

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

***Ergebnisse der postoperativ adjuvanten Radiotherapie
und Radiochemotherapie des Glioblastoma multiforme –
eine Vergleichsanalyse***

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**vorgelegt von
Katharina Gibas**

**aus Celle
Kiel 2016**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig

2. Berichterstatter: PD Dr. med. A. Rohr

Tag der mündlichen Prüfung: 21.2.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.11.2016

gez. Prof. Dr. med. J. Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Historischer Hintergrund	1
1.2. Epidemiologie und Inzidenz	1
1.3. Ätiopathogenese	2
1.4. Pathologie und Histologie	3
1.5. Symptomatik	6
1.6. Diagnostik	7
1.7. Therapie	8
2. Fragestellung	11
3. Methoden	12
3.1. Patienten	12

3.2. Therapiearme.....	12
3.3. Beobachtungszeitraum.....	13
3.4. Datenerhebung	14
3.5. Statistische Analyse	15
4. Ergebnisse.....	16
4.1. Patientengut.....	16
4.2. Prätherapeutischer Allgemeinzustand	17
4.3. Operationsstatus	19
4.4. Tumorlokalisationen	22
4.5. Radiotherapie.....	23
4.6. Zeitpunkt der adjuvanten Therapie	24
4.7. Überleben	25
4.7.1. Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	27
4.7.2. Überleben in Abhängigkeit vom Operations-Status	27
4.7.3. Überleben in Abhängigkeit vom Lebensalter	28
4.7.4. Überleben in Abhängigkeit vom Behandlungsintervall	28
4.8. Toxizität und resultierende Nebenwirkungen	29

4.9. Rezidiv	30
4.10. Lebensqualität.....	30
5. Diskussion	32
5.1. Patientenkollektiv	33
5.2. Einfluss der Radiatio auf das Gesamtüberleben	33
(Li, Wang et al.)5.3. Prognostische Bedeutung des Karnofsky-Index.....	35
5.4. Prognostische Bedeutung des Operationsstatus.....	37
5.5. Prognostische Bedeutung des Lebensalters bei Erkrankung	39
5.6. Prognostische Bedeutung des Behandlungsintervalls.....	42
5.7. Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation	43
5.8. Einfluss der Toxizität der Therapie.....	44
5.9. Lebensqualität und Corticosteroid-Bedarf während der Therapie.....	45
6. Zusammenfassung	47
7. Quellenverzeichnis	49
8. Lebenslauf	58
9. Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
KOF	Körperoberfläche
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
UK-SH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histopathologischer Schnitt eines Glioblastoms nach Haematoxylin-Eosin-Färbung⁸¹

Abbildung 2: Prätherapeutischer Karnofsky-Index Gruppe A (RT: Radiotherapie)

Abbildung 3: Prätherapeutischer Karnofsky-Index Gruppe B (RT: Radiotherapie)

Abbildung 4: Operationsstatus Gruppe A (Biopsie, subtotale oder totale Resektion sowie sonstige Eingriffe)

Abbildung 5: Operationsstatus Gruppe B (Biopsie, subtotale oder totale Resektion sowie sonstige Eingriffe)

Abbildung 6: Kaplan-Meyer-Kurven zur Darstellung des signifikanten Überlebensvorteils errechnet aus den Daten der Gruppe A (hyperfraktionierte Radiatio) und der Gruppe B (Kombination Radio-Chemotherapie)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung einiger neuroepithelialer Tumore nach der WHO-Klassifikation¹⁷ (Louis, Holland et al. 2001)

Tabelle 2: Operative Versorgung der Patienten der Gruppe A

Tabelle 3: Operative Versorgung der Patienten der Gruppe B

Tabelle 4: Zeitintervall von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie der Patienten in Gruppe A

Tabelle 5: Zeitintervall von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie der Patienten in Gruppe B

1. Einleitung

1.1. Historischer Hintergrund

Bereits bevor Zellen histologisch aufgearbeitet und erforscht werden konnten, beschäftigten sich Wissenschaftler mit der Gewebzusammensetzung und Lokalisation von Hirntumoren. 1836 veröffentlichte Bressler eine erste grobe Klassifikation von Hirntumoren, die er nach den Ursprungsgeweben Fett, Muskel, Knochen, zystischen Geweben und Melanomen unterteilte. Im Verlauf der folgenden Jahre wurde die pathologische und histologische Klassifikation der Tumore durch die Einführung der Zelluntersuchung mittels Mikroskopie durch Virchow genauer, jedoch erst mit dem Beginn der Operationen unter Narkose und sterilen Operationsverfahren konnten die ersten Therapieversuche unternommen werden. Die erste erfolgreiche Hirntumoroperation führte McEwen 1879 durch.¹(Leestma 1980)

Die ersten Radiotherapien bei Glioblastompatienten wurden in Form der Ganzhirnradiatio (WBRT, Whole Brain Radiation Therapy) durchgeführt. Schon früh wurde versucht, die Feldgröße zu verringern, um die Patienten mit höheren Dosen bestrahlen zu können. Doch erst mit Beginn der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung war eine genauere Eingrenzung und bessere Schonung des umliegenden gesunden Hirngewebes möglich. Damit steigerte sich die Verträglichkeit der Radiotherapie.² (Aristizabal and Caldwell 1971)

1.2. Epidemiologie und Inzidenz

Primäre Hirntumore machen 9 % der primären Tumore aus. Das Glioblastoma multiforme macht mit etwa 20 % gemeinsam mit den Astrozytomen die größte Gruppe der

Hirntumore aus. Zugleich gehört es zu den Tumorerkrankungen mit der schlechtesten Prognose.³ (Onoyama, Abe et al. 1976)

Der Tumor tritt am häufigsten im höheren Lebensalter auf. Kinder erkranken nur sehr selten an Glioblastomen oder Astrozytomen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 64 Jahre, mehr als 50 % der Patienten sind über 65 Jahre alt.⁴ (Iwamoto, Cooper et al. 2009)

Männer sind beinahe doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Ebenso sind Weiße mindestens doppelt so häufig betroffen wie Afroamerikaner. Die Inzidenz wurde in Europa und Nordamerika mit 2,9 bis 3,5 Neuerkrankungen pro Jahr und 100 000 Einwohner ermittelt.⁵ (Register 2004-2006),⁶ (McLendon, Robinson et al. 1985)

1.3. Ätiopathogenese

Für das Auftreten maligner Gliome werden verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht: von angeborenen genetischen Defekten, wie dem Hippel-Lindau-Syndrom, über Viruserkrankungen bis hin zu Kontakt mit kanzerogenen Substanzen. In verschiedenen Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Epilepsien und Kopfverletzungen mit Hirntumoren untersucht.⁷ (Carpenter, Flanders et al. 1987) In den meisten Fällen (> 90 %) entstehen Glioblastome spontan ohne Nachweis einer Noxe oder Vorerkrankung. Im Falle eines Rezidivs zeigen sich bei Patienten mit Astrozytomen häufig im Rezidiv histologisch Glioblastome, was die Theorie unterstützt, dass einige Glioblastome durch fortschreitende Entdifferenzierung eines Astrozytoms entstehen.⁸ (Fisher, Schwartzbaum et al. 2007), 9 (Brisman 1968)

Bereits 1939 zeigte Seligman, dass die Implantation von Methylcholanthren-Pellets in Gehirne von Ratten an der Implantationsstelle Gliome hervorrufen konnte.¹ (Leestma 1980) Später folgte der Nachweis der Kanzerogenität für eine ganze Reihe chemischer

Substanzen. Insbesondere Nitrosamine standen im Zentrum des Interesses, nachdem 1967 Druckrey bei 60 % seiner Laborratten nach einer Injektion dieser Substanz innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 250 Tagen einen Hirntumor nachweisen konnte.¹⁰ (Druckrey, Ivankovic et al. 1967)

Die Ätiologie ist noch nicht abschließend geklärt. Hinsichtlich genetischer Faktoren wurde der ursächliche Einfluss genetischer Aberrationen auf die Glioblastomentstehung untersucht. Einige Veränderungen, z. B. auf den Chromosomen 7 und 10, konnten signifikant häufig bei Erkrankten identifiziert werden.¹¹ (Wiltshire, Rasheed et al. 2000)

Zudem wurde der Einfluss bestimmter genetischer Marker auf das Ansprechen der Therapie verschiedener hirneigener Tumore untersucht.¹² (DeAngelis 2009) Insbesondere die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) scheint von besonderer Bedeutung für die Vorhersage des Erfolgs der Temozolomid-Therapie zu sein.¹³ (Dehdashti, Hegi et al. 2006)

1.4. Pathologie und Histologie

Eine Klassifikation der Hirntumore, die auch heute noch Gebrauch findet, wurde von Harvey Cushing und Percival Bailey 1926 veröffentlicht.¹⁴ (Bailey and Cushing 1925) Ihre Einteilung wurde wenig später durch Kernohan in ein römisch nummeriertes System überführt, das den Grad der Anaplasie der Tumorzellen als Basis für die Nummerierung wie auch eine Korrelation mit Prognose und Überleben der Patienten widerspiegelte.¹⁵ (Rasmussen, Kernohan et al. 1940) Auch diese Einteilung ist noch gebräuchlich.

Die aktuell verbreitete Klassifikation ist die der WHO aus dem Jahre 2000 mit einer Überarbeitung aus dem Jahre 2007.¹⁶ In die Neuauflage der Klassifikation sind erstmals auch molekularpathologische Befunde mit eingeschlossen worden (Tab. 1).¹⁷ (Brat, Scheithauer et al. 2007)

Tabelle 1: Einteilung einiger neuroepithelialer Tumore nach der WHO-Klassifikation¹⁷ (Brat, Scheithauer et al. 2007)

WHO-Klassifikation	Tumore
WHO Grad II	Astrozytom, Oligoastrozytom, Oligodendrogliom
WHO Grad III	anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligoastrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom
WHO Grad IV	Glioblastom

Die histopathologische Einteilung eines Tumors beeinflusst die therapeutischen Entscheidungen und die Einschätzung der Prognose der Patienten maßgeblich. Eine weitergehende Spezifizierung ist zu erwarten, vor allem, weil sich bei dem Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) Subtypen mit unterschiedlichem Ansprechen auf eine Therapie und damit unterschiedlicher Prognose abgrenzen ließen.¹⁷ (Brat, Scheithauer et al. 2007),

¹⁸ (Louis, Ohgaki et al. 2007), (Dong, Nutt et al. 2005)

Ein wichtiger Faktor, der das Überleben eines Patienten mit Glioblastom beeinflusst, ist das Alter bei Erkrankung. Ältere Patienten erkranken häufiger an dem sogenannten primären Glioblastom ohne vorherigen Nachweis eines Astrozytoms. Die Tumorzellen zeigen eine Amplifikation des EGF-Rezeptors.¹⁹ (Dong, Nutt et al. 2005) Studien haben schon sehr früh gezeigt, dass die Tumorzellen jüngerer Patienten sich durch unterschiedliche Subtypen histologisch von denen älterer Patienten unterscheiden.²⁰ (Burger and Green 1987)

In neueren Studien konnte bewiesen werden, dass die unterschiedlichen Subtypen des Glioblastoma multiforme durch eine Anzahl genetischer Amplifikationen auf p53, die

sich bei älteren Patienten in der Regel nicht finden, unterschieden werden können. Dies führt unter Umständen zu einer neuen Definition und Einteilung der Hirntumore basierend auf den genetischen Subtypen und den resultierenden Prognosen hinsichtlich des Ansprechens auf eine Therapie.²¹ (Smith and Jenkins 2000), 17 (Brat, Scheithauer et al. 2007)

Das Glioblastom ist histologisch durch ein inhomogenes Erscheinungsbild gekennzeichnet, worauf sich auch der Zusatz „multiforme“ im Namen zurückführen lässt. Histologische Präparate zeigen häufig Schnittflächen mit Einblutungen und Nekrosen (Abb. 1). Der Tumor weist eine hohe Zelldichte auf und ist astrozytär differenziert. Er infiltriert diffus das umgebende Hirngewebe. Die Tumorzellen weisen multipolare, fibrillär-astrozytäre Fortsätze auf. Das Plasma erscheint oft aufgebläht, auch Riesenzellen kommen vor.¹ (Leestma 1980), 22 (Giangaspero and Burger 1983)

Entscheidend für die histopathologische Diagnose des Glioblastoms in Abgrenzungen zu anderen hirneigenen Tumoren sind laut WHO die Nekrosen.²³ (Kleihues and Sobin 2000)

