werden als Schmetterlingsgliome bezeichnet.

Bei den initialen Symptomen können allgemeine Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes (Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und fokale Defizite (Hemiparese, Aphasie, Sehstörungen) unterschieden werden. Ein weiteres, häufiges Symptom sind zerebrale Krampfanfälle.

Erhöhter intrakranieller Druck kann durch die Raumforderung des Tumors an sich, seines umgebenden Ödems, oder seltener durch die Obstruktion der Liquorwege entstehen.

Fokal neurologische Defizite sind die am häufigsten auftretenden Symptome, während Kopfschmerzen in der Hälfte der Fälle auftreten (Nabavi et al., 2002).

## **1.6 Diagnostik und Differentialdiagnose**

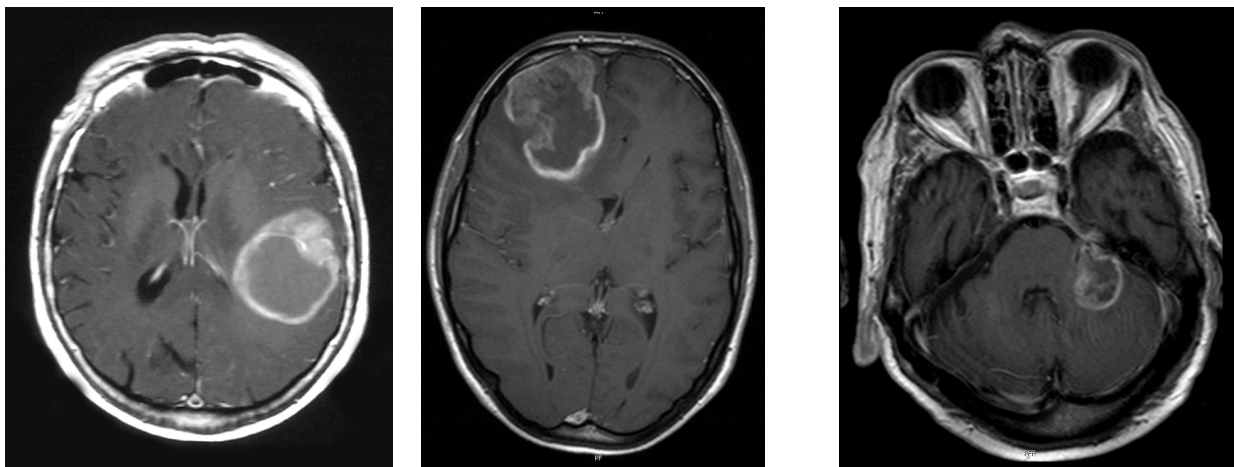
Die diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor ist die Magnetresonanztomografie (MRT), die eine höhere Sensitivität aufweist als die Computertomografie (CT) (Nabavi et al., 2002).

Die cranielle Computertomografie (CCT) ist jedoch ein Verfahren, welches allgegenwärtig und deswegen besonders gut für die Notfalldiagnostik geeignet ist. Ein weiterer Vorteil der CT beruht auf der besseren Knochendarstellung, wie sie z.B. bei knöcherner Tumordinfiltration benötigt wird (Hartmann und Sator, 2000; Schellinger et al., 1999).

Differentialdiagnostisch müssen bei Verdacht auf ein Glioblastom andere intrakranielle Raumforderungen, wie zum Beispiel Metastasen, Abszesse und Meningeome ausgeschlossen werden. Die präoperative Bildgebung liefert in der Regel bereits konkrete Hinweise auf die Ätiologie der Läsion. Die endgültige Klärung wird aber nur durch die histologische Untersuchung erreicht. Intrakranielle Tumore können sich vom gesunden Hirngewebe durch eine andere Dichte (CT) und eine andere Intensität (MRT) unterscheiden. Durch diese Effekte lassen sich diese Tumore im MRT und CT unterschiedlich gut darstellen. Insbesondere das Glioblastom führt zudem auch zu einer Störung der Bluthirnschranke, was durch eine ringförmige Kontrastmittelanreicherung im CT und MRT sichtbar wird.

Beispielhafte MRT Aufnahmen hierzu sind in den Abbildungen 1-4 und 1-5 dargestellt. Zusätzlich findet sich in der sich anschließenden Tabelle 1-2 eine Übersicht über die radiologisch-klinischen Differentialdiagnosen bei intrakraniellen Raumforderungen.

#### **Abbildung 1-4: Befunde der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) 1**



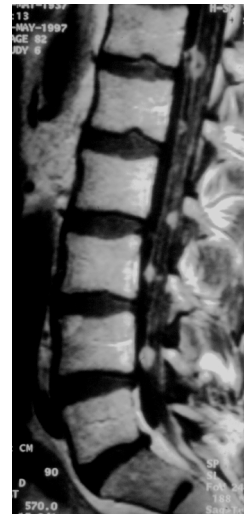
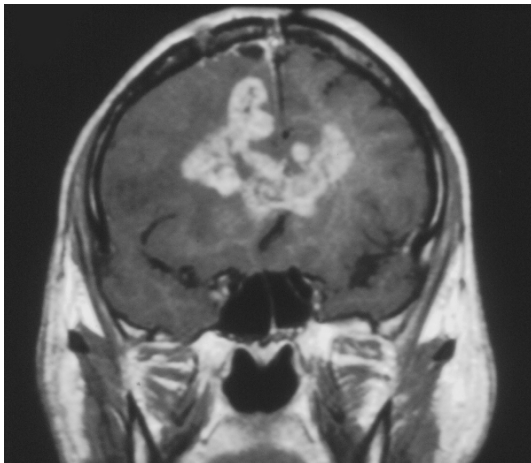
Legende: Abbildungen von histologisch gesicherten Glioblastomen in der T1-gewichteten MRT mit Kontrastmittel in der axialen Schnittebene:

Links: Zystischer, ringförmig Kontrastmittel aufnehmender Tumor links temporo-parietal. Die klinische Symptomatik der 75-jährigen Patientin bestand in einer Hemiparese und einer Dysphasie.

Mitte: Rechts-frontaler Tumor mit deutlicher Raumforderung gegenüber den Vorderhörnern der Seitenventrikel mit Mittellinienverlagerung.

Rechts: infratentorieller Befund links im Kleinhirnbrückenwinkel (selten). Auch hier ist die ringförmig Kontrastmittel-anreichernde Struktur zu erkennen. Differentialdiagnostisch sind ein vestibuläres Schwannom und ein Meningeom zu erwägen.

## Abbildung 1-5: Befunde der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) 2



Legende: T1-gewichtete MRT-Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe bei histologisch gesichertem Glioblastom

Links: Bifrontaler Befund bei Glioblastom-Rezidiv. Sogenanntes „Schmetterlingsgliom“.

Rechts: Spinale Abtropfmetastasen (hyperintense, kugelige Raumforderungen) kommen in ca. 1% aller Glioblastom-Patienten vor. Die Symptomatik bei diesem 56-jährigen Patienten bestand in Rückenschmerzen einige Monate nach stattgehabter Operation eines links-frontalen Glioblastoms.

**Tabelle 1-2: Radiologisch-klinische Differentialdiagnose des cerebralen Rundherdes**

	Metastase	Meningeome	Abszess	Glioblastom
<b>Form</b>	Eher rundlich	meist rund	rund	meist diffus
<b>Begrenzung</b>	scharf	scharf	scharf	meist unscharf
<b>MR-Kontrast</b>	ringförmig oder solide	homogen	ringförmig, homogen	ringförmig, irregulär
<b>Zahl</b>	Oft $\geq 1$	meist 1	$\geq 1$	meist 1
<b>Ödem</b>	Gering bis mäßig	mäßig bis ausgeprägt	ausgeprägt	mäßig
<b>Lage</b>	intrazerebral	Durakontakt	intrazerebral	intrazerebral
<b>Infiltration</b>	meist keine	Hirn und Knochen möglich	meist keine	Hirn
<b>Progredienz neurologischer Symptome</b>	meist rasch	meist langsam	meist rasch	mäßig - rasch
<b>Auffälligkeiten der Blutwerte</b>	(Tumormarker)	keine	Infektzeichen (in 50% der Fälle)	keine

Legende: Angaben gelten für den Regelfall (Schmid et al., 2002)

## 1.7 Operative und adjuvante Therapie

Die derzeitige Standardtherapie des Glioblastoms besteht in der möglichst vollständigen operativen Entfernung, gefolgt von der adjuvanten kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid. Daran schließt sich die Erhaltungskemotherapie mit Temozolomid an (Stupp und Weber, 2005; Mehdorn und Stark, 2004; Heuser, 1990).

Bei Patienten mit zentraler Tumorlokalisation kommt zur Diagnosesicherung die stereotaktische Biopsie in Frage, anschließend erfolgt die adjuvante Behandlung.

Für die mikrochirurgische Operation gibt es neurochirurgische Hilfsmittel, die hier kurz dargestellt werden sollen:

- Neuronavigation  
entspricht der rahmenlosen Stereotaxie und dient der Optimierung des Zuganges und der intraoperativen Resektionskontrolle. Ein präoperativer Datensatz des Patienten (CT, MRT) wird dabei in ein Computersystem eingespeist und unmittelbar vor der Operation mithilfe spezieller Marker (Fiducials) am Kopf des Patienten eingemessen. Intraoperativ steht damit eine 3D-Rekonstruktion der präoperativen Aufnahmen zur Verfügung.
- Orale Applikation von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)  
ermöglicht die fluoreszenzgestützte Resektion. Nach der oralen Aufnahme der Substanz wenige Stunden vor der Operation fluoreszieren die Tumorzellen unter einem speziellen Filter, der in das Operationsmikroskop eingebaut ist. Mit dieser Technik kann eine höhere Rate makroskopisch vollständig resezierter Tumore erreicht werden (Stummer et al., 2005).
- Lokale Chemotherapie  
wird in Form der intraoperativen Applikation von BCNU-Plättchen (Gliadel®) in die Resektionshöhle vorgenommen. BCNU ist ein Nitroseharnstoff, mit dessen Anwendung bei den Patienten eine um einen Monat längere Überlebenszeit verzeichnet werden konnte (Westphal et al., 2003).
- Intraoperatives MRT  
wird für die Resektionskontrolle verwendet. In Kiel wird dazu ein in den Operationsraum integriertes Hochfeld-MRT (Feldstärke 1,5 Tesla) verwendet.

Die Operation erfolgt außerhalb des Magnetfeldes mit gewöhnlichen Instrumenten. Zum Scan wird der Patient dann auf dem OP-Tisch geschwenkt und in den MR-Tomographen gefahren.

- „Wach-Operationen“  
werden unter lokaler Betäubung von Haut und Dura durchgeführt. Das Hirn selbst ist schmerzempfindlich. Der Patient kann somit durch Bewegungen oder Sprachproduktion zur Überprüfung seiner neurologischen Funktionen während der Operation beitragen (Ojemann, 1993). Er wird während der gesamten Operation intensiv neuropsychologisch betreut.

## **1.8 Fragestellung**

Ziel dieser Studie war es, ein großes Kollektiv von Glioblastompatienten bezüglich klinischer Charakteristika und prognostischer Faktoren retrospektiv zu untersuchen.