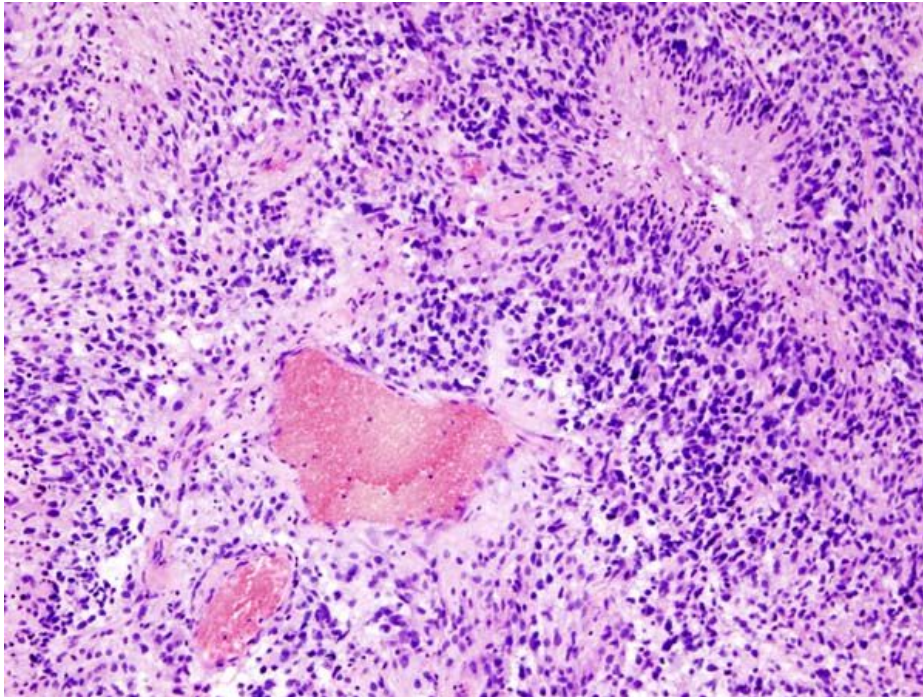


Abbildung 7: Histopathologischer Schnitt eines Glioblastoms nach Haematoxylin-Eosin-Färbung⁸¹(Bildarchiv Wikipedia (2013))

1.5. Symptomatik

Da der Tumor sehr rasch wächst, treten die Symptome bei den Patienten meist unvermittelt auf und entwickeln sich rasch progredient. Das Tumorwachstum beeinflusst die Blut-Hirnschranke und durch die Größenprogredienz auch das Hirnvolumen, so dass ein Hirnödem die Hauptursachen für die Krankheitssymptome sind. Gelegentlich berichten Patienten über Kopfschmerzen, die seit Tagen oder Wochen zugenommen haben. In der Regel treten die Symptome jedoch plötzlich auf.⁹ (Brisman 1968)

Zu den häufigsten Beschwerden, die Patienten gleich in die Notaufnahme führen, zählen neben unvermittelt auftretenden, fokalen oder generalisierten Krampfanfällen vor

allem: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Doppelbilder. Seltener kommen Aphasien, sensible oder motorische Lähmungen sowie affektive Störungen und schließlich Persönlichkeitsveränderungen hinzu. In der Symptomatik spiegelt sich häufig bereits die Lokalisation des Tumors wieder.²⁴ (Arnold, Forman et al. 2008),²⁵ (Chandana, Movva et al. 2008), ²⁶ (Chen and Silverman 2008) ²⁷ (Vordermark 2008)

Letale Auswirkungen des Tumors sind in der Regel zunehmende Somnolenz, Krampfanfälle und Atemstillstand durch Hirnödeme mit folgender Kompression der Medulla oblongata.

1.6. Diagnostik

Die Diagnostik findet in der Regel, nach der klinischen und neurologischen Untersuchung des Patienten, durch bildgebende Verfahren statt. In der Routine sind sowohl eine Computertomographie (CT) wie auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) üblich. Beide Verfahren werden durch Kontrastmittelgaben unterstützt. In den letzten Jahren wurden zunehmend Untersuchungen mit Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Die hierbei verwendeten Tracer zeigten unter Umständen, zusätzlich zur herkömmlichen Bildgebung, wo aktive Tumorreste in einer Operationshöhle liegen oder welche Ausbreitung, von einer Ödemzone abgesehen, der eigentliche Tumor hat. Diese Verfeinerung in der Bildgebung wird in Zukunft sicherlich auch mehr und mehr in der Planung für die operative Therapie und die Radiotherapie eine Rolle spielen.²⁸ (Langen, Tatsch et al. 2008)

Endgültige Sicherheit bezüglich der Diagnose kann nur die histologische Differenzierung nach der Operation oder Biopsie erbringen, wie durch die Weltgesundheitsorganisation festgelegt.¹⁷ (Brat, Scheithauer et al. 2007),²⁹ (Rubinstein, Herman et al. 1973)

1.7. Therapie

Die Therapie der ersten Wahl ist eine operative Entfernung des Tumors, soweit möglich, gleich gefolgt von der Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie. Die Gabe hochdosierter Corticosteroide dient der Senkung des Hirndrucks. Dies kann mit Mannitolinfusionen kombiniert werden, z. B. bei Patienten mit Diabetes, um eine Entgleisung der Blutzuckerwerte nebst resultierenden Komplikationen zu vermeiden.³³

(Stupp, Dietrich et al. 2002), 30 (Ryken, McDermott et al.)

Ein Bereich der Forschung konzentriert sich darauf, die genaue Lokalisation eines Hirntumors prä- und auch intraoperativ festzulegen. In modernen PET-CT-Untersuchungen lassen sich vor oder auch nach durchgeführter Operation oder nach adjuvanter Radio-Chemotherapie noch aktive Tumorreste darstellen. Zur Kontrolle des Therapieerfolges in der Nachsorge der Patienten bietet diese Untersuchung bei jungen Patienten mit vergleichsweise guter Prognose neben MRT-Untersuchungen eine weitere Möglichkeit, ein Rezidiv frühzeitig erkennen zu können.³¹ (van Kampen, Engenhart-Cabillic et al. 1998)

Nachdem lange Jahre nur die operativen Verfahren für Hirntumore eingesetzt wurden, begannen um 1950 Untersuchungen zur Verbesserung des Überlebens und vor allem auch des Rezidiv-freien Überlebens durch die Radiotherapie. Zu Beginn wurden die meisten Patienten noch mit einer Ganzhirnradiatio versorgt, da die bildgebenden Verfahren eine genaue Tumorkalisation noch nicht möglich machten. Bereits in diesen anfänglichen Studien zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil der Patienten mit Radiatio.³ (Onoyama, Abe et al. 1976),³² (Salazar, Rubin et al. 1976)

2002 wurde durch Stupp et al. schließlich eine Studie veröffentlicht, die zeigte, dass eine simultan zur Radiotherapie gegebene Chemotherapie mit Temozolomid das

Gesamtüberleben sowie das Rezidiv-freie Überleben signifikant verbessern kann. Die geringe Toxizität der Kombinationstherapie gewährleistete unter der Therapie eine gute Lebensqualität für die Patienten.³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002)

Das Schema sah folgende Behandlung vor: 1) operative Therapie zur Reduktion der Tumormasse, 2) Radiotherapie mit 60 Gy Gesamtdosis, in Einzeldosen von 2,0 Gy täglich, an fünf Tagen in der Woche (Montag bis Freitag). Simultane Gabe von Temozolomid-Chemotherapie mit 75 mg/m² KOF (Körperoberfläche). Im Anschluss an die Radiatio wurde die Chemotherapie mit einer Dosis von 200 mg/m² KOF für fünf Tage alle 28 Tage für weitere sechs Zyklen als Monotherapie fortgesetzt.

Das Staging setzt sich aus einer MRT-Untersuchung bis 48 Stunden nach der Operation und regelmäßig durchgeführten, weiteren klinischen Untersuchungen mit besonderem Augenmerk auf neurologische Funktion, Krampfanfälle oder Äquivalente zu einem Krampfanfall sowie amnestisch dem Gebrauch von Corticosteroiden zur Senkung des Hirndrucks zusammen. Etwa acht Wochen nach der Strahlentherapie sollte ein postoperativer Status mittels MRT-Untersuchung erfolgen.³⁴ (Stupp, Mason et al. 2005)

Regelmäßige Laboruntersuchungen sind notwendig, wenn die Patienten z.B. einen Steroiddiabetes kontrollieren lassen müssen. Darüber hinaus dienen sie zur Kontrolle der hämatologischen Werte, besonders der Thrombozytenzahl, da eine Thrombozytopenie zu den häufigeren Nebenwirkungen einer Temozolomid-Chemotherapie gehört. Zur Einschätzung der Krankheitssituation oder zur Rezidivdiagnostik können Laborwerte nicht beitragen.³⁵ (Stupp, Pavlidis et al. 2005)

Die heutige Therapie setzt sich nicht mehr nur aus den Therapiearmen Operation, Radiotherapie und Chemotherapie zusammen. Im Verlauf der letzten Jahre sind Studien

zu Antikörpertherapien und Selektionierungsverfahren vor Chemotherapie durchgeführt worden. Hierunter fallen vor allen Dingen die Untersuchungen zu dem Einfluss des MGMT-Rezeptor-Status. Dieser ist ein Wert zur Bestimmung des Ansprechens auf die Temozolomid-Therapie. Somit stellt der MGMT-Rezeptor-Status auch einen Wert zur Vorhersage des Gesamtansprechens auf die Therapie und auch des Rezidiv-freien Überlebens dar.³⁶ (Wick, Platten et al.) Ein sehr wichtiger, messbarer Faktor zur Bestimmung der Prognose der Patienten ist das Ansprechen auf EGFR und MGMT und somit indirekt dem Ansprechen auf die Temozolomid-Chemotherapie.³⁷ (Stupp and Hegi 2007)

2. Fragestellung

In dieser retrospektiven Analyse sollte anhand eines aus der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, stammenden Patientenkollektivs untersucht werden, welchen Überlebensvorteil eine kombinierte Radio-Chemotherapie mit Temozolomid im Vergleich zu einer alleinigen hyperfraktionierten Radiatio mit sich bringt. Zudem wurde eine Auswertung des Karnofsky-Index, des Lebensalters bei Diagnosestellung, des Operationsstatus und des Intervalls von Operation zu adjuvanter Therapie auf ihre prognostische Bedeutung hin durchgeführt. Des Weiteren interessierten die Behandlungstoxizität und die erreichte Lebensqualität.

3. Methoden

3.1. Patienten

In dieser retrospektiven Analyse wurde die Krankengeschichte von 109 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 16.03.2000 und dem 25.07.2007 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bei einem histologisch gesicherten und zuvor operativ therapierten Glioblastoma multiforme mit Radiatio oder Radio-Chemotherapie behandelt wurden. Alle Patienten wurden eingeschlossen. Die Untersuchung schließt die Erkenntnisse aus dem Nachbeobachtungszeitraum aller Patienten in der Nachsorge ein.

3.2. Therapiearme

Ein Teil der beobachteten Patienten erhielt eine hyperfraktionierte Radiatio im stationären Rahmen in den Jahren 2000 bis 2003. Die Radiatio wurde zweimal täglich im Abstand von sechs Stunden mit je 1,8 Gy Einzeldosis und bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy angewendet. Die Therapie fand an fünf Tagen in der Woche statt (Montag bis Freitag). Im Weiteren wird diese Patientengruppe als Gruppe A bezeichnet.

Die andere Patientengruppe wurde von 2004 bis 2007 mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie nach Stupp therapiert.³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002) Diese bestand aus einer Radiatio mit 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Die Radiotherapie wurde in der Regel im ambulanten Rahmen an fünf Tagen in der Woche, einmal täglich verabreicht (Montag bis Freitag). Simultan erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Temozolomid Tabletten in der Dosierung: 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die Chemotherapie mit Temozolomid-Tabletten wurde durch die Klinik für Neurochirurgie

berechnet und ausgegeben. Im Anschluss an die Radiatio wurde die Chemotherapie nach einem Intervall von vier Wochen in der Dosierung 150 – 200 mg/m² KOF über fünf Tage gegeben. Diese Erhaltungskemotherapie wurde abhängig von der Toxizität in sechs Zyklen alle vier Wochen über jeweils fünf Tage fortgeführt. Die Chemotherapie wurde abgebrochen, wenn es die Toxizität, in der Regel Hämatotoxizität im Sinne einer Thrombozytopenie, notwendig machte. Im Weiteren wird diese Patientengruppe als Gruppe B geführt werden.