Die detaillierte Fragestellung lautete:

- Welche klinischen Charakteristika weisen Glioblastom-Patienten bezüglich der folgenden Untergruppen auf?
  - Alter, Geschlecht
  - Eigenschaften des Tumors  
(Genese, Lokalisation, multiples Vorkommen, Metastasenbildung)
  - Symptome und Performance des Patienten
  - Art der Behandlung
- Welche prognostischen Faktoren können anhand univariater und multivariater Analysen identifiziert werden?
- In wieweit unterscheiden sich die klinischen Charakteristika von Langzeitüberlebenden von denen des Gesamtkollektivs?



## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Als Einschlusskriterien für diese Studie wurden festgelegt:

- Histologische Diagnose eines Glioblastoms WHO Grad IV.
- Erstoperation des Glioblastoms in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (dabei kann es sich um die erstmalige Operation eines primären Glioblastoms oder die wiederholte Operation eines Astrozytoms handeln, das jetzt erstmalig als WHO Grad IV definiert wurde (zuvor als Astrozytom WHO II oder III, sekundäres Glioblastom).
- Erstoperation des Glioblastoms zwischen Juni 1990 und Dezember 2007.
- Patientenalter  $\geq$  21 Jahre

Als Ausschlusskriterium wurden festgelegt:

- Gliomatosis cerebri

Insgesamt 492 Patienten erfüllten die Kriterien.

### **2.2 Untersuchungsparameter**

Die folgenden klinischen Parameter wurden anhand der Patientenakten in einer Datenbank erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Genese
- Lokalisation
- Seite
- Multifokalität
- Auftreten von Metastasen
- Initiale Symptome (Hemiparese, Hirnnerven-Störung, Aphasie, Schwindel, Sehstörung, Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen als Anzeichen erhöhten

intrakraniellen Druckes, Gangstörung, Krampfanfälle, Neuropsychologische Veränderungen, sonstige)

- Inzidentelles Auftreten, z.B. bei Staging-Untersuchungen
- Prä- und post-operativer Karnofsky-Performance-Score (KPS)
- Ausmaß der Resektion
- Adjuvante Therapie: Radiatio, Chemotherapie, kombinierte Radio-/Chemotherapie nach dem EORTC-Schema (Stupp und Weber, 2005)
- Nachweis eines Zweittumors
- Überlebenszeit in Wochen
- Proliferationsindex gemäß neuropathologischer Untersuchung (bestimmt mit dem Antikörper MIB1)

Die ambulante postoperative Kontrolle erfolgte in der neuroonkologischen Ambulanz der Klinik für Neurochirurgie in Form einer Wiedervorstellung alle drei Monate. Dabei wurde jeweils der neurologische Status erhoben und die ambulant durchgeführte kranielle MRT-Diagnostik begutachtet. Die Überlebensdaten der Patienten wurden durch eine Abfrage beim Schleswig-Holsteinischen Krebsregister ergänzt.

Die Beurteilung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgte mittels des Karnofsky-Performance-Scores (Karnofsky und Burchenal, 1948, siehe Tabelle 2-1). Dafür wird die Aktivität von Patienten unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren ermittelt. Der Index wird in Prozent angegeben und beträgt bei Beschwerdefreiheit und normaler Aktivität 100%. Die Reduktion der Performance wird in 10%-Schritten dokumentiert. Der geringste Index beträgt 10%.

Die Gesamtüberlebenszeit errechnete sich als Intervall vom Datum der initialen OP (erstmaligen Operation des Glioblastoms) bis zum Sterbedatum und wurde in Wochen angegeben. Die Patienten, die beim letzten Kontakt am Leben waren, wurden für die statistische Analyse „zensiert“.

**Tabelle 2-1: Karnofsky Performance Score**

Zustand des Patienten	KPS
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100%
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90%
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	50%
Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege	40%
Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege notwendig	30%
Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20%
Patient ist morbid, Krankheit schreitet rasch fort	10%

Legende: KPS=Karnofsky Performance Score

## 2.3 Statistische Methode

Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Computerprogramms SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Es erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie des Mittelwertes und des Medians. Zur Abschätzung prognostischer Faktoren wurden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan und Meier und eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

### 2.3.1 Univariate Analyse

Bei der univariaten Analyse wurde folgende Gruppeneinteilung vorgenommen (siehe Tabelle 2-2).

**Tabelle 2-2: Gruppeneinteilung für die univariate Analyse**

Gruppenkriterium	Ausprägung (=1)	Ausprägung (=0)
Alter	>= 60 Jahre	< 60 Jahre
Geschlecht	männlich	weiblich
Genese	Primär	Sekundär oder nicht klassifiziert
Multifokal	Ja	Nein
Hemiparese	Ja	Nein
Hirnnerven-Störung	Ja	Nein
Aphasie	Ja	Nein
Schwindel	Ja	Nein
Sehstörungen	Ja	Nein
Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen	Ja	Nein
Neuropsychologische Störungen	Ja	Nein
Gangstörungen	Ja	Nein
Krampfanfälle	Ja	Nein
Inzidentell	Ja	Nein
KPS prä-OP	>= 70	< 70
KPS post-OP	>= 70	< 70
Totalresektion	Ja	Nein
Totalresektion oder Subtotalresektion	Ja	Nein
Radiatio>54 Gy	Ja	Nein
Stupp	Ja	Nein
Chemotherapie	Ja	Nein
Zweittumor	Ja	Nein

Legende: KPS=Karnofsky Performance Score; Gy=Gray; Stupp=kombinierte Radio-/Chemotherapie

Für die Beurteilung der Güte der Ergebnisse wurde für jeden Parameter eine Häufigkeitsverteilung vorgenommen mit absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert und Medianberechnungen, sowie eine Signifikanz mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests berechnet.

Die Überlebensdaten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Kaplan-Meier-Methode kann auch bei Überlebenszeitanalysen angewendet werden, bei denen nicht alle Individuen der gesamten Testdauer ausgesetzt sind. Dabei wird für jeden Zeitpunkt, zu dem ein Ereignis eingetroffen ist, ein Schätzwert berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven dienen dabei zur graphischen Darstellung der unter-

schiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientengruppen bezogen auf die verschiedenen Parameter.

### 2.3.2 Multivariate Analyse

Folgende Parameter, die in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben korrelierten, wurden für die multivariate Analyse verwendet: Alter  $\geq 60$  Jahre, Multifokalität, Genese, Hemiparese, Hirnnervenstörung, Aphasie, neuropsychologische Störungen, Krampfanfälle, inzidentell, KPS prä- und post-op, Totalresektion, Radiatio, Stupp-Schema, Chemo, Zweitumor.

Das Patientenalter bei Diagnose ist ein allgemein anerkannter unabhängiger prognostischer Indikator. Eine systematische Untersuchung ergab ein Alter von 60 Jahren als am besten geeigneten Schwellenwert zwischen guter und schlechter Prognose (Stark et al., 2007). Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie das Alter von 60 Jahren als Schwellenwert benutzt.

Als multivariates Analyseverfahren wurde das Cox-Regressionsmodell angewandt. Dieses Modell wird zur Modellierung von Überlebenszeiten in der Survival Analysis benutzt, indem die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Kovariablen untereinander verglichen und die Unterschiede mit dem Log-Rank-Test ermittelt werden.

Da das Cox-Regressionsmodell im Vergleich zu anderen Regressionsmodellen in der Lage ist, zensierte Patienten in die Berechnung mit aufzunehmen, ist es besonders gut für Überlebenszeitanalysen geeignet (Christensen, 1987; Katz, 2003).

Bei der statistischen Berechnung wurde bezüglich des Signifikanzniveaus folgendes angenommen:

**Tabelle 2-3: Übersicht Signifikanzniveau**

p-Wert	Signifikanz
$P < 0,05$	Signifikant
$P < 0,01$	Sehr signifikant
$P < 0,001$	Hoch signifikant

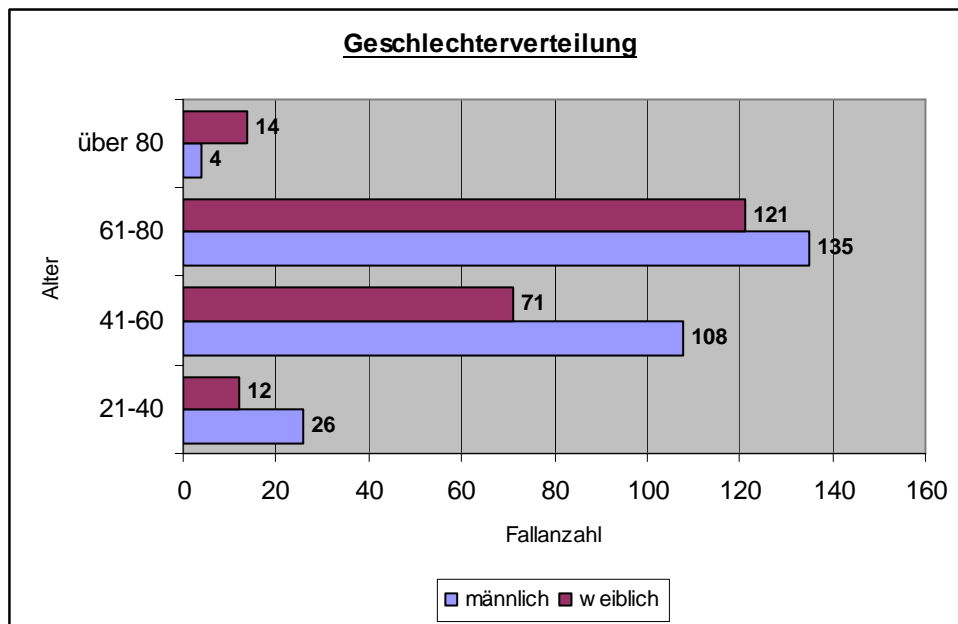
Legende: p=P-Wert

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektives

Das mediane Alter der 492 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 62 Jahre (range: 22-93). Der Mittelwert lag bei 60,4 Jahren. 273 Patienten waren männlich, 218 weiblich. Dies entspricht einer Ratio männlich : weiblich von 1,25 : 1. Abbildung 3-1 zeigt die in der Studie ermittelte Geschlechterverteilung nach Altersklassen.

**Abbildung 3-1: Geschlechterverteilung nach Altersgruppen**



Bei 435 Patienten wurde eine primäre Genese des Tumors festgestellt (88,4%). Bei 43 Patienten (8,7%) eine sekundäre Genese. Bei 14 Patienten (2,8%) konnte der Tumor nicht entsprechend klassifiziert werden.