3.3. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum dieser Studie ist der Zeitraum der Nachbeobachtung der Patienten. Dieser begann mit der strahlentherapeutischen Nachschau sechs Wochen nach Abschluss der Radiatio. Die Beobachtung wurde in jährlichem Abstand fortgesetzt. Eine Sondergruppe stellen dänische Patienten dar, die in halbjährlichen Abständen Nachsorgeuntersuchungen durch die Onkologisk Afdeling Herlev erhalten hatten. Endpunkte der Nachbeobachtung waren I) Rezidive, die zu einer weiteren Therapie führten, II) eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die weitere ambulante Termine unmöglich machte, III) die Verlegung in Pflegeeinrichtungen und Hospize oder IV) der Tod der Patienten.

In einem Fall in der Gruppe A sowie in drei Fällen in der Gruppe B lebten die Patienten zum Zeitpunkt der endgültigen Erstellung der vorliegenden Statistik noch. In diesen Fällen wurde als Endpunkt der Beobachtung der 1. Februar 2010 angenommen.

3.4. Datenerhebung

Als primärer Endpunkt der Analyse wurde das Überleben der Patienten angesehen. Für Patienten, die den Analysezeitraum überlebten, wurde als Endpunkt für die relevanten Berechnungen der 1. Februar 2010 eingesetzt. Sekundäre Endpunkte der Analyse waren Therapieabbrüche, Rezidive oder Re-Operationen aus anderen Gründen.

Beide Therapiearme (siehe Kapitel 3.2) wurden im Hinblick auf das Patientenkollektiv, die Toxizität der Radiotherapie, das Rezidiv-freie Intervall, individuelle begleitende Umstände, das Intervall zwischen der Operation und dem Beginn der Radiatio sowie auf die Tumorlokalisation und den Operationsstatus verglichen.

Das Lebensalter bei Diagnosestellung, die Geschlechterverteilung und der Karnofsky-Index bei Beginn der Radiatio wurden für die Patientengruppen A und B (siehe Kapitel 3.2) statistisch untersucht.

Die in den Krankenakten fehlenden Daten zu der Überlebenszeit, dem weiteren Krankheitsverlauf, zu Rezidivtumoren, der weiteren Therapie und der Todesursache wurden bei Hausärzten, den weiterbetreuenden Fachärzten, den Krankenversicherungen und den Standesämtern erfragt. In die Studie waren 15 Patienten aus Dänemark eingeschlossen. Die Daten zur Toxizität und dem Überleben dieser Patienten wurden mittels Mail-Kontakt mit Herrn Dr. Anders Krarup-Hansen in der Onkologisk Afdeling Herlev von den weiterbetreuenden Ärzten und Krankenschwestern erbeten.

Folgende Daten wurden zu jedem in diese Analyse eingeschlossenen Patienten aus den Krankenakten erhoben:

- Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, behandelnder Arzt,
- Operationsdatum als Tag der Diagnosestellung,
- Operationsstatus aufgeteilt in: Biopsie, subtotale und totale Resektion,
- Karnofsky-Index vor und nach der Radiatio,
- neurologische Ausfallssymptomatik vor und nach der Radiatio,
- Beginn und Ende der Radiatio, Therapieunterbrechungen oder –abbrüche,
- Toxizitäten der Radiatio und, wenn zutreffend, der Chemotherapie während der Radio-Chemotherapie, Bedarf an Corticosteroiden.

Von den weiterbetreuenden Ärzten, den Krankenkassen oder Meldebehörden wurde erfragt:

- Rezidiv-Operation (als Zeitpunkt eines nachgewiesenen Rezidives eingesetzt),
- Toxizität der Temozolomid-Monotherapie nach Abschluss der Radiatio,
- Therapieabbrüche bei der Chemotherapie nach Abschluss der Radiatio,
- Sterbedatum als Endpunkt der Analyse.

3.5. Statistische Analyse

Mit Hilfe der Software Excel wurden für die erhobenen Daten (siehe Kapitel 3.4) der Median, der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt. Die Daten zum Überleben und dem Rezidiv-freie Überleben wurden mit non-parametrischer Abschätzung nach Kaplan-Meier analysiert.^{38 (Kaplan 1958)} Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde mit Hilfe einer log-Rank Analyse berechnet. Für Aussagen über Unterschiede und multivariate Subgruppenanalysen in den Patientengruppen war die Fallzahl zu gering.

4. Ergebnisse

Die Datenerhebung für die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie gestaltete sich zum Teil schwierig, da alle Patienten, die in dem Zeitraum vom 16.03.2000 bis 25.07.2007 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, behandelt wurden, ohne Ausnahme eingeschlossen werden sollten. Hinsichtlich des Patientenguts, der Radiotherapie, der adjuvanten Therapie und der Toxizität war die Datenlage gut. Manche Daten dänischer Patienten bezüglich der prätherapeutischen Daten (Karnofsky-Index, Operationsstatus, Tumorlokalisation) konnten nicht erhoben werden. Weiterhin konnten bei einem Patient aus der Gruppe A und fünf Patienten aus der Gruppe B die in den Krankenakten fehlenden Daten zu der Überlebenszeit, dem weiteren Krankheitsverlauf, zu Rezidivtumoren, der weiteren Therapie und der Todesursache im Nachhinein nicht komplettiert werden (lost to follow up). Die Gründe waren ein Wegzug aus dem Bundesland, in zwei Fällen ein Wechsel der Krankenkasse und in den restlichen Fällen ein Arztwechsel.

4.1. Patientengut

Insgesamt wurden 109 Patienten untersucht. Davon erhielten die 69 Patienten (63,3 %) die alleinige, hyperfraktionierte Radiatio (Gruppe A). 40 Patienten (36,7 %) erhielten die kombinierte Radio-Chemotherapie nach dem Stupp-Schema³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002) (Gruppe B).

In Gruppe A waren 23 Patienten weiblich (33,3 %) und 46 Patienten männlich (66,7 %). Das Alter der Patienten in der Gruppe A betrug im Mittel 61,3 Jahre, der jüngste Patient war bei der Diagnosestellung 20,1 Jahre alt und der älteste 89,5 Jahre alt.

In der Gruppe B waren 11 Patienten weiblich (27,5 %) und 29 Patienten männlich (72,5 %). Das Alter in der Gruppe B betrug im Mittel 52,7 Jahre. Der jüngste Patient war 25,3 Jahre alt und der älteste 82,3 Jahre alt.

4.2. Prätherapeutischer Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten in beiden Gruppen wurde nach dem Karnofsky Index bewertet.³⁹ (Koch 2008)

Der Karnofsky-Index der Patienten in beiden untersuchten Gruppen betrug im Median 80-90 %. In den Gruppen waren Krankheitssymptome kaum oder gering ausgeprägt, die normale Aktivität war kaum oder gar nicht eingeschränkt. Entsprechend befanden sich die meisten Patienten in gutem Allgemeinzustand.

In der Gruppe A konnten 33,8 % der Patienten einem Karnofsky von 80 – 100 % zugewiesen werden (Abb. 2). 60,3 % wiesen einen Karnofsky-Index von 50 – 70 % auf und lediglich 5,9 % hatten einen Karnofsky-Index von 40 % oder weniger.

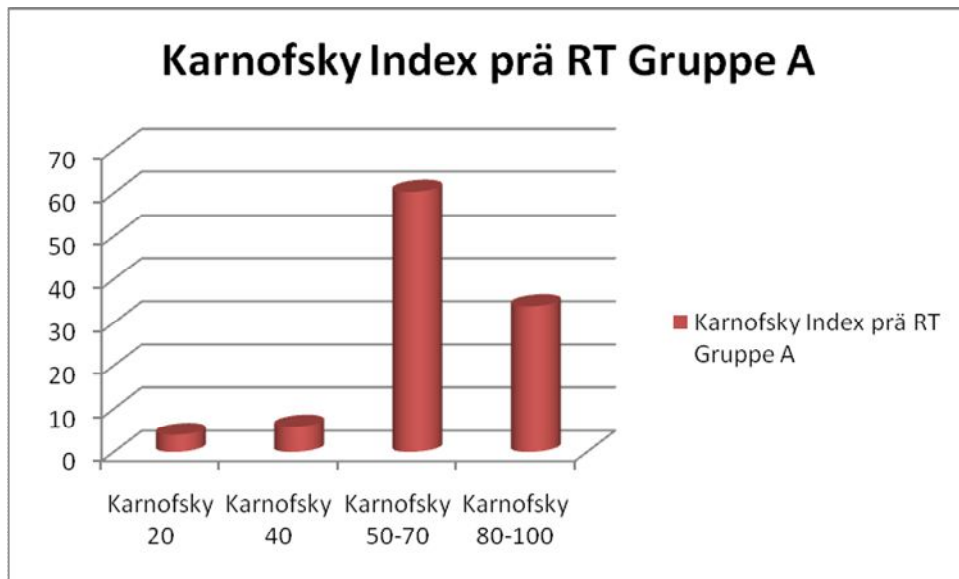


Abbildung 8: Prätherapeutischer Karnofsky-Index Gruppe A (RT: Radiotherapie)

In der Gruppe B wiesen 57,5 % einen Karnofsky-Index von 80 – 100 % auf (Abb. 3). 22,5 % zeigten einen Karnofsky-Index von 50 – 70 %, und 2,5 % begannen die Therapie mit einem Karnofsky-Index von 40 % oder weniger. In 17,5 % der Fälle war der Karnofsky-Index vor Therapiebeginn aus den Krankenblättern nicht mehr nachvollziehbar. Dies betraf dänische Patienten, die bei den prozentualen Berechnungen nicht einbezogen wurden. Da diese Patienten gesundheitlich und vom Allgemeinzustand in der Lage sein mussten, ambulant zu der Therapie zu kommen, kann in diesen Fällen ebenfalls von einem Karnofsky-Index von wenigstens 70 % ausgegangen werden.

Somit sind beide Patientengruppen hinsichtlich des Karnofsky-Index als gleichwertig zu bezeichnen.

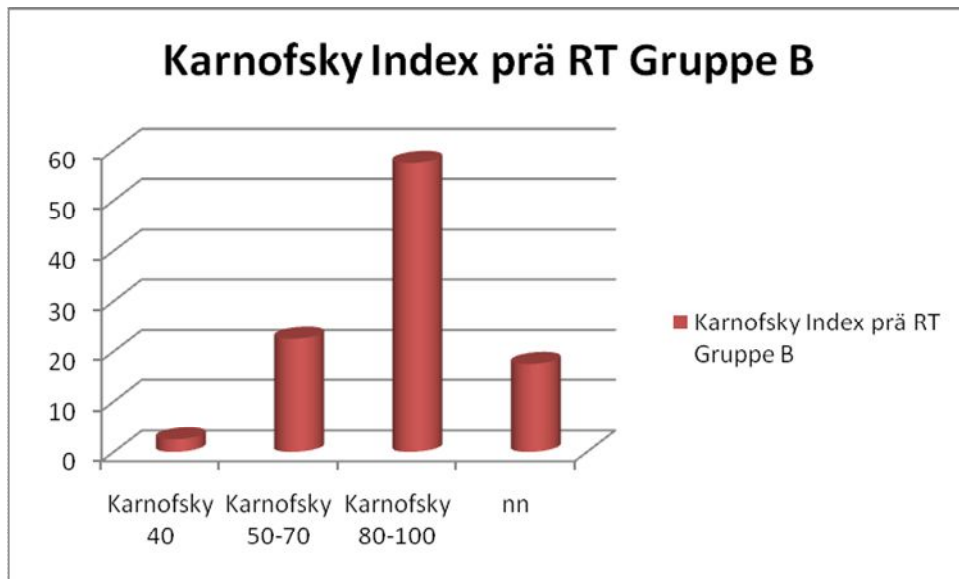


Abbildung 9: Prätherapeutischer Karnofsky-Index Gruppe B (RT: Radiotherapie)

4.3. Operationsstatus

Alle Patienten dieser Studie waren vorab operativ therapiert worden. Alle Patienten der Gruppe A und alle deutschen Patienten der Gruppe B waren in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, operiert worden. Die dänischen Patienten hatten ihre Operation in einem von zwei neurochirurgischen Zentren in Dänemark erhalten.

In Gruppe A erhielten 2 Patienten eine Biopsie, 24 Patienten hatten eine Teilresektion und 42 Patienten eine komplette Resektion des Tumors erhalten (Abb. 4). Bei einem Patienten war der Operationsstatus nicht eindeutig aus den Krankendaten nachvollziehbar.

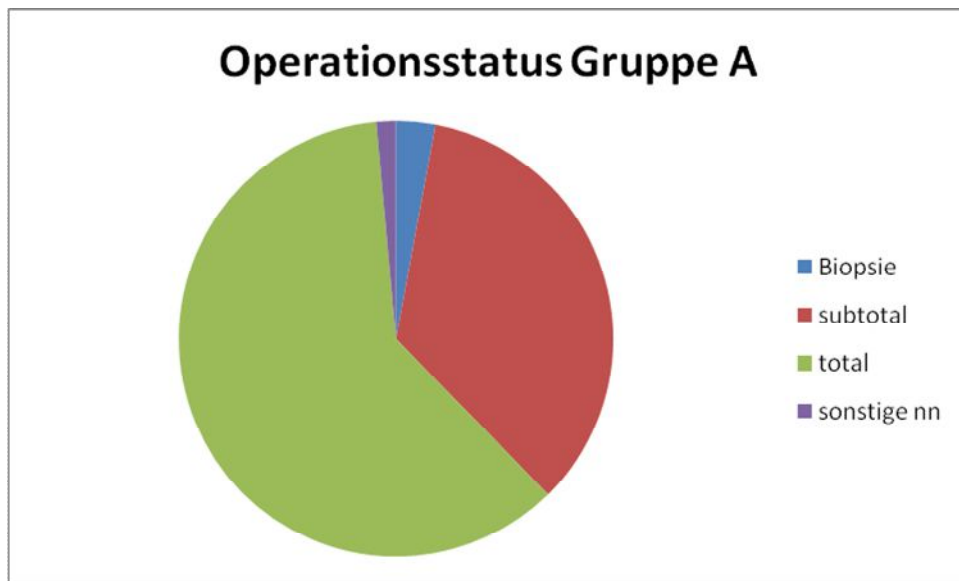


Abbildung 10: Operationsstatus Gruppe A (Biopsie, subtotale oder totale Resektion sowie sonstige Eingriffe)

Über 60 % der Patienten in der Gruppe A erhielten eine makroskopisch und mikroskopisch totale Operation des Tumors durch die Neurochirurgie mit postoperativer Diagnostik und dem eindeutigen histopathologischen Befund einer makroskopischen R0-Resektion (Tab. 2). Eine subtotale Resektion erhielten 34 % der Patienten. Es sind also mehr als 90 % der Patienten in der Gruppe A vor Beginn der Radiatio umfangreich operativ versorgt worden. Der kleinste Teil, nur 2,9 %, erhielten eine Biopsie. Bei einem Patienten ließ sich nicht zwischen einer Biopsie und einer Teilresektion unterscheiden.

Tabelle 2: Operative Versorgung der Patienten der Gruppe A

OP	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Biopsie	2	2,9
subtotale Resektion	24	34
totale Resektion	42	60,9
sonstige nn	1	1,4

In der Gruppe B hatten 6 Patienten eine Biopsie, 12 Patienten eine Teilresektion und 15 Patienten eine komplette Resektion des Tumors erhalten (Abb. 5). Bei 7 dänischen Patienten war der Operationsstatus vor der Radiotherapie nicht einwandfrei nachvollziehbar.

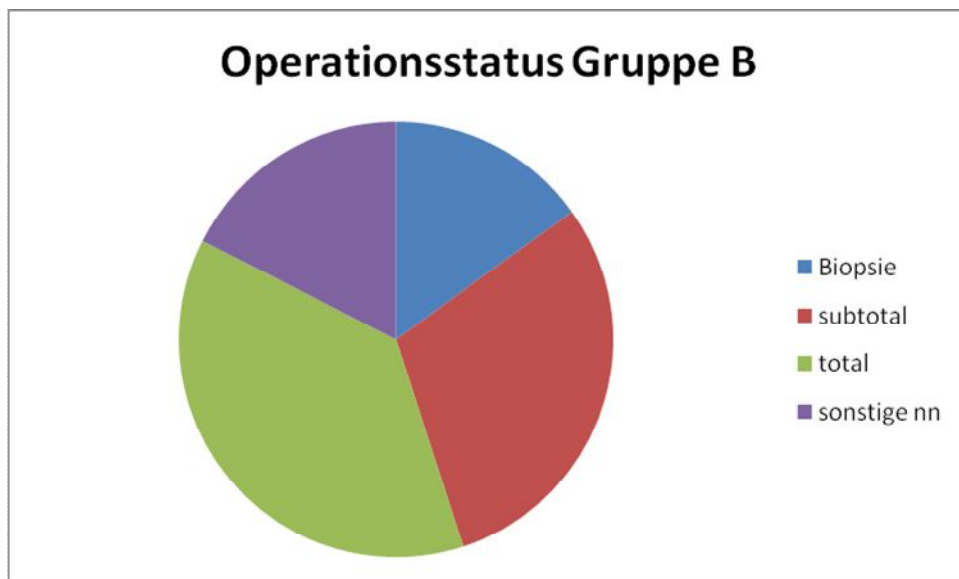


Abbildung 11: Operationsstatus Gruppe B (Biopsie, subtotale oder totale Resektion sowie sonstige Eingriffe)

In der Gruppe B sind somit 37 % total operiert worden und erhielten einen histopathologischen R0-Status vor Beginn der Radiatio (Tab. 3). 30 % der Patienten sind subtotal operiert worden und sogar 15 % konnten nur einer Biopsie unterzogen werden. Bei 17,5 % der Patienten in der Gruppe B ließ sich zwischen Biopsie und Teilresektion nicht unterscheiden. Diese 7 Patienten waren dänische Patienten, bei denen sich aus den Briefen und Nachsorgeberichten nicht die vorangegangene Behandlung ableiten

ließ. Aufgrund des vergleichbaren Karnofsky-Index und der ambulanten Therapie war davon auszugehen, dass eine vergleichbare Tumorresektion vorlag.

Tabelle 3: Operative Versorgung der Patienten der Gruppe B

OP	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Biopsie	6	15
subtotale Resektion	12	30
totale Resektion	15	37,5
sonstige nn	7	17,5

Es gab keinen Patienten, der ohne histologische Sicherung eines Glioblastoma multiforme in dieser Studie untersucht worden ist. Eine rein klinische Sicherung war nicht ausreichend für eine Behandlungsindikation.

4.4. Tumorlokalisationen

In der Gruppe A fiel bei der Auswertung der Tumorlokalisation eine Betonung der linken Gehirnhälfte auf. Mit 34 Patienten (53,1 %) gegenüber 20 Patienten (31,3 %) war eine Mehrheit der Tumore rein auf die linke Gehirnhälfte begrenzt entstanden. Die verbliebenen entfielen auf die insgesamt selteneren Lagen: zentral mit 6 Fällen sowie multizentrisch mit 2 Fällen.

Auch bei den multizentrisch gelegenen Tumoren war eine Linksbetonung aufgefallen. Von den insgesamt 14 Fällen mit multizentrischem Tumorsitz waren 8 Fälle (57,1 %) links betont. In 4,7 % der Fälle lag der Tumor occipital links, in 3,1 % rechts.

In der Gruppe B ergab sich hinsichtlich der Lokalisation der Tumore eine etwas ausgeglichene Verteilung auf die rechte und linke Hemisphäre. Die Betonung der Lokalisation lag auf dem Temporal- bzw. Frontalhirn. Insbesondere frontal links war mit 20 % am stärksten vertreten. Bei einigen Patienten aus der dänischen Gruppe ließ sich die Tumorlokalisation aufgrund fehlender Daten nicht ermitteln.

4.5. Radiotherapie

Alle Patienten wurden in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte an Linearbeschleunigern CI600 oder CI2100 der Firma Varian (Salt Lake City, USA) oder am Linearbeschleuniger SL25 von der Firma Elekta (Stockholm, Schweden). Die Radiatio wurde nach CT-gestützter, dreidimensionaler Bestrahlungsplanung durchgeführt. Zur Fixation dienten individuelle thermoplastische Masken. Die Bestrahlungsplanung erfolgte unter Verwendung von AcquiSim- und Eclipse Planungsprogrammen. Der Ablauf der Therapie und der zeitliche Ablauf von Planung und Bestrahlungsdurchführung waren bei allen Patienten gleich.

Das Zielvolumen wurde bei beiden Gruppen mit Hilfe der präoperativ angefertigten Diagnostik, nach Bildfusion von präoperativem MRT mit dem Planungs-CT, auf die erweiterte Tumorregion inklusive der Ödemzone festgelegt. In allen Fällen wurde mit einer komplexen Mehrfeldtechnik unter Verwendung von Multileaf-Kollimatoren zur Schonung des gesunden Gewebes bestrahlt.

Zur Feldkontrolle wurden in allen Fällen regelmäßig Verifikationsaufnahmen aller Felder angefertigt.

Alle Patienten der Gruppe A wurden für den Zeitraum der Radiatio in der Klinik für Strahlentherapie stationär aufgenommen und betreut. Ohne Ausnahme erhielten sie hyperfraktioniert Bestrahlungen (siehe Kapitel 3.2).

Alle Patienten der Gruppe B führten die kombinierte Radio-Chemotherapie nach Stupp³³ (siehe Kapitel 3.2) im ambulanten Rahmen durch. Die notwendigen, regelmäßigen Blutbildkontrollen wurden in wöchentlichen Abständen durch die Klinik für Strahlentherapie durchgeführt.

4.6. Zeitpunkt der adjuvanten Therapie

Das zeitliche Intervall zwischen der Operation und damit der Erstdiagnose und dem Beginn der Radiotherapie bzw. der Radio-Chemotherapie ist ebenfalls untersucht worden (Tab. 4 und Tab. 5).

Tabelle 4: Zeitintervall von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie der Patienten in Gruppe A

Gruppe A	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Intervall in Tagen 0-10	5	7
Intervall in Tagen 11-20	44	63
Intervall in Tagen 21-30	15	21
Intervall in Tagen >31	6	9

In Gruppe A begann die adjuvante Therapie von 5 Patienten (7 %) bereits in dem Zeitintervall von null bis zehn Tagen (Tab. 2). Die größte Anzahl der Patienten der Gruppe A wurde 11 bis 20 Tage nach Operation zum ersten Mal bestrahlt. Das waren

63 % der Patienten. Mehr als 30 Tage vergingen nur bei 9 % der Patienten. Im Median betrug das Zeitintervall zwischen Operation und erster Radiatio in der Gruppe A 18 Tage.

In der Gruppe B begann kein Patient früher als 11 Tage nach der Operation mit der Bestrahlung und Chemotherapie (Tab. 3). Der größte Anteil der Gruppe B mit 53,1 % der Patienten erhielt die Bestrahlung nach mehr als 31 Tagen.

Tabelle 5: Zeitintervall von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie der Patienten in Gruppe B

Gruppe B	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Intervall in Tagen 0-10	0	0
Intervall in Tagen 11-20	11	34,4
Intervall in Tagen 21-30	5	15,6
Intervall in Tagen >31	17	53,1

4.7. Überleben

Die Überlebensrate der beiden Gruppen wurde verglichen, um darzustellen, welchen möglichen Vorteil die kombinierte Radio-Chemotherapie gegenüber einer alleinigen, aber dafür hyperfraktionierten Radiatio hat.

Die Patienten der Gruppe A überlebten im Median 9,7 Monate (Abb. 6). In dieser Berechnung wurde ein Patient nicht berücksichtigt worden, der zum Zeitpunkt der Datenaufnahme, mehr als neun Jahre nach Diagnosestellung, noch lebte. In Zusammenarbeit mit Dr. H. H. Hugo von der Klinik für Neurochirurgie des UK-SH, Campus Kiel, wurde noch einmal überprüft, ob die Diagnose, Glioblastoma multiforme, WHO Grad IV, auch pathologisch gesichert worden war.

Die Patienten der Gruppe B überlebten im Median mit 20,3 Monate (Abb. 6). Damit zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten in Gruppe B von 10,6 Monaten ($p=0,05$).