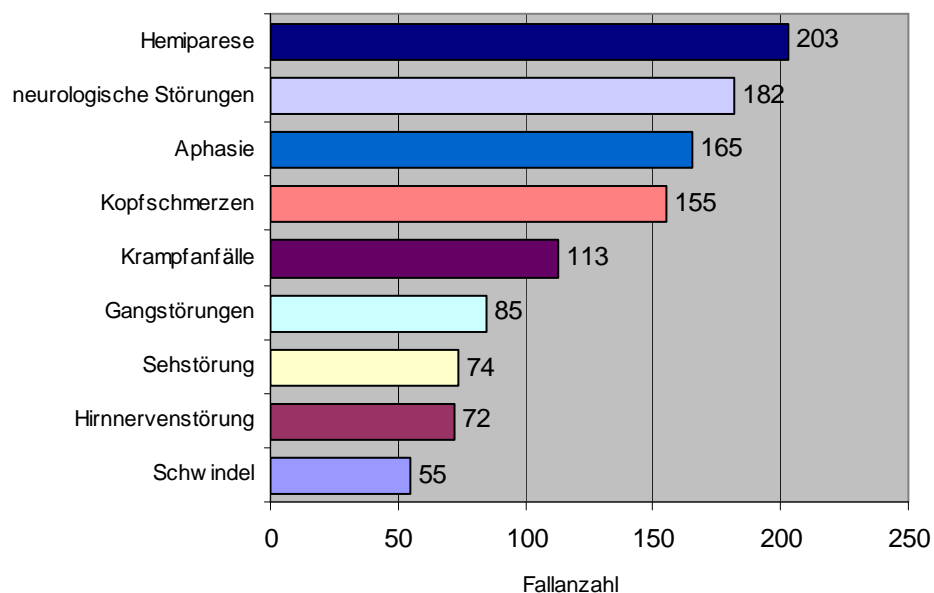
240 Tumore waren rechtshemisphärisch, 237 linkshemisphärisch und 14 beidseitig lokalisiert. Die häufigste Lokalisation innerhalb eines Hirnlappens war temporal (27%), gefolgt von frontal (19,3%), parietal (7,3%) und occipital (3,5%). 41,5% der

Tumore betrafen bereits initial bei Vorstellung in unserer Klinik mehr als einen Hirnlappen (multilobulär).

Bei 382 Patienten wurde ein Tumorherd nachgewiesen (77,6%), während bei 110 Patienten mehr als ein Tumorherd vorlag (Multizentrisches oder Multifokales Glioblastom, 22,4%).

Die Häufigkeit der Symptome bei erstmaliger Vorstellung in unserer Klinik sind in Abbildung 3-2 grafisch dargestellt.

**Abbildung 3-2: Symptome bei initialer Vorstellung in unserer Klinik**



Legende: Mehrfachnennung möglich

Bei 10 Patienten (2%) war das Glioblastom ein Zufallsbefund, die Untersuchung wurde zumeist im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei vorbestehenden Malignomen durchgeführt.

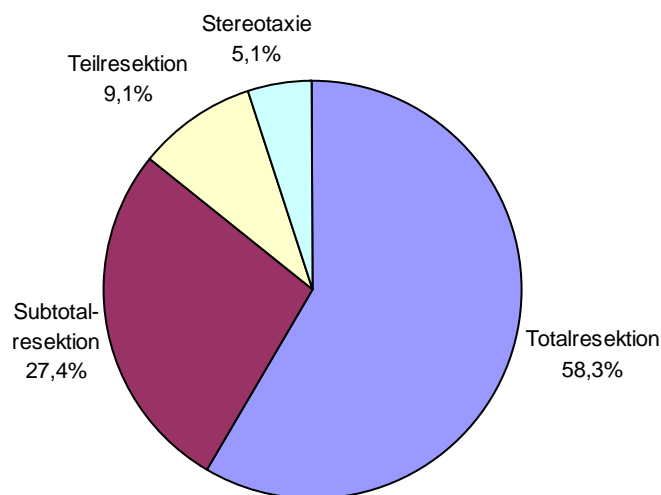
Die Beurteilung der prä- und postoperativen Patienten-Performance erfolgte mittels Karnofsky-Performance-Score (KPS, Karnofsky und Buchenal, 1948). Zur Auswertung kam der individuelle Wert und die Anzahl der Patienten, die einen Wert von mindestens 70 erreichten.

314 Patienten (63,8%) wiesen einen prä-operativen KPS von  $\geq 70$  auf und 312 Patienten (63,4%) wiesen einen post-operativen KPS von  $\geq 70$  auf.

Bei dem OP-Ausmaß differenzierten wir zwischen Total-, Subtotal-, Teilresektion und stereotaktischer Biopsie. Die Stereotaxie ist aufgrund der sehr geringen Menge entnommenen Gewebes mit dem Spontanverlauf gleichzusetzen. Eine makroskopisch komplette Resektion des Tumors wurde in 287 Fällen (58,3%) durchgeführt. 135 Patienten erhielten eine Subtotalresektion (27,4%), 45 eine Teilresektion, das heißt eine Reduktion der Tumormasse (9,1%) und bei 25 Patienten erfolgte lediglich die stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung (5,1%).

### Abbildung 3-3: Häufigkeit des Resektionsausmaßes

---



---

Legende: Die Stereotaxie ist prognostisch gleichzusetzen mit dem Spontanverlauf

In Bezug auf die postoperativen Therapieverfahren erhielten 418 Patienten (85%) eine adjuvante Radiatio von  $\geq 54$  Gy. Eine Chemotherapie, durchgeführt als Mono- oder auch als Polychemotherapie, erhielten 143 Patienten (29,1%). Die kombinierte Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid nach dem EORTC-Schema (Stupp und Weber, 2005) wurde bei 28 Patienten (5,7%) durchgeführt.

Im postoperativen Verlauf wurden bei 3 Patienten (0,6%) spinale Abtropf-Metastasen nachgewiesen. Darunter war kein Patient, der nach dem EORTC-Schema behandelt wurde. Ein Zweitumor (zusätzliches Malignom) fand sich bei 36 Patienten (7,3%).



### **3.2 Univariate Analyse**

Mittels univariater Analyse wurde die Assoziation zwischen klinischen Parametern und Patientenüberleben untersucht. Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammen mit den Daten der multivariaten Analyse in Tabelle 3-1 auf Seite 22 dargestellt. Zudem sind ausgewählte Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3-4 dargestellt (weitere Kaplan-Meier-Kurven zu signifikanten Parametern finden sich im Anhang). Die Überlebenszeit ist in jeweils Wochen angegeben. Zu den einzelnen Parametern:

Ein Patientenalter über 60 Jahre war mit einer signifikant verkürzten Überlebensdauer assoziiert. Die mediane Überlebenszeit von Patienten  $\geq 60$  Jahre versus Patienten  $< 60$  Jahren unterschied sich dabei um ca. 20 Wochen.

Für den Parameter Geschlechterverteilung ergab sich ein niedriges Signifikanzniveau, so dass sich hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse keine eindeutige Geschlechterpräferenz aufzeigen ließ.

Die Tumorgenese (primär versus sekundär) war in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert. So zeigte sich bei Patienten, die an einem primären GBM erkrankt waren nach 156 Wochen ein Überleben von weniger als 10%. Patienten, bei denen sich der Tumor aus einem anderen Hirntumor entwickelt hatte (sekundärer Genese), wiesen ein Überleben von knapp 20% nach 156 Wochen auf.

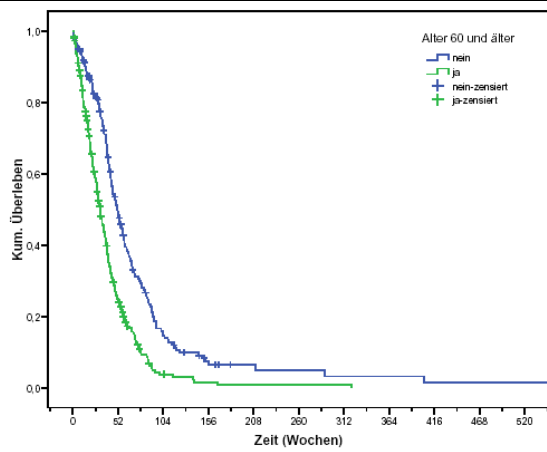
Die Tumorlokalisation war nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert.

Für die Multifokalität ergab sich nach dem Log-Rank-Test ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). So war die Überlebenszeit bei Patienten mit multifokalem GBM deutlich verkürzt.

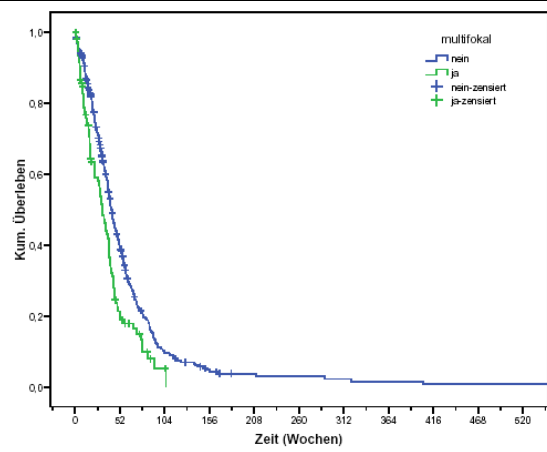
Das Vorhandensein einer Hemiparese, einer Hirnnerven-Störung, einer Aphasie, einer Gangstörung sowie neuropsychologischer Störungen war signifikant mit einem verkürzten Überleben assoziiert.

Dagegen waren Krampfanfälle und Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen in der univariaten Analyse signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert.

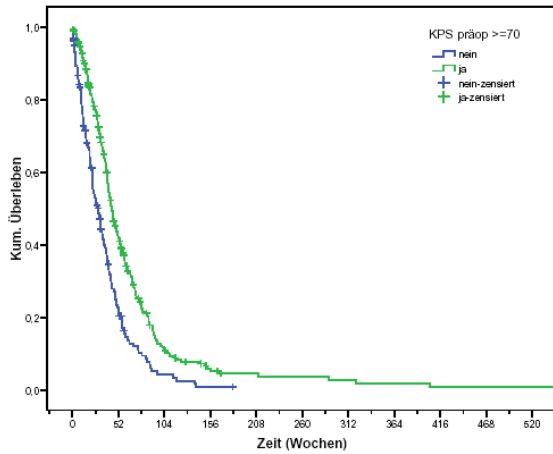
**Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurven mit Darstellung der Überlebensdauer in Abhängigkeit verschiedener Parameter**



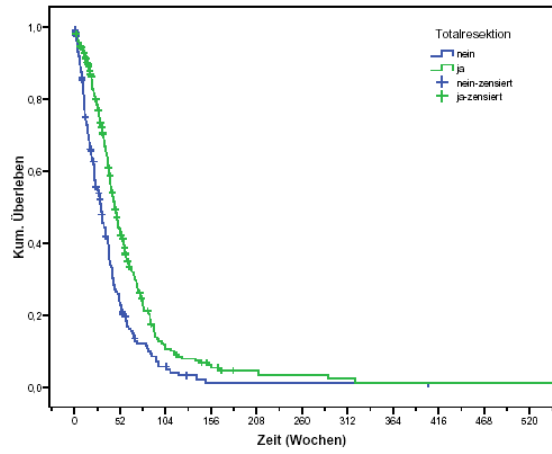
(A)



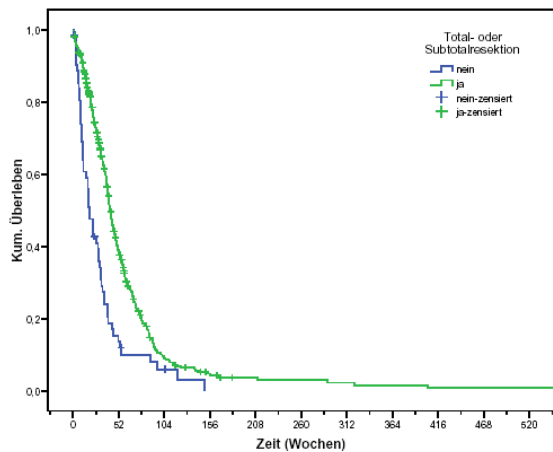
(B)



(C)



(D)



(E)

Legende: KPS=Karnofsky-Performance-Score; kum.=kumuliert

- (A) Alter des Patienten: <60 vs. >=60 Jahre
- (B) Multifokales Auftreten des Glioblastoms: ja vs. nein
- (C) KPS vor der OP: <70 vs. >=70
- (D) Totalresektion: ja vs. nein
- (E) Total- oder Subtotalresektion: ja vs. nein

Trat der Tumor als Zufallsbefund ohne Symptome auf, ließ sich bei den betroffenen Patienten ein signifikant verlängertes Überleben aufzeigen ( $p=0,047$ ).