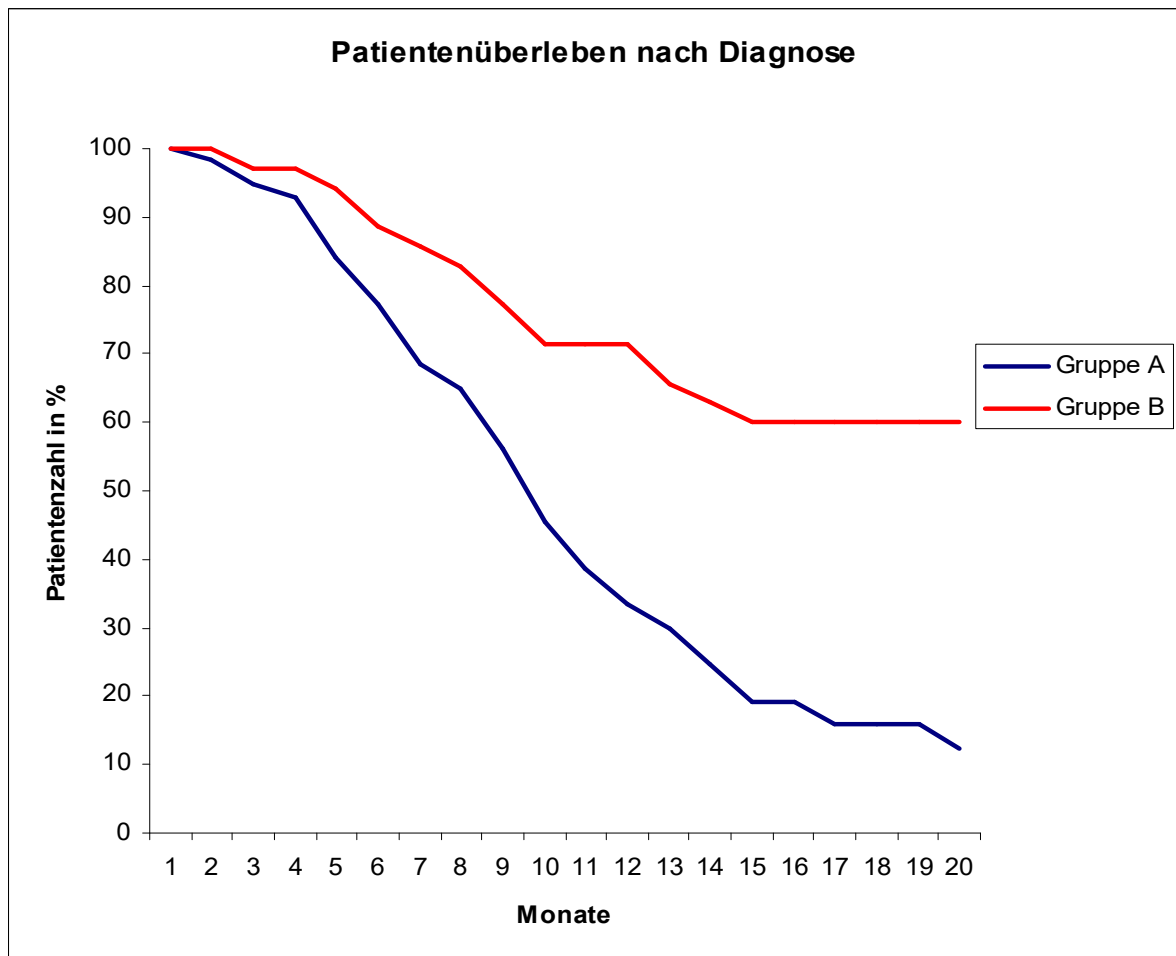


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des signifikanten Überlebensvorteils errechnet aus den Daten der Gruppe A (hyperfraktionierte Radiatio) und der Gruppe B (Kombination Radio-Chemotherapie)

4.7.1. Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Im Vergleich zeigte sich innerhalb der Gruppe A bei den Patienten mit einem Karnofsky-Index von < 50 % ein medianes Überleben von 10 Monaten. Für die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 50 – 100 % ergab sich ein medianes Überleben von 14 Monaten.

In der Gruppe B gab es keinen Patienten mit einem Karnofsky-Index von weniger als 50 % bei Beginn der Therapie, somit entfällt für dieses Kollektiv die Auswertung.

4.7.2. Überleben in Abhängigkeit vom Operations-Status

Bei 42 Patienten der Gruppe A war vor Beginn der Radiatio eine Totalexstirpation des Tumors durchgeführt worden. Das Überleben dieser Gruppe war im Median 11,1 Monate. Bei 28 Patienten war nur eine subtotale Entfernung des Tumorgewebes durchgeführt worden. Hier ergab die Analyse ein medianes Überleben von 8,1 Monaten.

In der Gruppe B war bei 15 Patienten eine totale Exstirpation des Tumors durchgeführt worden. In dieser Subgruppe ergab sich ein medianes Überleben von 21,4 Monaten. Eine subtotale Tumorexstirpation erhielten 15 Patienten. Hier ergab die Analyse 24,9 Monate medianes Überleben. Bei den übrigen Patienten stand der Operationsstatus nicht eindeutig fest.

Bei beiden Patientengruppen wurde in den Operationsberichten vielfach keine Unterscheidung zwischen subtotaler Exstirpation und Biopsie gemacht, so dass eine Unterscheidung in diese weitere Subgruppe nicht unternommen werden konnte.

4.7.3. Überleben in Abhängigkeit vom Lebensalter

In der Gruppe A zeigte sich für die Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 60 Jahre alt gewesen waren, ein medianes Überleben von 14,2 Monaten. Für die Patienten, die bei Diagnosestellung 60 Jahre oder älter gewesen waren, ergab sich ein medianes Überleben von 10,3 Monaten.

In der Gruppe B zeigte die Patientengruppe, die bei Diagnosestellung unter 60 Jahre gewesen war, ein medianes Überleben von 25,5 Monaten. Die Gruppe der älteren Patienten mit Lebensalter von 60 oder mehr Jahren bei Erstdiagnose zeigten ein Überleben von 16,7 Monaten.

4.7.4. Überleben in Abhängigkeit vom Behandlungsintervall

In der Gruppe A wurden die Daten von 42 Patienten zum Behandlungsintervall mit den Überlebensdaten verglichen. Die 32 Patienten mit einem Beginn der adjuvanten Therapie innerhalb eines Intervalls von weniger als 30 Tagen zeigte sich ein medianes Überleben von 14,9 Monaten. Bei den 5 Patienten mit einem Beginn der adjuvanten Therapie nach 30 oder mehr Tagen ergab sich ein medianes Überleben von 12,8 Monaten.

In der Gruppe B wurden 11 Patienten nach weniger als 30 Tagen adjuvant behandelt. Es ergab sich ein medianes Überleben von 28,1 Monaten. Für die Gruppe von 18 Patienten, die nach mehr als 30 Tagen adjuvant behandelt wurden, ergab sich ein medianes Überleben von 25,8 Monaten.

4.8. Toxizität und resultierende Nebenwirkungen

In beiden Gruppen zeigte sich eine nur sehr geringe Toxizität der Radiatio. Die Toxizität zeigte sich als Alopezie im Bestrahlungsfeld bei 100 % der Patienten beider Gruppen. Die akuten Toxizitäten, die bei Behandlungsabschluss in den beiden Gruppen aufgenommen wurden, beschränkten sich ansonsten auf ein Erythem im Bereich der bestrahlten Kopfhaut. Bei keinem Patienten wurde ein Erythem von mehr als Grad I festgestellt. Hier wurde symptomatisch mit Wundsalbe behandelt. Die Hautbeschwerden wurden bei den Nachsorgeuntersuchungen, sechs Wochen nach Abschluss der Therapie, nicht mehr beklagt.

In der Gruppe A mussten 28 Patienten (40,6 %) unter der Therapie mit Dexamethason-Tabletten zur Behandlung eines symptomatischen Hirnödems versorgt werden. In der Gruppe B war dies bei 18 Patienten (45 %) notwendig.

Die Symptome des Hirnödems waren in keinem Fall ausgeprägt. Sie waren nach LENT-SOMA-Einteilung mit Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerz als Symptome Grad I zu klassifizieren.^{40 (1995)}

In der Gruppe B wurde im Unterschied zu der Gruppe A zusätzlich das Auftreten einer behandlungsrelevanten Thrombozytopenie untersucht. Bei fünf Patienten wurden Thrombozytenzahlen von unter 200 / μ l festgestellt. In der ganzen Zeit der Therapie und Nachsorge war es wegen einer Thrombozytopenie zu keinem einzigen Abbruch der Radio- oder Chemotherapie gekommen.

Als weitere Nebenwirkung der Radiotherapie wurde von den meisten Patienten beider Gruppen die Fatigue genannt. Keiner der Patienten gab nach sechs Wochen Nachsorge noch Fatigue an.

Es kam in keiner der Gruppen zu Episoden mit fokalen oder generalisierten Krampfanfällen im Rahmen der Therapie. Der Abbruch der Therapie war in beiden Gruppen bei keinem Patienten notwendig.

4.9. Rezidiv

Im Zeitraum der Nachbeobachtung kam es in der Gruppe A bei 28 Patienten (40 %) zu einem histologisch gesicherten Rezidiv und operativer Therapie. In 5 Fällen erhielten die Patienten im Verlauf der weiteren Nachsorge eine erneute Operation bei zweitem Rezidivtumor.

In der Gruppe B wurde bei 8 Patienten (20%) ein Rezidiv operativ entfernt. Bei einem Patienten kam es zu einer zweiten Operation bei erneutem Rezidiv.

Keiner der Patienten mit Rezidivtumor ist zu einer Radiatio des Rezidivs vorgestellt worden. Nach operativer Therapie erhielten diese Patienten zum Teil Chemotherapie mit Temozolomid, zum Teil nur supportive Therapie mit Corticosteroiden.

4.10. Lebensqualität

Die Patienten beider Gruppen wurden nicht mittels Fragebogen zu der Lebensqualität unter der Therapie befragt. Jedoch gibt das sehr geringe Nebenwirkungsspektrum einen guten Anhalt für die Einschätzung der Lebensqualität unter Therapie.

Im Vergleich Patientendaten zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe A und der Gruppe B einer vergleichbaren supportiven Therapie mit Corticosteroiden bedurften. Dies stützt die Behauptung, dass eine Kombinationstherapie mit Radiatio und Temozolomidtherapie zu keiner wesentlich größeren Toxizität im Sinne eines Hirnödems führt, als eine alleinige Radiatio. Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen waren in

keinem Fall notwendig. Eine stationäre Aufnahme fand in der Gruppe B nicht statt, die Patienten der Gruppe A wurden wegen der Hyperfraktionierung mit zwei Bestrahlungen am Tage in der Regel im stationären Rahmen bestrahlt.

Die Fatigue, die von Patienten beider Gruppen als Nebenwirkung genannt wurde, schränkte die Patienten in der Nachsorgezeit nicht lange ein. Bei der ersten Nachsorgeuntersuchung nach sechs Wochen wurde Fatigue nicht mehr als Beschwerde genannt.

5. Diskussion

Die Therapie des Glioblastoma multiforme als aggressiv wachsender Tumor mit schlechter Prognose ist eine medizinische Herausforderung. Stupp et al. (2002) publizierten, dass sich die Dauer des Überlebens durch eine Chemotherapie mit Temozolomid bedeutend verlängern ließ. Der Überlebensvorteil war statistisch signifikant für das Gesamtüberleben sowie die Dauer des Rezidiv-freien Überlebens.³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002)

In dieser retrospektiven Analyse sollte anhand eines aus der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel stammenden Patientenkollektivs untersucht werden, welchen Überlebensvorteil eine kombinierte Radio-Chemotherapie mit Temozolomid im Vergleich zu einer alleinigen hyperfraktionierten Radiotherapie mit sich bringt. Zudem wurde eine Auswertung der Begleitfaktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung durchgeführt.

Die Daten in der Literatur zeigen, dass die untersuchten Gruppen der Patienten aus dem Universitätsklinikum in Kiel mit dem Patientenkollektiv anderer großer Studien verglichen werden kann.²⁰ (Burger and Green 1987),⁴¹ (Caloglu, Yurut-Caloglu et al. 2009) Bezüglich der Tumorlokalisation, der Symptomatik bei Diagnosestellung und des zeitlichen Ablaufs der Therapie und der operativen Versorgung entsprechen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen weitgehend der Literatur. Das Regime der adjuvanten Behandlung entspricht in dieser Untersuchung für die Gruppe B dem Studienprotokoll nach Stupp et al.³⁴ (Stupp, Pavlidis et al. 2005) In der Gruppe A entspricht die Dosierung und Fraktionierung der Radiotherapie ebenfalls Schemata vergleichbarer Kliniken.