Die prä- und postoperative Performance hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben. So war ein prä- und postoperativer KPS-Wert von  $\geq 70$  jeweils hoch signifikant mit einem verlängerten Überleben assoziiert (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Bezüglich des Operationsausmaßes war die komplette Resektion des Hirntumors hochsignifikant mit einem verlängerten Überleben verbunden ( $p < 0,001$ ).

Das mediane Überleben lag bei der Totalresektion bei 46 Wochen und bei den Total- oder Subtotalresizierten bei 43 Wochen. Für die Teilresektion ergab sich ein medianes Überleben von 19 Wochen, während sich das mediane Überleben nach einer stereotaktischen Biopsie auf nur 11 Wochen verkürzte.

Auch für die Durchführung einer Rezidivoperation ergab sich in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Überleben.

Die Durchführung einer Radiatio sowie einer Chemotherapie wies ein signifikant verlängertes Überleben auf. Gleiches zeigte sich bei einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie.

Die anamnestische Angabe eines Zweittumors war signifikant mit einem verkürzten Überleben assoziiert ( $p = 0,038$ ).

### **3.3 Multivariate Analyse**

Unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells wurden die klinischen Parameter als Kovariablen in Bezug zum Gesamtüberleben gesetzt. Dabei konnten insgesamt 458 Fälle mit ausreichendem Follow-up für das Regressionsmodell verwendet werden. Es wurden diejenigen Parameter eingesetzt, die bereits in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert waren. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3-1 und 3-2 dargestellt.

**Tabelle 3-1: Ergebnisübersicht der uni- und multivariaten Analysen**

Parameter	Ausprägung	Univariate Analyse Log-Rank Test (p-Wert)	Multivariate Analyse Chi-Quadrat Test (p-Wert)
Alter 60 und älter	nein	<0,001	<0,001
	ja		
Geschlecht	weiblich	0,236	
	männlich		
Genese	primär	0,078	
	sekundär		
	NK		
Genese primär	nein	0,024	0,458
	ja		
Lokalisation	frontal	0,494	
	occipital		
	parietal		
	temporal		
	multilobulär andere		
Multifokal	nein	<0,001	0,004
	ja		
Hemiparese	nein	<0,001	0,065
	ja		
Hirnnerven- Störungen	nein	0,004	0,002
	ja		
Aphasie	nein	0,014	0,806
	ja		
Schwindel	nein	0,129	
	ja		
Sehstörung	nein	0,631	
	ja		
Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	nein	0,044	
	ja		
Neuropsychologische Störungen	nein	0,002	0,369
	ja		
Gangstörungen	nein	<0,001	
	ja		
Krampfanfälle	nein	0,001	0,901
	ja		
Auftreten inzidentell	nein	0,047	0,252
	ja		
KPS präop >=70	nein	<0,001	0,004
	ja		
Totalresektion	nein	<0,001	<0,001
	ja		
Total- oder Subtotalresektion	nein	<0,001	
	ja		

Rezidivoperation	nein ja	<0,001	
KPS postop >=70	nein ja	<0,001	0,720
Resektionskontrolle multimodal	nein ja	0,775	
Radiatio>54Gy	nein ja	<0,001	<0,001
Stupp	nein ja	<0,001	0,012
Chemotherapie	nein ja	<0,001	<0,001
Zweittumor	nein ja	0,038	0,054

Legende: NK=nicht klassifiziert; KPS=Karnofsky-Performance-Score; MRT= Magnet Resonanz Tomographie; Gy=Gray; Stupp=kombinierte Radio-/Chemotherapie

In der Analyse zeigte sich, dass 8 der insgesamt 16 überprüften Parameter eine signifikante bis hoch signifikante Assoziation mit dem Überleben der Patienten aufwiesen und dementsprechend in der Regressionsgleichung für die Überlebensdauer Anwendung fanden und geschätzt wurden (siehe Tabelle 3-2). Die weiteren acht Parameter wiesen alle ein niedriges Signifikanzniveau (p-Wert kleiner als 0,05) auf, so dass sie für die Schätzung nicht weiter genutzt wurden.

**Tabelle 3-2: Signifikante Variablen der Cox-Regression**

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p-Wert
Alter > 60	1,915	1,537 – 2,384	<0,001
Multifokales Auftreten	1,489	1,139 – 1,948	0,004
KPS präOP	0,721	0,579 – 0,899	0,004
Total-/Subtotalresektion	0,651	0,523 – 0,809	<0,001
Radiatio	0,389	0,291 – 0,521	<0,001
Stupp	0,442	0,234 – 0,837	0,012
Chemotherapie	0,615	0,476 – 0,794	<0,001

Legende: KPS=Karnofsky-Performance-Score; Stupp=kombinierte Radio-/Chemotherapie

### **3.4 Langzeitüberlebende**

Als Langzeitüberlebende definiert man Patienten, die länger als 3 Jahre nach der ersten Operation überlebt haben (Scott et al., 1998; Scott et al., 1999).

In unserer Studie traf dies für 10 von 458 Patienten zu. Diese Patientengruppe unterschied sich vom gesamten Patientenkollektiv durch: ein jüngeres medianes Alter (46 Jahre versus 62 Jahre), einen höheren Anteil an weiblichen Patienten (Relation männlich:weiblich von 1:1 versus 1,26:1), einen größeren Anteil von Patienten mit sekundärer Genese (30% versus 9%), sowie einen größeren Anteil an Patienten, bei denen nur 1 Lappen betroffen war (70% versus 58%). Im Vergleich des medianen prä- und post-operativen KPS steht 80 bei den Langzeit-Überlebenden einem KPS von 70 bei dem Gesamt-Patientenkollektiv gegenüber. 9 der 10 Patienten erhielten eine Totalresektion, während bei einem Patienten nur eine Subtotalresektion durchgeführt wurde (90% versus 58,3% und 10% versus 27,4% in der gesamten Studie). 4 der Langzeitüberlebenden unterzogen sich einer Rezidiv-Operation (40% versus 20,7%).

## 4. Diskussion

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Erwachsenen. Die Behandlung besteht in der möglichst vollständigen operativen Entfernung und der anschließenden kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid. Daran schließt sich eine Temozolomid-Erhaltungstherapie an. Mit diesem Konzept wird ein medianes Überleben von bis zu 14,6 Monaten erreicht (Stupp und Weber, 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 492 Patienten ausgewertet, die zwischen Juni 1990 und Dezember 2007 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel erstmals an einem Glioblastom operiert wurden. Dabei handelte es sich zum einen um Patienten, bei denen erstmals ein Hirntumor nachgewiesen wurde (Glioblastom, WHO Grad IV). Zum anderen handelte es sich um Patienten, die bereits zuvor an einem hirneigenen Tumor WHO Grad I-III operiert worden waren und sich nun erstmals der Operation eines Glioblastoms unterzogen.

Ziel dieser Untersuchung war es, klinische Charakteristika herauszuarbeiten und neue Prognosefaktoren mittels univariater und multivariater Überlebensanalyse zu identifizieren. Damit handelt es sich um die nach der Untersuchung von Filipini et al. zweitgrößte chirurgische Patientenserie (Filipini et al., 2007; Lacroix et al., 2001; Lutterbach et al., 2002).

Das Patientenalter ist ein allgemein anerkannter unabhängiger Prognosefaktor. Zahlreiche Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und einer schlechteren Prognose nachweisen (Filipini et al., 2007; Lutterbach et al., 2005). Stark et al. zeigten 2007, dass die Altersgrenze von 60 Jahren am besten statistisch zwischen Patienten mit besserer und solchen mit schlechterer Prognose zu differenzieren vermag (Stark et al., 2007). Dieser Überlebensunterschied erklärt sich zum Teil durch eine unterschiedliche Intensität der Therapie. Wir fanden in unserer Untersuchung mit 492 Patienten eine hoch signifikant verkürzte Überlebensdauer in der uni- und multivariaten Analyse bei Patienten mit einem Alter  $\geq 60$  Jahre.

Das Glioblastom tritt bekanntermaßen bei Männern häufiger auf als bei Frauen (Trouillas et al., 1975). Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt zwischen 1,2 und 2,1:1 (Lacroix et al., 2001; Lutterbach et al., 2002; Filippini et al., 2007; Stark et al., 2005). In der von uns durchgeführten aktuellen Studie beträgt das Verhältnis 1,25:1. Das Geschlecht ist nicht mit der Prognose assoziiert. Auch in der Literatur konnten die meisten Autoren keine geschlechtsgebundenen Unterschiede der Überlebenszeiten feststellen (Kallio, 1990; Salminen et al., 1996).

Der Karnofsky-Performance-Score (KPS) dient in der Onkologie als Maß für die Unabhängigkeit des Patienten seinen Alltag alleine zu bewältigen (Adamson et al., 2009; Frenel et al., 2009; Ushio und Kochi, 1996; Karnofsky und Burchenal, 1948). Ein KPS von 60-70 wird häufig als Grenze für die Teilnahme an Behandlungsstudien festgesetzt. Ein Karnofsky-Performance-Score von  $\geq 70$  ist weithin signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert (Filippini et al., 2007; Stark et al., 2005; Olson et al., 2009; Lutterbach et al., 2002). In der von uns durchgeführten univariaten Analyse korrelierten der prä- und der postoperative KPS hochsignifikant mit dem Patientenüberleben. In der multivariaten Analyse ließ sich diese Beobachtung allerdings nur für den präoperativen KPS nachweisen. Für den postoperativen KPS stellte sich hier kein signifikanter Überlebensvorteil. Bei Verwendung des Cox Regressionsmodells kann von einer hohen Beeinflussung des postoperativen durch den präoperativen KPS ausgegangen werden. Damit ist die Annahme gerechtfertigt, dass auch der postoperative KPS hochsignifikant mit dem Überleben assoziiert ist. Dieser Effekt bildet sich technisch bedingt aber in der Auswertung nicht ab.