5.1. Patientenkollektiv

Die beiden Patientengruppen wurden aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Strahlentherapie am UK-SH, Campus Kiel, entsprechend der postoperativen Therapie, alleinige Radiotherapie oder kombinierten Radio-Chemotherapie, ausgewählt. Eine bewusste Verteilung einzelner Patienten in die eine oder andere Patientengruppe kann ausgeschlossen werden, da die kombinierte Radio-Chemotherapie zum Therapiezeitpunkt der Gruppe A (2000-2003) noch nicht zur Verfügung stand. Als diese Patienten mit der reinen hyperfraktionierten Radiatio behandelt worden waren, war dies neben einer Ganzhirnradiatio die Methode der Wahl. ⁴² (DeAngelis, Burger et al. 1998)

Dies schließt eine Auswahl von Patienten mit hohem Lebensalter oder einer fortgeschrittenen Erkrankung gegenüber jüngeren Patienten oder Patienten mit besserem Karnofsky-Index von vornherein aus. Eine Problematik neuerer Studien, die eine Chemotherapie mit einschließen. ⁴³ (Ampil, Nanda et al. 1998),⁴⁴ (Elder and Chiocca)

Mit Ausnahme einiger dänischer Patienten in der Gruppe B waren alle Patienten nur am UK-SH, Campus Kiel, behandelt worden. Die Patientengruppen glichen sich hinsichtlich Alter, Geschlecht und des Operationsstatus, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die beiden Gruppen vergleichbar waren.

5.2. Einfluss der Radiatio auf das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der beiden Gruppen wurde verglichen, um darzustellen, welchen Vorteil die kombinierte Radio-Chemotherapie gegenüber einer alleinigen hyperfraktionierten, akzelerierten Radiatio hat.

Das Überleben der Patienten in der Gruppe A betrug im Median 9,7 Monate und in der Gruppe B 20,3 Monate. Dies entspricht dem Gesamtüberleben in vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur.³⁴ (Stupp, Mason et al. 2005),³⁶ (Wick, Platten et al.),⁴⁵ (Stupp, Hegi et al. 2009)

Patienten, die keine Chemotherapie erhalten können, profitieren nachweislich schon durch eine alleinige Radiatio.⁴⁶ (Marina, Suh et al. 2008) In der Regel sind dies ältere Patienten mit Begleiterkrankungen, die eine Chemotherapie und ggf. auch bereits eine umfangreiche operative Versorgung unmöglich machen.⁴⁶ (Marina, Suh et al. 2008) Die Frage bleibt, ob nicht in neueren Studien durch die Selektionierung der Patienten mit hohem Lebensalter oder schlechterem Karnofsky-Index ein statistisch signifikant schlechteres Überleben bei alleiniger Radiatio entsteht. Weiterhin muss überlegt werden, ob der Überlebensgewinn die Zeit der Therapie wirklich rechtfertigt.

In einer randomisierten Studie aus Frankreich mit 84 Patienten im Alter von über 70 Jahren zeigte sich, dass mit einer Radiatio (28 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy) im Vergleich zu einer Therapie nach *best supportive care* das Rezidiv-freie Überleben von 7 auf 14 Wochen verlängert werden konnte. Das Gesamtüberleben ließ sich von 4,0 auf 6,5 Monate steigern.⁴⁷ (Roa, Brasher et al. 2004) Ein Vergleich des Überlebensvorteils einer alleinigen Radiatio zu der *best supportive care* mit reiner antiödematöser Therapie fehlte methodenbedingt für dieses Patientenkollektiv. In einer weiteren randomisierten Studie betrug das Überleben unter *best supportive care* im Median 4,0 Monate.⁴⁸ (Keime-Guibert, Chinot et al. 2007)

In der Untersuchung von Onoyama et al. (1976) erreichten 19 % der eingeschlossenen Patienten mit Strahlentherapie ein Gesamtüberleben von drei Jahren oder mehr. Dies ist verglichen mit den Daten von anderen Untersuchungen ohne

Strahlentherapie ein großer Zugewinn gewesen, obgleich die Radiatio damals noch als Ganzhirnradiatio (WBRT) mit Kobald 60 durchgeführt wurde und nicht mit einer aktuell üblichen Dosierung.³ (Onoyama, Abe et al. 1976) In weiteren Vergleichsstudien lebten die Patienten unabhängig vom Lebensalter und der operativen Therapie ohne adjuvante Behandlung deutlich kürzer als diejenigen mit hyperfraktionierter Radiation, die 9,7 Monate mediane Überlebenszeit erreichten. Somit kann von einem Überlebensvorteil allein aufgrund adjuvanter Radiatio ausgegangen werden.⁴⁷ (Roa, Brasher et al. 2004),⁴⁹ (Roth and Elvidge 1960),⁵⁰ (Burger and Vollmer 1980)

Wick et al. beobachtete in der randomisierten NOA-8 Studie, dass das mediane Überleben von Patienten mit alleiniger adjuvanter Radiatio mit 9,6 Monaten sogar dem der Patienten mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie mit 8,6 Monaten überlegen war. Ebenso lag das Rezidiv-freie Überleben in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Radiatio etwas über dem der Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Somit ergab sich die Schlussfolgerung, dass Patienten mit einer postoperativen Radiatio einen Lebenszeitgewinn erreichen können.³⁶ (Wick, Platten et al.) Es stellt sich die Frage, nach den Selektionskriterien für Patienten hinsichtlich einer Therapie mit alleiniger postoperativer Radiatio. Nach Li et al. (2010) existiert bereits ein Score, nach dem die behandelnden Ärzte im Team die voraussichtliche Prognose erstellen können. Hierbei werden neben den neurologischen Ausfallserscheinungen der Karnofsky-Index, das Lebensalter und der Operationsstatus beachtet.⁵¹ (Li, Wang et al.)

(Li, Wang et al.)5.3. Prognostische Bedeutung des Karnofsky-Index

Die Patienten der vorliegenden Arbeit zeigten im Median einen postoperativen Karnofsky-Index von 85 %. Nach Radiatio lag der mediane Karnofsky-Index ebenfalls bei 85 %. Dies entspricht der Fähigkeit zur normalen Aktivität mit wenigen

Krankheitssymptomen. Nur sehr wenige Patienten in der Untersuchung zeigten einen Karnofsky-Index von 50 % oder weniger zu Beginn der Radiatio bzw. Radio-Chemotherapie; in der Gruppe A waren es 4 Patienten, in der Gruppe B ein Patient.

In dem Patientenkollektiv war der Einfluss des Karnofsky-Index vor Beginn der Radiatio oder Radio-Chemotherapie auf das Gesamtüberleben nicht signifikant von prognostischer Bedeutung. Dies lag an dem kleinen Patientenkollektiv. In verschiedenen Untersuchungen in der Literatur wird jedoch auf die prognostische Bedeutung des Karnofsky-Index hingewiesen.⁴⁴ (Elder and Chiocca),⁴⁶ (Marina, Suh et al. 2008),⁵² (Chaichana, Parker et al.)

Besonders Chaichana et al. (2009) haben die statistisch hochsignifikante Korrelation zwischen hohem Alter und schlechtem Karnofsky-Index einerseits und einer schlechten Prognose andererseits festgestellt. Auf Basis der Ergebnisse aus einer Analyse der prätherapeutischen Merkmale wie Lebensalter, Karnofsky-Index und neurologischen Defizite, vor allem der motorischen und sprachlichen Defizite, bei über 300 Patienten, erstellten die Autoren eine Einteilung in vier Prognosegruppen. Der Karnofsky-Index stellte sich in ihrer Untersuchung als einer der wichtigsten Prognosefaktoren heraus.⁵² (Chaichana, Parker et al.)

Unter Umständen führt ein schlechterer Karnofsky-Index zu der Wahl einer *best supportive care* anstelle einer Radiatio oder Radio-Chemotherapie nach operativer Therapie.⁵³ (Vigano, Donaldson et al. 2004) Diese Entscheidung kann das Überleben der Patienten deutlich verkürzen.⁵⁴ (Verger, Conill et al. 1993)

In der vorliegenden Studie besaßen die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 50 % oder weniger zwar eine deutlich kürzere Überlebenszeit als die Patienten mit einem hohen Karnofsky-Index. Das Nebenwirkungsprofil entsprach aber dem der Patienten mit

hohem Karnofsky-Index. Eine Unterbrechung oder ein Therapieabbruch war auch bei Patienten mit schlechtem Ausgangs-Karnofsky-Index nicht nötig. In der Literatur dagegen findet sich in einigen Studien der Hinweis, dass ein hoher Karnofsky-Index mit einem besseren Überleben verbunden ist.³⁹ (Koch 2008) Im Verlauf der Radiatio und Radio-Chemotherapie ergab sich bei den Patienten der vorliegenden Studie wie auch bei denen großer Vergleichsstudien kein nennenswerter Abfall des Karnofsky-Index, was für eine gute Verträglichkeit beider Therapiemethoden spricht.⁴⁶ (Marina, Suh et al. 2008),⁵⁵ (MacKay and Sellers 1968),⁵⁶ (Mirimanoff, Gorlia et al. 2006)

5.4. Prognostische Bedeutung des Operationsstatus

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden im Wesentlichen (in der Gruppe A zu 61 %, in der Gruppe B zu 37,5 %) total operiert.

Zwischen dem Operationsstatus und dem Gesamtüberleben ließ sich in diesem Kollektiv keine signifikante Verbindung mit verbessertem Überleben beobachten. Zumal in einigen Fällen retrospektiv nicht zwischen subtotaler Exstirpation und Biopsie unterschieden werden konnte. In der Literatur findet sich eine größere Zahl an Untersuchungen, aus denen hervorgeht, dass der Operationsstatus, vor allen Dingen die Unterscheidung zwischen Tumorexstirpation und offener Biopsie, zu den wesentlichen prognostischen Parametern gezählt wird.⁵² (Chaichana, Parker et al.), ⁵³ (Vigano, Donaldson et al. 2004) Es zeigte sich außerdem, dass eine subtotale Entfernung des Tumors kein signifikant besseres Überleben zur Folge hat als die Totalexstirpation. Statistisch aussagekräftig ist jedoch der Überlebensvorteil einer ausgedehnten Tumorentfernung gegenüber der alleinigen Biopsie zur histologischen Sicherung ohne deutliche Reduktion der Tumormasse. Dies gilt allerdings nur für ein Patientenkollektiv mit postoperativer Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie. Daraus folgerten einige Autoren, dass den

Patienten Operationsschäden durch eine zu große Radikalität vor einer Radiotherapie erspart und so operiert werden sollte, dass möglichst wenige Nebenwirkungen verursacht werden.⁵⁷ (Simpson, Horton et al. 1993), ⁵⁸ (Gundersen, Lote et al. 1996), ⁵⁹ (Tramacere, Gianicolo et al. 2008)

Auch Patienten mit hohem Lebensalter oder einem Karnofsky-Index von 50 % oder weniger profitierten von einer Operation.⁶⁰ (Jeremic, Grujicic et al. 1994) Hieraus ist zu schließen, dass jedem Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand zunächst eine umfangreiche operative Entfernung des Tumors angeboten werden sollte.

In einer Studie wurde beobachtet, dass eine reine Operation der Patienten ohne adjuvante Therapie keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil nach sich zog. Dies lag jedoch sehr wahrscheinlich an der unsicheren Datenlage, da den allermeisten Patienten die umfangreiche operative Entfernung des Tumors wie auch eine adjuvante Therapie nicht vorenthalten wird.⁶¹ (Mitchell, Ellison et al. 2005) In einer weiteren Studie konnte für Patienten in einem Alter von bis zu 65 Jahren zumindest ein geringer, aber statistisch signifikanter Überlebensgewinn aufgrund einer intraoperativ MRT-geführten Resektion des größtmöglichen Tumorumfanges gezeigt werden. Ob dieses Ergebnis unter Umständen nur den in der Gruppe der jungen Patienten vorhandenen und bereits bewiesenen Überlebensvorteil beinhaltet, konnte nicht ausgeschlossen werden.⁶² (Kuhnt, Becker et al.)

Der Einsatz von operativ implantierten Gliadel®-Wafers (Carmustin Implantat, Arbor Pharmaceuticals, USA) konnte in anderen Patientenkollektiven keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Hier fehlen noch Vergleichsdaten aus größeren Patientenkollektiven mit der Möglichkeit einer aussagekräftigeren Subgruppenanalyse.⁶³ (Limentani, Asher et al. 2005), ⁶¹ (Mitchell, Ellison et al. 2005)

5.5. Prognostische Bedeutung des Lebensalters bei Erkrankung

Glioblastoma multiforme tritt am häufigsten im höheren Lebensalter auf. Kinder erkranken nur sehr selten an Glioblastomen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 64 Jahre. Mehr als 50 % der Patienten sind über 65 Jahre alt.⁴ (Iwamoto, Cooper et al. 2009)

Das Alter der Patienten in der vorliegenden Arbeit betrug in der Gruppe A im Mittel 61,3 Jahre, in der Gruppe B 52,7 Jahre. Dieser Unterschied zeigte bereits die Tendenz zu einer Veränderung der Therapieoption für jüngeren Patienten zugunsten der kombinierter Radio-Chemotherapie unter Studienbedingungen. Dies ist besonders auffallend, weil der mediane Karnofsky-Index für beide Patientengruppen mit einem Wert von 85 % gleich hoch war.