In Ergänzung zum KPS testeten wir verschiedene umschriebene neurologische Defizite bezüglich ihres prognostischen Wertes. Dabei zeigten die Patienten mit den folgenden fokalen Defiziten ein signifikant verkürztes Überleben: Hemiparese, Hirnnerven-Störungen, Aphasie, neuropsychologische Störungen und Gangstörungen. Im Gegensatz dazu erwiesen sich Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen als Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes sowie Krampfanfälle als positiver prognostischer Parameter. Diese Ergebnisse konnten im Rahmen der multivariaten Analyse nicht bei allen Parametern bestätigt werden. Lediglich die Hirnnervenstörungen waren mit einem verkürzten Überleben assoziiert. Fokal neurologische Defizite sind zumeist bedingt durch die Zerstörung oder Bedrängung eloquenter Hirnregionen (Lacroix et



al., 2001). Sie führen zu einer Verschlechterung der Performance des Patienten. Perioperativ ist nur mit einer geringen Rückbildungsfähigkeit zu rechnen. Ein negativer Einfluss auf das Überleben ist hier nachvollziehbar.

Demgegenüber führten Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes und Krampfanfälle zu einer frühen Diagnose des Tumors. Zu diesem Zeitpunkt waren bei den Betroffenen noch keine neurologischen Defizite aufgetreten. Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes werden mit der Operation beseitigt. Krampfanfälle sistieren nach der Operation häufig oder können suffizient behandelt werden. Auch hier ist nachvollziehbar, dass durch die frühe Diagnose ein verlängertes Überleben ermöglicht wird.

Das primäre Glioblastom ist mit mehr als 90% der Fälle wesentlich häufiger als das sekundäre zu finden (Kleihues, 2007; Louis et al., 2007; Kleihues und Cavenee, 2000). Es ist nach wie vor fraglich, ob die Prognose bei Patienten mit primärem Glioblastom unterschiedlich ist zu derjenigen bei Patienten mit sekundärer Tumorgenese. Nach Kleihues (2007) scheinen Patienten mit einem sekundärem Glioblastom eine bessere Prognose zu haben, die jedoch wohl weitgehend darauf beruht, dass es sich um jüngere Patienten (Durchschnittsalter 45 Jahre) handelt.

In der univariaten Analyse sahen wir eine signifikant bessere Prognose bei Patienten mit sekundärem Glioblastom ( $p=0,024$ ). Aus der multivariaten Analyse ließ sich eine solche Assoziation aber nicht herleiten. Ein möglicher Erklärungsansatz für die bessere Prognose bei sekundären Glioblastomen beruht darauf, dass es sich bei den sekundären Glioblastomen um überwiegend jüngere Patienten handelt, deren bessere Gesamtkonstitution einen entscheidenden Ausgangspunkt für die unterschiedlichen Therapieansätze darstellt (Ohgaki et al., 2004). In jedem Fall kann die Genese des Glioblastoms damit nicht als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden.

Der Befall eines Hirnlappens im Vergleich zum Befall mehrerer Lappen zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens. In einer Serie mit 676 Patienten (594 Patienten unterzogen sich einer Resektion, 82 Patienten erhielten eine Biopsie) beschrieben Filippini et al. (2007) jedoch einen prognostischen Einfluss des Befalls mehrerer Hirnlappen in der uni- und multivariaten Analyse. Diese Beobachtung lässt sich zum Teil durch die Auswahl der

Patienten erklären (Filipini et al., 2007). Weitere, entsprechende Untersuchungen finden sich nicht in der Literatur.

Lutterbach et al. (2002) definierten die zentrale Tumorlokalisation als Infiltration des Spleniums, der Basalganglien, des Thalamus oder des Mittelhirns und verglichen sie mit der oberflächlichen Tumorlokalisation. In der multivariaten Analyse war die tiefe Lokalisation mit einem verkürzten Überleben assoziiert (Lutterbach et al., 2002). Diese Assoziation scheint offensichtlich, da tief gelegene Läsionen in den meisten Fällen nicht ohne neurologische Ausfälle zu reseziieren sind und daher meist stereotaktisch gesichert und dann durch Strahlentherapie behandelt werden. Eine Einteilung nach tiefen/oberflächlichen Tumoren wurde in unserer Studie nicht vorgenommen.

Die Inzidenz multipler einzelner Tumore liegt beim Glioblastom zwischen 2,4% und 7,5% (Kleihues und Cavenee, 2000). In unserer Studie haben wir Glioblastome, die aus zwei separaten Herden bestehen mit Glioblastomen verglichen, die aus einem einzelnen Herd bestehen. Hierbei zeigte sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation zum Überleben der Patienten ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,004$ ). Bei dem Nachweis eines einzelnen Tumorherdes war die Prognose besser. Dieses Ergebnis findet Übereinstimmung in der Literatur (Krex et al., 2003). Nach Krex et al. (2003) besteht bei den multifokalen Gliomen eine erschwerte Diagnosestellung durch die schlechte Erkennungsrate. So kommt es leicht zur Verwechslung mit Metastasen. Zur Diagnosesicherung ist hier die Feinnadelpunktion empfohlen (Sousa et al., 2002; Kulczycki et al., 1994; Krex et al., 2003).

Das Ziel der Operation ist zum einen die Gewinnung einer definitiven Histologie, zum anderen die möglichst vollständige Resektion der Tumorlast (Nabavi et al., 2002; Papanastassiou und Kaye, 2000; Youmans, 1996). Es konnte gezeigt werden, dass die Tumorresektion gegenüber der Biopsie zu einem verlängerten Patientenüberleben führt (Olson et al., 2009; Filippini et al., 2007). Basierend auf den Ergebnissen der 5-Aminolävulinsäure-Studie konnten Stummer et al. zeigen, dass das Überleben nach makroskopisch kompletter Entfernung des Tumors verlängert ist (Stummer et al., 2008). Lacroix et al. (2001) zeigten unter Verwendung von MRT-Daten, dass eine Tumorreduktion von mehr als 98% mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Es

mehren sich also die Hinweise, dass die makroskopisch vollständige Entfernung des GBM ein unabhängiger prognostischer Indikator sein könnte. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv war die komplette Tumorentfernung, ebenso wie die Subtotalresektion, signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert ( $p < 0,0001$ , multivariate Analyse). Total- und Subtotalresektion sind zwei Parameter, die eng miteinander korrelieren. Unter Verwendung der COX-Regressionsmethode können die Total- und Subtotalresektion statistisch nicht differenziert werden. Einstimmig wird in der Literatur die Totalresektion eines Glioblastoma multiforme empfohlen, um das Auftreten eines Tumorrezidivs möglichst lange hinaus zu zögern. Nach Keles et al. konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Intervall, der klinische Zustand als auch die Überlebenszeit mit dem Ausmaß des postoperativen residuellen Tumolvolumens korrelieren (Keles et al., 1999). Die Indikationsstellung zur OP und die mögliche Radikalität der Resektion sind vorwiegend von der Tumorlokalisation abhängig (Jeremic et al., 1994). Zentrale Tumore können aufgrund der Gefahr erheblicher postoperativer, neurologischer Defizite seltener reseziert werden (Weller et al., 2009). In solchen Fällen wird die Subtotalresektion empfohlen. Aus unseren Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die makroskopisch vollständige Resektion angestrebt werden sollte, sofern keine neuen neurologischen Defizite (und damit eine Reduktion des KPS) zu befürchten sind. Ansonsten ist die Subtotalresektion anzustreben, da auch sie mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert ist.

Tumore, die eng an das Ventrikelsystem grenzen, wurden zudem wegen der Gefahr der Ventrikelecklage und der Tumorzellverschleppung seltener operiert (Vertosick und Selker, 1990). Erstaunlicherweise werden Totalresektionen häufiger bei älteren Patienten durchgeführt (Filipini et al., 2007; Lacroix et al., 2001; Stark et al. 2007). Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Tumore ein eher umschriebenes Wachstum zeigen und damit leichter komplett zu entfernen sind (Stark et al., 2007).

In der Therapie eines Glioblastoma multiforme ist die Rolle der Radiotherapie unumstritten (Stuschke und Thames, 1997). In der von uns untersuchten Patientengruppe erwies sich die Radiatio mit einer Gesamtdosis von 54 Gy erwartungsgemäß als hochsignifikanter prognostischer Faktor ( $p < 0,0001$ , multivariate Analyse).

Gleiches ließ sich für die Chemotherapie feststellen. In den letzten 17 Jahren hat sich die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung von Glioblastom-Patienten

beträchtlich verändert. In der durchgeführten Studie wurden die Patienten zunächst mit ACNU/Alexan, Cisplatin/Tamoxifen, dann mit Temozolomid-Monotherapie bei Rezidiven und schließlich mit Temozolomid nach dem EORTC-Schema behandelt. Dabei zeigte sich, dass die Patienten, die eine der Chemotherapien erhielten ein hochsignifikant längeres Überleben aufzeigten ( $p < 0,0001$  in der multivariaten Analyse), als Patienten, die keine Chemotherapie erhielten. Dieser Effekt ist natürlich zumindest auch auf die Patientenselektion nach KPS zu erklären.

Patienten, die eine kombinierte Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, wiesen ebenfalls eine bessere Überlebensprognose auf ( $p = 0,032$ , multivariate Analyse). Hier zeigt sich bereits bei der geringeren Anzahl der im untersuchten Kollektiv nach dem EORTC-Schema behandelten Patienten ein deutlicher Überlebensvorteil.

Als limitierender Faktor der Strahlentherapie ist die Toleranzgrenze des Gehirns anzusehen (Groß et al., 2000). Gleiches gilt für die Chemotherapie, die in ihrer Therapiestärke und Dauer bezogen auf die Blutbildveränderungen, nicht beliebig lange zur Eindämmung des Tumorwachstums angewandt werden kann. Eine besondere Herausforderung bilden dabei die älteren Glioblastom-Patienten, die häufig eine schlechtere Gesamtkonstitution aufweisen als jüngere Patienten. Keime-Guibert et al. (2007) zeigten in ihrer Studie, dass die Radiotherapie das Überleben der älteren Glioblastom-Patienten mäßig verlängert, ohne deren Lebensqualität und kognitive Fähigkeiten zusätzlich zu beeinträchtigen. In dieser Studie wurden 85 Patienten ( $\geq 70$  Jahre) mit histologisch gesichertem Glioblastom und einem Karnofsky-Index  $\geq 70$  untersucht (Keime-Guibert et al., 2007). Daher ist die Auswahl der Patienten für die einzelnen Therapieoptionen basierend auf dem KPS-Index sicherlich nützlich.

Die Indikation für eine erneute Operation bei Glioblastom-Rezidiv wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert (Filippini et al., 2007). Die Rezidiv-Operation kann mit einem verlängerten Überleben assoziiert sein, wenn die Patienten-Performance nach dem KPS-Index mindestens 60 beträgt (Young et al., 1981; Dirks et al., 1993; Harsh et al., 1987). Filippini et al. fanden keinen signifikanten prognostischen Einfluss einer Re-Operation bei Patienten, die 9 Monate oder später nach der ersten Operation untersucht wurden (Filippini et al., 2007). In der von uns untersuchten Patientengruppe zeigte sich eine signifikant positive Wirkung auf ein verlängertes Überleben bei Re-Craniotomie nur in der univariaten ( $p < 0,0001$ ) nicht jedoch in der multivariaten

Analyse. Nach der gegenwärtigen Einschätzung der insgesamt unzureichenden Datenlage sollte eine erneute Operation bei Patienten erwogen werden, die einen KPS von mindestens 60 sowie einen operablen Rezidivtumor aufweisen. Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass bei bildmorphologischem Verdacht auf ein Rezidiv differentialdiagnostisch immer an eine Strahlennekrose zu denken ist. Eine weitere Differenzierung nach der MRT mit Kontrastmittel ist die MR-Spektroskopie. Im Zweifelsfall kann eine stereotaktische Biopsie Sicherheit verschaffen. In einigen Fällen wird zur endgültigen Klärung die offene Re-Operation notwendig sein.