Hinsichtlich des Zugangs älterer Patienten zu den neuesten Behandlungsmethoden zeigte eine Studie, dass Patienten mit einem Lebensalter von über 80 Jahren signifikant häufiger eine rein palliative Therapie angeboten wird, obgleich die Verträglichkeit der Radiatio auch im hohen Lebensalter in der Regel sehr gut ist.⁶⁴ (Lutterbach, Bartelt et al. 2005) Die Toxizität einer Chemotherapie mit Temozolomid nimmt hingegen bei Patienten im hohen Lebensalter deutlich zu.⁶⁵ (Gallego Perez-Larraya, Ducray et al.)

In den Studien, die sich mit prognostischen Faktoren für die Berechnung des Überlebens der Patienten befassten, finden sich ausschließlich Ergebnisse, die belegen, dass ein höheres Lebensalter mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden ist.³⁹ (Koch 2008),⁵⁹ (Tramacere, Gianicolo et al. 2008),⁶⁶ (Surawicz, Davis et al. 1998) Es stellt sich die Frage, ob eine Selektionierung der jüngeren Patienten für die wirksamere Therapie, die Kombination aus Radio-Chemotherapie, für diesen Unterschied bezüglich der Prognose verantwortlich ist. Zu diesem Thema gibt es etliche Studien, die zeigten, dass eine derartige

Selektionierung jüngerer Patienten nicht ausschlaggebend für die schlechte Prognose der Patienten im Lebensalter über 70 Jahre ist.⁶⁴ (Lutterbach, Bartelt et al. 2005),⁶⁷ (Iwamoto, Reiner et al. 2008) Vielmehr zeigten molekulargenetische Untersuchungen der Tumorzellen, dass ältere Patienten häufig an einem anderen Subtyp des Glioblastoma multiforme erkranken als Patienten in einem Lebensalter von unter 50 Jahren. Jüngere Patienten erkranken eher an einer Entdifferenzierung eines Astrozytoms, während ältere Patienten vorwiegend ein primäres Glioblastom zeigen.¹⁹ (Ohgaki and Kleihues 2007) Die Erkrankung an letzterem Subtyp des Glioblastoms geht mit einer statistisch signifikant schlechteren Prognose einher. In der Zukunft wird die Prognose für einen am Glioblastom erkrankten Patienten vermutlich verstärkt anhand der molekulargenetischen Typisierung erfolgen.¹¹ (Wiltshire, Rasheed et al. 2000),⁶⁸ (Hegi, Liu et al. 2008)

Eine sichere Methode, Patienten hinsichtlich eines vermutlich guten und schlechten Ansprechens auf die Chemotherapie zu selektionieren, wie nach Untersuchungen des MGMT-Promoters zunächst angenommen, gibt es derzeit nicht.⁶⁹ (Hegi, Diserens et al. 2004),⁷⁰ (Aoki, Natsumeda et al.) In einer Phase-II-Studie von Gallego Perez-Larraya et al. (2011)⁶⁵ (Gallego Perez-Larraya, Ducray et al.) hat sich sogar ein geringer Überlebensvorteil bei 33 % der Patienten im Alter über 70 Jahren nach einer Temozolomidtherapie ergeben. Die beobachtete Toxizität mit bis zu 14 % Thrombozytopenien Grad III und IV in diesem Patientenkollektiv hohen Alters überstieg deutlich die Toxizität, die in jüngeren Patientengruppen in anderen Studien (z.B. Stupp et al.: ca. 5 % ihrer Patienten mit Grad III und IV Thrombozytopenien³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002)) ermittelt wurde.⁶⁵ (Gallego Perez-Larraya, Ducray et al.)

Das Lebensalter spielt bei der Prognose durch das Auftreten der aggressiveren Verläufe der Erkrankung, aber auch der schlechteren Verträglichkeit der Chemotherapie, eine Rolle. So haben sich einige Studien speziell dem Thema der Therapie bei älteren Patienten mit Glioblastoma multiforme gewidmet.⁶⁵ (Gallego Perez-Larraya, Ducray et al.),⁷⁰ (Aoki, Natsumeda et al.),⁷¹ (Floyd, Kasper et al.) Durch die genetische Beschaffenheit der Tumore älterer Patienten ist eine schlechtere Prognose durch ein schlechteres Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Temozolomid bereits begründet worden.³⁷ (Stupp and Hegi 2007)

5.6. Prognostische Bedeutung des Behandlungsintervalls

Die Zeitintervalle von der Operation bis zu dem Beginn der adjuvanten Therapie in der Klinik für Strahlentherapie betragen bei den meisten Patienten der Gruppe A weniger als 20 Tage. In der Gruppe B hingegen wurden die meisten Patienten erst nach über 31 Tagen behandelt. Für diese Diskrepanz in den sonst homogenen Gruppen lassen sich mehrere Erklärungen finden.

Die Therapie der Patienten in Gruppe A wurde im stationären Rahmen durchgeführt. Die Vorbereitungen dazu und auch der Beginn der Radiatio konnte bei reizlosen Wundverhältnissen bereits bei noch nicht mobilen oder von dem Eingriff noch nicht vollkommen erholten Patienten durchgeführt werden. Die meisten Patienten der Gruppe B hingegen stellten sich nach Entlassung aus der Klinik für Neurochirurgie ambulant zur Vorbesprechung der Bestrahlung vor. Etliche Patienten wurden zunächst in eine Reha-Einrichtung verlegt, bevor sie nach Durchführung der neurologischen Rehabilitationsmaßnahmen in die Klinik für Strahlentherapie überwiesen wurden.

Des Weiteren war der Anteil dänischer Patienten an der Gruppe B relativ groß. Die Patienten aus Dänemark erschienen im Schnitt nicht früher als 40 Tage nach der Operation zur Besprechung der Therapie. Eine Vorgabe an die dänischen Patienten war, dass sie während der Bestrahlung ambulant als Selbstversorger leben sollten. Es ist zu vermuten, dass dieser Anspruch ebenfalls zu einer Verzögerung der Vorstellung zu der Radio-Chemotherapie geführt hat.

In verschiedenen Studien ist untersucht worden, ob sich aus dem Behandlungsintervall zwischen Operation und Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie ein Einfluss auf das Überleben ergibt.³ (Onoyama, Abe et al. 1976),³² (Salazar, Rubin et al. 1976),⁴¹ (Caloglu, Yurut-

Caloglu et al. 2009) Dies ist scheinbar nicht der Fall. Blumenthal et al. (2009) fanden in ihrer retrospektiven Analyse eines sehr großem Patientenkollektivs sogar heraus, dass sich ein leichter Überlebensvorteil bei den Patienten zeigte, die nach mehr als zehn Tage nach Operation die Radiotherapie erhielten. Dieser kleine Vorteil verlor sich erst bei einem Intervall von mehr als sechs Wochen. Untersucht worden war, ob sich ein längeres Intervall in einem signifikant schlechteren, Rezidiv-freien Überleben oder Gesamtüberleben der Patienten niederschlägt. Den signifikant größten Überlebensvorteil zeigten Patienten, die nach vier Wochen, aber nicht später als nach sechs Wochen mit der Radiatio begonnen hatten.⁷² (Blumenthal, Won et al. 2009) Die Patientenzahlen der hier untersuchten Gruppen war für eine statistisch aussagekräftige Untersuchung zu klein.

5.7. Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation

In beiden Gruppen der vorliegenden Arbeit ließ sich die Lokalisation nicht aussagekräftig auswerten und somit nicht mit einem besseren oder schlechteren Überleben verknüpfen. Einzig Patienten mit einem primär multifokalen Tumorsitz zeigten eine deutlich schlechtere Prognose. Bei der geringen Fallzahl in dieser Untersuchung wurde diese Subgruppenanalyse aber nicht statistisch analysiert.

In der Literatur finden sich Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass Patienten mit einem Glioblastom in der linken Gehirnhälfte eine schlechtere Prognose haben. In einer schwedischen Untersuchung zeigte sich eine statistisch signifikant schlechtere Prognose für Frauen mit einem Glioblastom im linken Frontalhirn. Dies wird auf eine schlechtere Immunabwehr durch einen Verlust der Steuerung, die offensichtlich nur bei Frauen von diesem Hirnareal ausgeht, zurückgeführt.⁷³ (Salford, Nordenstrom et al. 2006),⁷⁴ (Meisel, Schwab et al. 2005)

Demgegenüber stehen Untersuchungen mit zum Teil großer Fallzahl, in denen folgenden, statistisch signifikante Faktoren für eine günstige Prognose angegeben wurde: hoher Karnofsky Index, ein Lebensalter von weniger als 40 Jahren bei Erkrankung, die totale operative Entfernung und ein Tumorsitz im Frontalhirn.⁵⁷ (Simpson, Horton et al. 1993),⁷⁵ (Phuphanich, Ferrall et al. 1993) In diesen Untersuchungen wurde nicht zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterschieden, ebensowenig wie zwischen den Seiten bei der Lokalisation.

In einer großen kanadischen Studie zum Vergleich der prognostischen Faktoren aller Tumorerkrankungen mit Sitz im zentralen Nervensystem wurde eine schlechte Prognose für den supratentoriellen Sitz der Tumoren gezeigt. Eine Unterscheidung in einzelne Tumorarten wurde hier nicht unternommen.⁷⁶ (Matsukado and Kitamura 1967)

Die Folgen für die Patienten bei Verletzung von Hirnarealen, die zum Verlust motorischer oder sensorischer Fähigkeiten führen, sollten nicht vergessen werden. Die Einschränkung der Lebensqualität in den letzten Lebensmonaten ist für die Patienten unter Umständen ohne einen Lebenszeitgewinn hervorgerufen worden.⁷⁷ (Yong and Lonser),⁷⁸ (Sloan)

5.8. Einfluss der Toxizität der Therapie

Die toxische Wirkung der Therapien auf das blutbildende System wurde ermittelt. Das Ausmaß der im Verlauf der Behandlung der Patienten in Gruppe B beobachteten Thrombozytopenie machte weder eine stationäre Behandlung noch eine Reduktion der Chemotherapie notwendig. Die in dem UK-SH diagnostizierten Behandlungstoxizitäten bei den Patienten der Gruppen A und B waren nur als Akuttoxizität anzusehen, bei den Nachsorgeuntersuchungen nach sechs Wochen waren die Hautreaktionen bei allen

Patienten bereits abgeklungen, die Corticosteroidmedikation bei den meisten Patienten bereits wieder ausgeschlichen.

In der Literatur werden in Einzelfallberichten auch schwere Verläufe mit Grad IV Neutropenien oder Thrombozytopenien und noch seltener mit Todesfolge berichtet. In der Studie durch Stupp et al. wurde von schweren Thrombozytopenien bei 6 % der Patienten mit berichtet, in keinem Fall führte dies zum Tode eines Patienten.³³ (Stupp, Dietrich et al. 2002) In verschiedenen weiteren Studien wurde über einen ähnlich geringen Umfang der Toxizitäten der Radio- und Chemotherapie berichtet. Im Rahmen der Radiotherapie werden als Akuttoxizität anzusehende Hautreaktionen genannt, Alopezie sowie sehr seltene Fälle einer Hämatotoxizität bei Temozolomidtherapie. Wichtig bleibt, dass die Akuttoxizität der Therapie mit oder ohne Temozolomid nur in sehr seltenen Fällen zum Abbruch der Therapie führt.³⁰ (Ryken, McDermott et al.),⁷⁹ (Kopecky, Priester et al.)