Das Auftreten von Glioblastom-Metastasen außerhalb des Zentral-Nerven-Systems ist eine Rarität. Es gibt Fallberichte, in denen Patienten mit einem Glioblastom Metastasen im Bereich der Knochen, der Lunge, der Lymphknoten, des Herzens oder des subcutanen Gewebes entwickelten (Hata et al., 2001; Hübner et al., 2001). Spinale Abtropf-Metastasen sind deutlich häufiger und das Resultat der Tumorstreuung über den Liquor (Stark et al., 2005; Hübner et al., 2001; Buhl et al., 1998). Ihre Inzidenz vor der „Temozolomid-Ära“ wird auf 1% aller Glioblastom-Patienten beziffert. Mit Beginn der Temozolomid Monotherapie bei Rezidiven sind spinale Abtropfmetastasen seltener geworden. Wir haben in unserem Kollektiv keine spinalen Metastasen mehr beobachtet, seit Temozolomid angewendet wurde. Die betroffenen Patienten werden mit Rückenschmerzen und radikulären Ausfällen symptomatisch. Das Auftreten von Metastasen ist mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung verbunden.

Die Diagnose eines Glioblastoms ist mit einer Reduktion des medianen Überlebens auf maximal 14-15 Monate verbunden. Damit ist die durchschnittliche Lebenserwartung eines Glioblastom-Patienten deutlich niedriger als die von Patienten mit anderen Malignomen. Diese Tatsache erklärt, warum Glioblastom-Patienten ganz überwiegend an dem Glioblastom versterben (Stark et al., 2005). Zweittumore spielen eine untergeordnete Rolle bei den Sterbegründen. Der Vollständigkeit halber sei hier das mögliche Vorliegen eines familiären Krebsyndroms (z.B. Li-Fraumeni-Syndrom) zu nennen, in dessen Rahmen ein Glioblastom auftreten kann. Diese Patienten sind durch das Auftreten mehrerer Malignome bereits in jungen Lebensjahren gekennzeichnet (Hisada et al., 1998)

In der von uns durchgeführten Studie zeichneten sich die Langzeitüberlebenden durch die folgenden Charakteristika aus: (1) ein jüngeres Alter, (2) ein vermehrtes Vorliegen sekundärer Glioblastome, (3) ein gehäufter Befall nur eines Lappens, (4) ein höherer medianer KPS, (5) ein höherer Anteil an Totalresektionen und (6) eine vermehrte Durchführung von Rezidiv-Operationen. Diese Charakteristika sprechen für eine bessere Prognose, da sie dem Patienten bessere Ausgangsvoraussetzungen bzw. ein Maximum an operativer Therapie bieten, wodurch sich ein verlängertes Überleben erklären lässt. Sie spiegeln sich aber nur teilweise in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs und nur unzureichend in der multivariaten Analyse wieder. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Literatur (Salvati et al., 1998; Yoshida et al., 1994; Hall et al., 2000).

### **Schlussfolgerung:**

Auf den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie an 492 erwachsenen Patienten mit einem Glioblastom (WHO IV) basierend, lassen sich folgende Ableitungen treffen:

- Die allgemein anerkannten unabhängigen Prognoseindikatoren Patientenalter und -performance konnten auch in dieser Studie nachgewiesen werden.
- Zudem war der Nachweis mehrerer Tumorherde versus eines Tumorherdes hochsignifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert und kann damit als weiterer unabhängiger prognostischer Indikator angenommen werden.
- Die Total- und auch die Total- oder Subtotalresektion sind weitere unabhängige prognostische Indikatoren. Das Ziel der operativen Therapie sollte die möglichst vollständige Entfernung der Tumormasse sein, sofern sich der neurologische Status und damit der KPS damit nicht verschlechtert.
- Radiotherapie und Chemotherapie sind unverzichtbare Bestandteile des Behandlungskonzeptes bei Glioblastom-Patienten. Die kombinierte Chemo-/Strahlentherapie mit Temozolomid scheint bei noch geringer Anzahl der behandelten Patienten signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein.

- Zusätzlich zur Performance war die Feststellung einer Hirnnerven-Störung in der uni- und multivariaten Analyse signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Symptome Aphasie, Hemiparese, Gangstörungen und Neuropsychologische Veränderungen zeigten lediglich in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben.
- Die Re-Operation bei Rezidiv war in der univariaten Analyse hochsignifikant mit einem verlängerten Überleben assoziiert, in der multivariaten Analyse zeigte sie sich jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Indikator.
- Die Tumorlokalisation und die Tumorgenese scheinen ebenfalls eine Rolle bei der Prognoseerhebung zu spielen. In der multivariaten Analyse zeigt sich jedoch keine signifikante Korrelation.
- Langzeitüberlebende sind selten (4,6% unserer Patienten) und grenzen sich vom gesamten Patientenkollektiv durch folgende Charakteristika ab: jüngeres Alter, vermehrtes Vorkommen einer sekundären Genese, gehäufter Befall nur eines Lappens, höherer KPS, höherer Anteil an Totalresektionen und vermehrte Durchführung von Rezidiv-Operationen.

## 5. Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Erwachsenen. Die Inzidenz liegt bei 2 bis 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr.

Ziel dieser Studie war es, ein großes Kollektiv von Glioblastompatienten bezüglich klinischer Charakteristika und prognostischer Faktoren zu untersuchen und die klinischen Eigenschaften von Langzeitüberlebenden herauszuarbeiten.

In dieser Studie wurden die Daten von 492 Patienten ausgewertet, die zwischen Juni 1990 und Dezember 2007 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel erstmals an einem Glioblastom operiert wurden. Die statistische Analyse umfasste neben der uni- auch eine multivariate Analyse mittels Cox-Regressions-Modell und Chi-Quadrat-Test.

Die wichtigsten Prognosefaktoren beim Vorliegen eines Glioblastoma multiforme sind das Patientenalter und die Performance, dokumentiert als Karnofsky-Performance-Score (KPS). Diese Parameter wurden auch in unserer Studie bestätigt.

Zudem fanden wir in der multivariaten Analyse weitere Parameter, die mit dem Überleben der Patienten korrelierten:

- Multifokale Tumore
- Hirnnerven-Störungen
- Makroskopisch vollständige Tumorresektion und/oder Subtotalresektion
- Radiatio
- kombinierte Radio- und Chemotherapie mit Temozolomid nach dem „Stupp-Schema“
- Chemotherapie

Ausschließlich in der univariaten Analyse waren die folgenden Parameter signifikant mit dem Überleben assoziiert:

- primäre Tumorgenese
- Hemiparese
- Aphasie



- Neuropsychologische Störungen
- Gangstörungen
- Krampfanfälle
- Kopfschmerzen / Übelkeit / Erbrechen
- Inzidenteller Tumornachweis
- Zweittumor in der Anamnese

Die Langzeitüberlebenden unterscheiden sich vom Gesamtkollektiv durch die folgenden Charakteristika: (1) ein jüngeres Alter, (2) ein vermehrtes Vorkommen sekundärer Tumore, (3) ein gehäufter Befall nur eines Hirnlappens, (4) eine bessere Performance, (5) ein höherer Anteil an Totalresektionen und (6) eine vermehrte Durchführung von Rezidiv-Operationen.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) **Adamson, C., Kanu, O. O., Mehta Al., Di ,C., Lin, N., Mattox, A. K., Bigner, D. D.** (2009): Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert opin Investig drugs* ,18 (8), 1061-1083
- (2) **Batzdorf, U., Malamud, N.** (1963): The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg*, 20, 122-136
- (3) **Buhl, R., Barth, H., Hugo, H. H., Hutzelmann, A., Mehdorn, H. M.** (1998): Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)*, 140 (10), 1001-1005
- (4) **Burger, P. C., Green, S. B.** (1987): Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*, 59 (9), 1617-1625
- (5) **Christensen, E.** (1987): Multivariate survival analysis using cox`s regression model. *Hepatology*, 7, 1346-1358
- (6) **Davis, F. G., Freels, S., Grutsch, J., Barlas, S., Brem, S.** (1998): Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology and end results data. *J Neurosurg*, 88 (1), 1-10
- (7) **Dirks, P., Bernstein, M., Muller, P. J., Tucker, W. S.** (1993): The value of reoperation for recurrent glioblastoma. *Can J Surg*, 36 (3), 271-275
- (8) **Filippini, G., Falcone, C., Boiardi, A., Broggi, G., Bruzzone, M. G., Caldiroli, D., Farina, R., Farinotti, M., Fariselli, L., Finocchiaro, G., Giombini, S., Pollo, B., Savoiaro, M., Solero, C. L., Valsecchi, M. G.** (2007): Prognostic factors for survival in 676 cosecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro oncol.*, 10, 79-87
- (9) **Frenel, J. S., Botti, M., Loussouarn, D., Campone, M.** (2009): Prognostic and predictive factors for gliomas in adults. *Bull cancer*, 96 (4), 357-367
- (10) **Groß, M. W., Klauß, H., Engenhart-Cabillic, R.** (2000): Strahlentherapeutisches Management von Hirnmetastasen. *Der Onkologe*, 6, 948-958
- (11) **Hall, W. A., Djallilian, H. R., Nussbaum, E. S., Cho, K. H.** (2000): Long-term survival with metastastic cancer to the brain. *Med. Oncol.*, 17 (4), 279-286
- (12) **Harsh, G. R. 4<sup>th</sup>, Levin, V. A., Gutin, P. H., Saeger, M., Silver, P., Wilson, C. B.** (1987): Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery*, 21 (5), 615-621
- (13) **Hartmann, M., Sator, K.** (2000): Neuroradiologische Diagnostik von Hirnmetastasen. *Der Onkologe*, 6/10, 930-938
- (14) **Hata, N., Katsuta, T., Inoue, T., Arikawa, K., Yano, T., Takeshita, M., Iwaki, T.** (2001): Extracranial metastases of glioblastoma to the lung and heart with a histological resemblance to small cell carcinoma of the lung: an autopsy case. *No Shinkei Geka*, 29 (5), 433-438

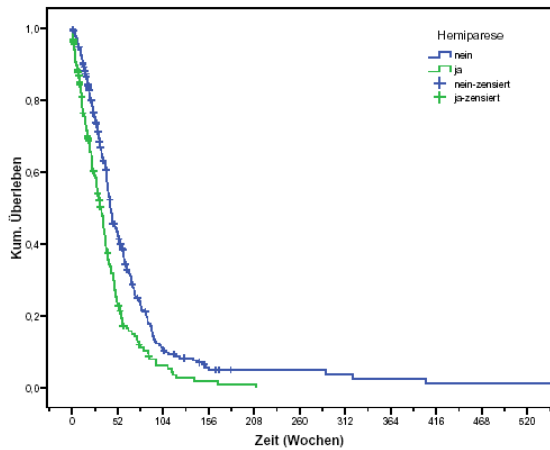
- (15) **Heuser, K.** (1990): Chemotherapy in malignant gliomas. *Neurochirurgia*, 33 Suppl.1, 20-22
- (16) **Hisada, M., Garber, J. E., Fung, C. Y., Fraumeni, J. F. Jr., Li F. P.** (1998): Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 90 (8), 606-611
- (17) **Hübner, F., Braun, V., Richter, H. P.** (2001): Case reports of symptomatic metastases in four patients with primary intracranial gliomas. *Acta Neurochir.*, 143, 25-29
- (18) **Jeremic, B., Grujicic, D., Antunovic, V., Djuric, L., Stojanovic, M., Shibamoto, Y.** (1994): Influence of extent of surgery and tumor location on treatment outcome at patients with glioblastoma multiforme treated with combined modality approach. *J Neurooncol*, 21 (2), 177-185
- (19) **Kallio, M.** (1990): Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. *Acta Neurol Scand.*, 81 (6), 541-549
- (20) **Karnofsky, D. A., Burchenal, J. H.** (1948): The clinical revolution of chemotherapy agents. *Maclead CM*, Columbia Press, New York, 191-205
- (21) **Katz, M. H.** (2003): Multivariate analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med*, 138 (8), 644-650
- (22) **Keime-Guibert, F., Chinot, O., Taillandier, L., Cartalat-Carel, S., Frenay, M., Kantor, G., Guillamo, J. S., Jadaud, E., Colin, P., Bondiau, P. Y., Menei, P., Loiseau, H., Bernier, V., Honnorat, J., Barrie, M., Mokhtari, K., Mazon, J. J., Bissery, A., Delattre, J. Y.** (2007): Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Eng J Med*, 356 (15), 1527-1535
- (23) **Keles, G. E., Anderson, B., Berger, M. S.** (1999): The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol.*, 52 (4), 371-379
- (24) **Kleihues, P.** (2007): Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome. *Onkologie*, 5, 5-9
- (25) **Kleihues, P., Cavenee, W. K.** (2000): Pathology and genetics of tumours of their nervous system. *LARC Press*, Lyon
- (26) **Kleihues, P., Ohgaki, H.** (1999): Primary and secondary Glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *NeuroOncology*, 1 (1), 44-51
- (27) **Krex, D., Mohr, B., Appelt, H., Schackert, H. K., Schackert, G.** (2003): Genetic analysis of a multifocal glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 53 (6), 1377-1384
- (28) **Kulczycki, J., Daszkiewicz, P., Jankowska, E., Kluge, P., Malenta, G** (1994): Multifocal central nervous system glioma – a case history, *Folia Neuropathol*, 32(4), 241-243
- (29) **Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F. F., McCutcheon, I. E., Hassenbusch, S. J., Holland, E., Hess,**

- K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R.** (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg*, 95 (2), 190-198
- (30) **Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P.** (2007): The 2007 WHO-classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114 (2), 97-109
- (31) **Lutterbach, J., Bartelt, S., Momm, F., Becker, G., Frommhold, H., Ostertag, C.** (2005): Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases. *Cancer*, 103 (6), 1234-1244
- (32) **Lutterbach, J., Sauerbrei, W., Guttenberger, R.** (2002): Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther. Onkol.*, 179, 8-15
- (33) **Mehdorn, H. M., Stark, A.** (2004): Maligne Gliome – operative Therapie. *Der Onkologe*, 10, 19-22
- (34) **Nabavi, A., Blömer, U., Mehdorn, H. M.** (2002): Clinical aspects of gliomas. *Medical Laser Application*, 17, 91-104
- (35) **Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., DiPatre, P. L., Burkhard, C., Schüler, D., Probst-Hensch, N. M., Maiorka, P. C., Baeza, N., Pisani, P., Yonekawa, Y., Yasargil, M. G., Lütolf, U. M., Kleihues, P.** (2004): Genetic pathways to glioblastoma: a population based study. *Cancer Res*, 64 (19), 6892-6899
- (36) **Ojemann, G. A.** (1993): Functional mapping of cortical language areas in adult, intraoperative approaches. *Adv Neurol.*, 63, 155-163
- (37) **Olson, J. J., Fadul, C. E., Brat, D. J., Mukundan, S., Ryken, T. C.** (2009): Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines, development, value and application. *J Neurooncol.*, May, 93 (1), 1-23
- (38) **Papanastassiou, O., Kaye, A. H.** (2000): Recurrent glioma in: Kaye, A. H. and Black, P. M., *Operative Neurosurgery*, Churchill, Livingston, Edinburgh, 361-370
- (39) **Pathopic** (2010): <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=006503> (Download am 12.03.2010)
- (40) **Salminen, E., Nuutinen, J. M., Huhtala, S.** (1996): Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer*, 32 A (11), 1918-1923
- (41) **Salvati, M., Caroli, E., Orlando, E. R., Frati, A., Artizzu, S., Ferrante, L.** (2003): Multicentric glioma: our experience in 25 patients and critical review of the literature. *Neurosurg Rev.*, 26 (4), 275-279
- (42) **Salvati, M., Cervoni, L., Celli, P.** (1998): Long-term survival in a patient with supratentorial glioblastoma: clinical considerations. *Ital J Neurol Sci.*, 19 (4), 221-224

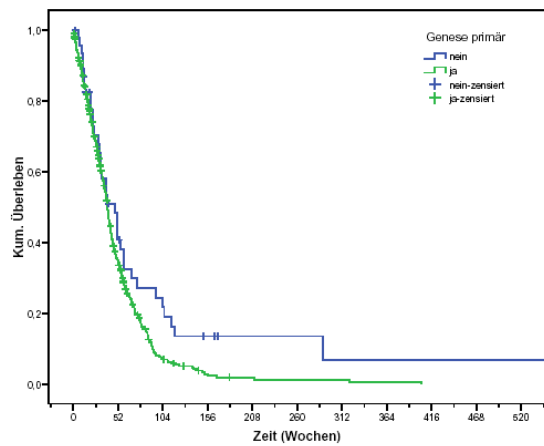
- (43) **Schellinger, P. D., Meinck, H. M., Thron, A.** (1999): Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncology*, 44 (3), 275-281
- (44) **Scherer, H. J.** (1949): Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer*, 40, 159-198
- (45) **Schmid, D. U., Honegger, H. P., Pescia, R.** (2002): Chirurgie der Hirnmetastasen. *Schweiz Med Forum*, 50, 1187-1194
- (46) **Scott, J. N., Rewcastle, N. B., Brasher, P. M., Fulton, D., Hagen, N. A., MacKinnon, J. A., Sutherland, G., Cairncross, J. G., Forsyth, P.** (1998): Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population based study. *Can J Neurol*, 25 (3), 197-201
- (47) **Scott, J. N., Rewcastle, N. B., Brasher, P. M., Fulton, D., MacKinnon, J. A., Hamilton, M., Cairncross, J. G., Forsyth, P.** (1999): Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol.*, 46, 183-188
- (48) **Sousa, G., Rocha, A., Alfaiate, T., Carvalho, T., Veiga e Moura, A., Ferreira, M. R.** (2002): Glioblastoma multiforme with multifocal presentation. *Acta Med Port.*, 15 (4), 321-324
- (49) **Stark, A. M., Hedderich, J., Held-Feindt, J., Mehdorn, H. M.** (2007): Glioblastoma – the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev.*, 30 (1), 56-62
- (50) **Stark, A. M., Nabavi, A., Mehdorn, H. M., Blömer, U.** (2005): Glioblastoma multiforme – report of 267 cases treated at a single institution. *Surgical Neurology* 63 (2), 162-169
- (51) **Stummer, W., Pichelmeier, U., Minel, T.** (2005): Fluorescence – guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma. *Lancet oncology*, 7, 392-401
- (52) **Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Opperl, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T.** (2008): ALA Gliome study group: extent of resection and survival in glioblastoma multiforme - identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62 (3), 564-576
- (53) **Stupp, R., Weber, D. C.** (2005): The role of radio- and chemotherapie in glioblastoma. *Onkologie*, 28 (6-7), 315-317
- (54) **Stuschke, M., Thames, H. D.** (1997): Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 37 (2), 259-267
- (55) **Trouillas, P., Menaud, G., De The, G., Aimard, G., Devic, M.** (1975): Epidemiological study of primary tumors of the neuraxis in the Rhone-Alps region- quantitative data on the etiology and geographical distribution of 1670 tumors. *Rev Neurol*, 131 (10), 691-708

- (56) **Ushio, Y., Kochi, M.** (1996): Prognostic factors in malignant gliomas. *Gan To Kagaku Ryoho*, 23 (5), 643-648
- (57) **Vertosick, F. T. Jr., Selker, R. G.** (1990): Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme - a clinical series. *Neurosurgery*, 27(4), 516-521
- (58) **Weller, M., Bähr, O., Herrlinger, U., Steinbach, J. P.** (2009): Very late relapses in glioblastoma long-term survivors. *J Neurol.* 256 (10), 1756-1758
- (59) **Westphal, M., Hilt, D. C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P. C., Whittle, I. R., Jääskeläinen, J., Ram, Z.** (2003): A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, 5, 79-88
- (60) **Yoshida, J., Kajita, Y., Wakabayashi, T., Sugita, K.** (1994): Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir*, 127 (1-2), 55-59
- (61) **Youmans, J. R.** (1996): *Neurological surgery* 4th, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- (62) **Young, B., Oldfield, E. H., Markesbery, W. R., Haack, D., Tibbs, P. A., McCombs, P., Chin, H. W., Maruyama, Y., Meacham, W. F.** (1981): Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg*, 55 (6), 917-922

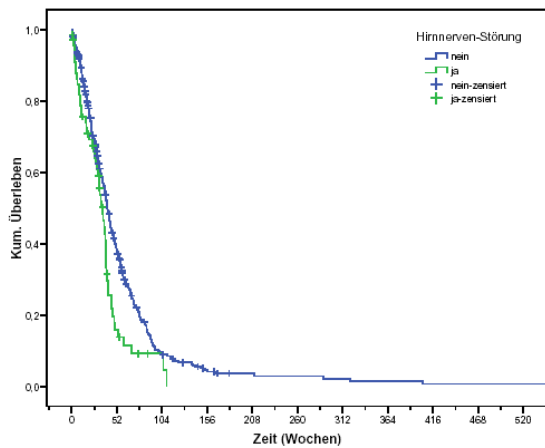
## Anhang 1: Kaplan-Meier-Kurven mit Darstellung der Überlebensdauer in Abhängigkeit verschiedener Parameter



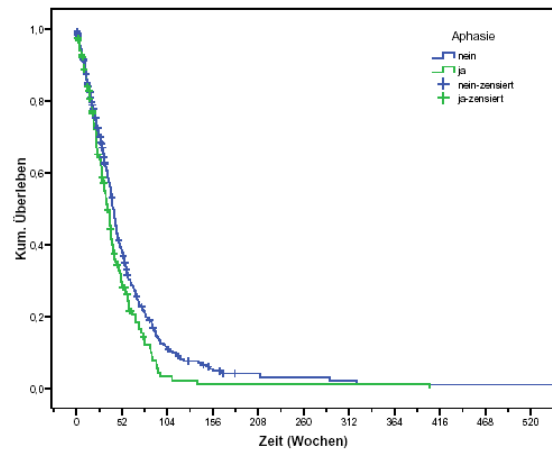
(A)



(B)



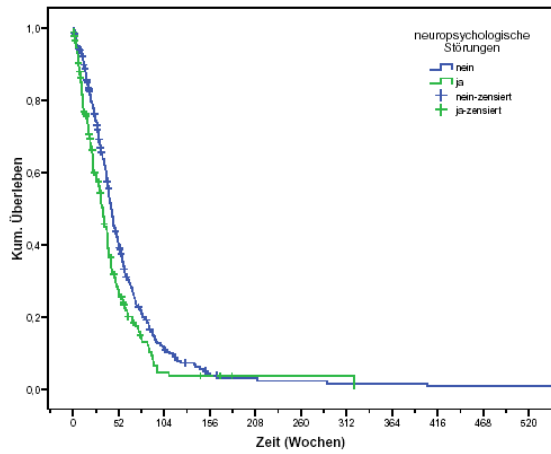
(C)



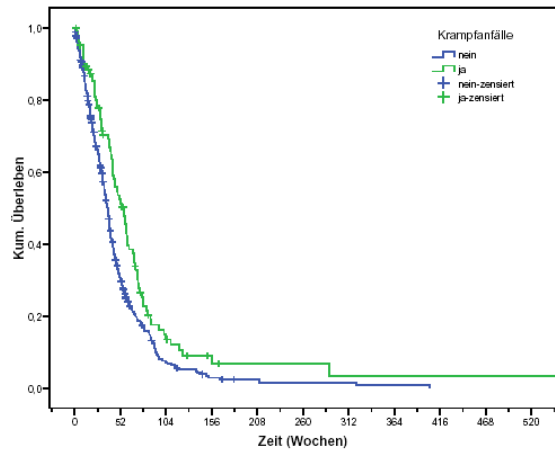
(D)

Legende: KPS=Karnofsky-Performance-Score; kum.=kumuliert

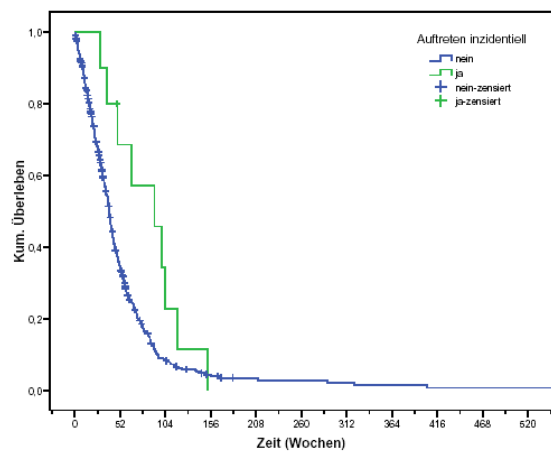
- (A) Hemiparese: ja vs. nein
- (B) Genese primär: ja vs. nein
- (C) Hirnnervenstörung: ja vs. nein
- (D) Aphasie: ja vs. nein



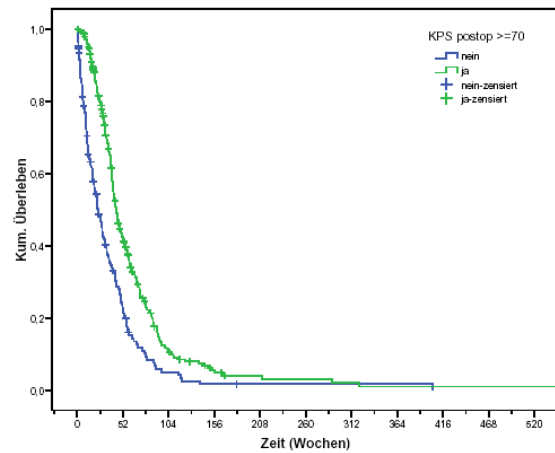
(E)



(F)



(G)

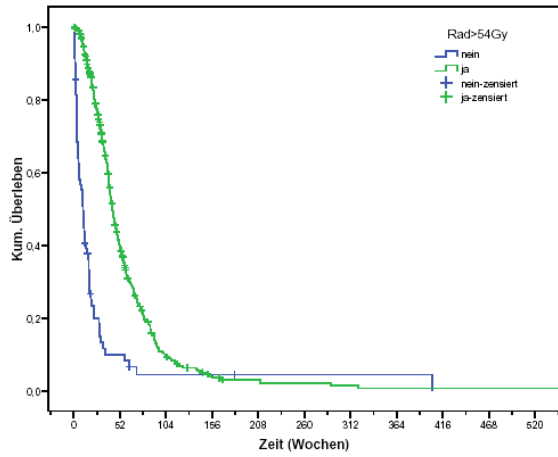


(H)

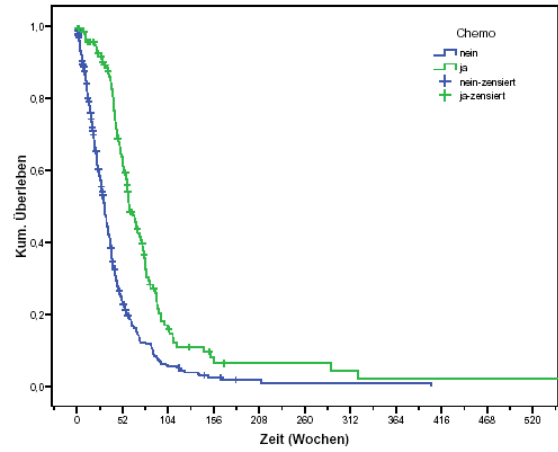
Legende: KPS=Karnofsky-Performance-Score; kum.=kumuliert

- (E) neuropsychologische Störungen: ja vs. nein
- (F) Krampfanfälle: ja vs. nein
- (G) Auftreten inzidentell: <70 vs. >=70
- (H) KPS postop >=70: ja vs. nein

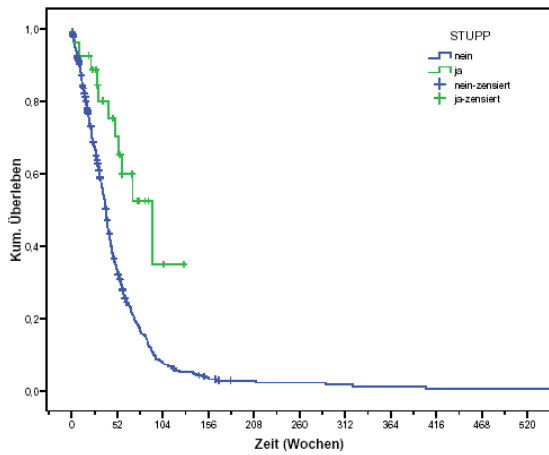




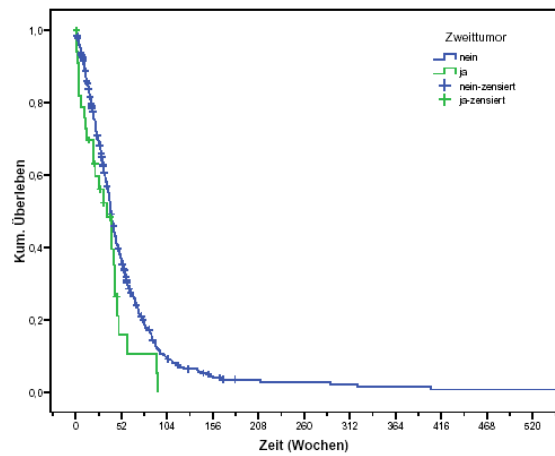
(I)



(K)



(L)



(M)

Legende: KPS=Karnofsky-Performance-Score; kum.=kumuliert

- (I) Radiatio >54Gy: ja vs. nein
- (K) Chemo: ja vs. nein
- (L) Stupp: <70 vs. >=70
- (M) Zweitumor: ja vs. nein

## **Anhang 2: Datentabelle der Studie (anonymisiert)**

## **Danksagung**

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. H. Mehdorn danken für die Möglichkeit, an der Klinik für Neurochirurgie wissenschaftlich arbeiten zu können sowie für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Andreas M. Stark für die großartige und unermüdliche Betreuung während der gesamten Arbeit. Durch ihn wurde das Thema für die Dissertation ausgewählt und durch seine fachliche und wissenschaftliche Kompetenz maßgeblich unterstützt. Er war mir eine große Hilfe, seine wertvollen Anregungen und Ratschläge habe ich immer sehr geschätzt.

Bei Herrn Diplom-Informatiker J. Hedderich vom Institut für medizinische Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Auswertung und der Besprechung statistischer Fragen bedanken.

Mein ganz großer Dank gilt meinem Ehemann Jörg van de Bergh, der mich immer wieder ermutigt hat, diese Arbeit zum Abschluss zu bringen und mir mit vielen konstruktiven Ideen zur Seite stand. Ich bin sehr dankbar dafür.

Ich möchte mich auch bei meinen Schwiegereltern Ursel und Harald van de Bergh bedanken, die mir die zeitlichen Freiräume verschafft haben, die Arbeit in diesem Umfang fertigzustellen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Julia Gabriele van de Bergh, geb. Wampola

Geburtsdatum: 04. Oktober 1974

Geburtsort: Göttingen

Nationalität: Deutsch

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

### Ausbildung

bis Juni 1995 Friedrich-Schiller-Gymnasium in Preetz  
Abschluss: Abitur

Februar 1997 bis März 2000 Ausbildung zur medizinisch-technischen Laboratoriumsassistentin  
Abschluss: medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin

Oktober 2000 bis September 2002 Vorklinischer Teil des Humanmedizinischen Studiums an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Ablegen des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 10.09.2002 -

Oktober 2002 bis Dezember 2007 Klinischer Teil des Humanmedizinischen Studiums an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Ablegen des schriftlichen Teils des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 17.10.2007  
Ablegen des mündlich-praktischen Teils des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 11.12.2007

Seit Februar 2008 Dissertation an der Neurochirurgischen Klinik der Universität zu Kiel,  
Thema: Glioblastoma multiforme - klinische Charakteristika und Prognosefaktoren bei 492 Patienten

### Berufserfahrung

Juni 2000 bis September 2000 medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

August 2005 bis Juli 2006 Praktisches Jahr in den Fachbereichen  
Innere Medizin (im Städtischen Krankenhaus Kiel)  
Chirurgie (am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel)  
Dermatologie (am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel)

Mai 2008 bis Juli 2008 Assistenzärztin  
Psychosomatische Klinik Bad Segeberg

September 2008 bis März 2009 Assistenzärztin  
Kompassklinik Kiel, Rehabilitationsklinik für Herz- und Gefäßerkrankungen

April 2009 bis April 2010 Assistenzärztin  
Kreis Krankenhaus Rendsburg, Gefäß- und Thoraxchirurgie