5.9. Lebensqualität und Corticosteroid-Bedarf während der Therapie

Während der Untersuchung der Patienten aus der Klinik für Strahlentherapie des UK-SH, Campus Kiel, wurde keine umfangreiche Befragung zu der Lebensqualität nach der Therapie durchgeführt. Die Nachsorgeberichte zu den Patienten lassen jedoch den Rückschluss auf eine gute Lebensqualität mit nur minimalen Einschränkungen zu. Auch Patienten mit einem Karnofsky-Index von 50 % oder weniger profitierten von einer adjuvanten Radiatio. Die Verlängerung der Lebenszeit bei alleiniger Radiatio ist nicht in dem Umfang möglich wie mittels einer kombinierten Radio-Chemotherapie, kann aber dem Patienten noch einige Monate mehr bei guter Lebensqualität ermöglichen.⁴⁶ (Marina, Suh et al. 2008)

In der Literatur waren keine signifikanten Daten bezüglich der Lebensqualität von Patienten mit einer reinen operativen Therapie, einer adjuvanten Radiotherapie und einer kombinierten Radio-Chemotherapie zu finden. Die Patientengruppen unterscheiden sich im Gesamtüberleben, aber zeigen eine sehr vergleichbare Lebensqualität bedingt durch eine geringe Behandlungstoxizität. Die Signifikanz der Daten war vor allen Dingen wegen mangelnder Vergleichsmöglichkeiten zwischen den wesentlichen Fragen nach Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie dem Verlust der sensorischen und motorischen Fähigkeiten bei Patienten mit unterschiedlichen Therapien nicht zu ermitteln.⁵⁸ (Gundersen,

Lote et al. 1996),⁸⁰ (Taphoorn, van den Bent et al. 2007)

Im Vergleich der Nachuntersuchungen der Patienten des UK-SH, Campus Kiel, zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe A einer etwas umfangreicheren supportiven Therapie mit Corticosteroiden als die Patienten der Gruppe B bedurften. Dies stützt die Behauptung, dass eine Kombinationstherapie mit Radiatio und Temozolomidtherapie zu keiner wesentlich größeren Toxizität im Sinne eines Hirnödems führt als eine alleinige Radiatio. So ist es auch in der Vergleichsliteratur zu finden.⁴⁵ (Stupp, Hegi et al. 2009)

6. Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme gehört weiterhin zu den hirneigenen Tumoren mit der schlechtesten Prognose. In dieser retrospektiven Vergleichsanalyse wurde die Krankengeschichte aller Patienten eingeschlossen, die zwischen 2000 und 2007 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bei einem histologisch gesicherten und zuvor operativ therapierten Glioblastoma multiforme mit alleiniger Radiotherapie oder kombinierter Radio-Chemotherapie behandelt wurden. Es wurden das Gesamtüberleben und die für die Prognose relevanten Faktoren Karnofsky-Index, Lebensalter bei Diagnosestellung, Operationsstatus, Intervall von Operation zu adjuvanter Therapie und Tumorlokalisierung sowie die Akuttoxizität der Therapie und Hinweise auf die Lebensqualität untersucht.

Insgesamt wurden 109 Patienten evaluiert. Davon erhielten 69 Patienten eine alleinige, hyperfraktionierte Radiatio mit 54 Gy Gesamtdosis in einer Fraktionierung von 1,8 Gy zweimal pro Tag. 40 Patienten erhielten die kombinierte Radio-Chemotherapie nach dem Stupp-Schema mit 60 Gy Gesamtdosis bei einer Fraktionierung von 2,0 Gy einmal am Tag. Das Alter der Patienten in der Gruppe A betrug im Mittel 61,3 Jahre, in der Gruppe B im Mittel 52,7 Jahre. Zu Beginn der Radiotherapie oder kombinierten Radio-Chemotherapie ergab sich für die Patienten beider Gruppen ein durchschnittlicher Karnofsky-Index von 80 – 100 %. Der adjuvanten Therapie war bei allen Patienten eine Operation vorausgegangen. In der Gruppe A war die Tumoroperation bei 61 % der Patienten total erfolgt, bei 34 % der Patienten subtotal, 3 % erhielten eine offene Biopsie. In der Gruppe B war in 37,5 % der Fälle eine Totaloperation, in 30 % eine subtotale Operation und in 15 % eine offene Biopsie durchgeführt worden.

Das Gesamtüberleben der Patienten in der Gruppe A betrug im Median 9,7 Monate und in der Gruppe B 20,3 Monate. Als prognostisch bedeutsam haben sich das Lebensalter der Patienten bei Erkrankung, der Karnofsky-Index zu Therapiebeginn und der Operationsstatus herausgestellt. Das Intervall zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie, die Akuttoxizität und der Corticosteroidbedarf unter Therapie hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose.

Die Toxizität beider Therapien war nahezu gleich. Akuttoxizität zeigte sich in gleichem Umfang bei beiden Gruppen in Form von Fatigue, Alopezie oder einem Erythem der bestrahlten Haut. Bei keinem der Patienten überstieg die Einstufung der Toxizitäten Grad I nach Lent-Soma. Es gab keine Unterbrechungen oder Abbrüche der Therapie. Angesichts der wenig ausgeprägten Therapietoxizität kann auf eine gute Lebensqualität für die Patienten unter Therapie geschlossen werden.

Im Vergleich zur postoperativen, alleinigen Radiotherapie zeigte die postoperative Radio-Chemotherapie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens, so dass sich diese Behandlungsmethode in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, als wirksame und verträgliche Standardtherapie durchgesetzt hat. Die postoperative, alleinige Radiatio ist für Patienten mit Glioblastoma multiforme in hohem Lebensalter oder bei schlechtem Allgemeinzustand, der eine Chemotherapie nicht mehr zulässt, die Behandlungsalternative der Wahl. Die Radiatio mit raschem, postoperativen Behandlungsbeginn und kurzer Therapiezeit (drei Wochen) kann zu einem deutlichen Lebenszeitgewinn für die Patienten im Vergleich zu einer rein supportiven Behandlung führen.

7. Quellenverzeichnis

(1995). "LENT SOMA scales for all anatomic sites." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1049-1091.

Ampil, F. L., et al. (1998). "Treatment in patients with glioblastoma multiforme and poor performance status: is it worthwhile?" Radiat Med **16**(2): 109-112.

Aoki, H., et al. "[Short course radiotherapy in elderly patients with high-grade glioma]." No Shinkei Geka **40**(7): 593-598.

Aristizabal, S. A. and W. L. Caldwell (1971). "Time-dose-volume relationships in the treatment of glioblastoma multiforme." Radiology **101**(1): 201-202.

Arnold, S. D., et al. (2008). "Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors." Neuro Oncol **10**(2): 171-181.

Bailey, P. and H. Cushing (1925). "Microchemical Color Reactions as an Aid to the Identification and Classification of Brain Tumors." Proc Natl Acad Sci U S A **11**(1): 82-84.

Blumenthal, D. T., et al. (2009). "Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database." J Clin Oncol **27**(5): 733-739.

Brat, D. J., et al. (2007). "Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituitaryoma." Brain Pathol **17**(3): 319-324.

Brisman, R. (1968). "Functional classification of glioblastoma." N Engl J Med **279**(23): 1289.

Burger, P. C. and S. B. Green (1987). "Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme." Cancer **59**(9): 1617-1625.

Burger, P. C. and R. T. Vollmer (1980). "Histologic factors of prognostic significance in the glioblastoma multiforme." Cancer **46**(5): 1179-1186.

Caloglu, M., et al. (2009). "Prognostic factors other than the performance status and age for glioblastoma multiforme: a single-institution experience." J BUON **14**(2): 211-218.

Carpenter, A. V., et al. (1987). "Brain cancer and nonoccupational risk factors: a case-control study among workers at two nuclear facilities." Am J Public Health **77**(9): 1180-1182.

Chaichana, K., et al. "A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme." J Neurosurg **112**(5): 997-1004.

Chandana, S. R., et al. (2008). "Primary brain tumors in adults." Am Fam Physician **77**(10): 1423-1430.

Chen, W. and D. H. Silverman (2008). "Advances in evaluation of primary brain tumors." Semin Nucl Med **38**(4): 240-250.

DeAngelis, L. M. (2009). "Anaplastic glioma: how to prognosticate outcome and choose a treatment strategy. [corrected]." J Clin Oncol **27**(35): 5861-5862.

DeAngelis, L. M., et al. (1998). "Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy?" Ann Neurol **44**(4): 691-695.

Dehdashti, A. R., et al. (2006). "New trends in the medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy." Neurosurg Focus **20**(4): E6.

Dong, S., et al. (2005). "Histology-based expression profiling yields novel prognostic markers in human glioblastoma." J Neuropathol Exp Neurol **64**(11): 948-955.

Druckrey, H., et al. (1967). "[Neurotropic carcinogenic effect of phenyldimethyltriazene on rats]." Naturwissenschaften **54**(7): 171.

Elder, J. B. and E. A. Chiocca "Low Karnofsky Performance Scale score and glioblastoma multiforme." J Neurosurg **115**(2): 217-218; discussion 218-219.

Fisher, J. L., et al. (2007). "Epidemiology of brain tumors." Neurol Clin **25**(4): 867-890, vii.

Floyd, S. R., et al. "Hypofractionated Radiotherapy and Stereotactic Boost with Concurrent and Adjuvant Temozolamide for Glioblastoma in Good Performance Status Elderly Patients - Early Results of a Phase II Trial." Front Oncol **2**: 122.

Gallego Perez-Larraya, J., et al. "Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial." J Clin Oncol **29**(22): 3050-3055.

Giangaspero, F. and P. C. Burger (1983). "Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases." Cancer **52**(12): 2320-2333.

Gundersen, S., et al. (1996). "Prognostic factors for glioblastoma multiforme--development of a prognostic index." Acta Oncol **35 Suppl 8**: 123-127.

Hegi, M. E., et al. (2004). "Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide." Clin Cancer Res **10**(6): 1871-1874.

Hegi, M. E., et al. (2008). "Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity." J Clin Oncol **26**(25): 4189-4199.

Iwamoto, F. M., et al. (2009). "Glioblastoma in the elderly: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007)." Cancer **115**(16): 3758-3766.

Iwamoto, F. M., et al. (2008). "Patterns of care in elderly glioblastoma patients." Ann Neurol **64**(6): 628-634.

Jeremic, B., et al. (1994). "Influence of extent of surgery and tumor location on treatment outcome of patients with glioblastoma multiforme treated with combined modality approach." J Neurooncol **21**(2): 177-185.

Kaplan, E. M., P. (1958). "Non-parametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc **53**: 457-481.

Keime-Guibert, F., et al. (2007). "Radiotherapy for glioblastoma in the elderly." N Engl J Med **356**(15): 1527-1535.

Kleihues, P. and L. H. Sobin (2000). "World Health Organization classification of tumors." Cancer **88**(12): 2887.

Koch, H. J. (2008). "Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index als Prognoseindex bei malignen Hirntumoren Grad III und IV WHO." European Journal of Geriatrics **10**(2).

Kopecky, J., et al. "Aplastic anemia as a cause of death in a patient with glioblastoma multiforme treated with temozolomide." Strahlenther Onkol **186**(8): 452-457.

Kuhnt, D., et al. "Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance." Neuro Oncol **13**(12): 1339-1348.

Langen, K. J., et al. (2008). "Diagnostics of cerebral gliomas with radiolabeled amino acids." Dtsch Arztebl Int **105**(4): 55-61.

Leestma, J. E. (1980). "Brain tumors." Am J Pathol **100**(1): 239-316.

Li, J., et al. "Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification for Glioblastoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys.

Limentani, S. A., et al. (2005). "A phase I trial of surgery, Gliadel wafer implantation, and immediate postoperative carboplatin in combination with radiation therapy for primary anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme." J Neurooncol **72**(3): 241-244.

Louis, D. N., et al. (2001). "Glioma classification: a molecular reappraisal." Am J Pathol **159**(3): 779-786.

Louis, D. N., et al. (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.

Lutterbach, J., et al. (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.

Mackay, E. N. and A. H. Sellers (1968). "Malignant neoplasms of the central nervous system, Ontario Cancer Foundation clinics, 1950-1964." Can Med Assoc J **99**(25): 1245-1253.

Marina, O., et al. (2008). "Treatment outcomes for patients with glioblastoma multiforme and a low Karnofsky Performance Scale score on presentation to a tertiary care institution. Clinical article." J Neurosurg **115**(2): 220-229.

Matsukado, Y. and K. Kitamura (1967). "[Surgery of glioblastoma multiforme and its follow-up results]." No To Shinkei **19**(12): 1251-1257.

McLendon, R. E., et al. (1985). "The glioblastoma multiforme in Georgia, 1977-1981." Cancer **56**(4): 894-897.

Meisel, C., et al. (2005). "Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome." Nat Rev Neurosci **6**(10): 775-786.

Mirimanoff, R. O., et al. (2006). "Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial." J Clin Oncol **24**(16): 2563-2569.

Mitchell, P., et al. (2005). "Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics." Lancet Neurol **4**(7): 413-422.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2007). "Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma." Am J Pathol **170**(5): 1445-1453.

Onoyama, Y., et al. (1976). "Radiation therapy in the treatment of glioblastoma." AJR Am J Roentgenol **126**(3): 481-492.

Phuphanich, S., et al. (1993). "Long-term survival in malignant glioma. Prognostic factors." J Fla Med Assoc **80**(3): 181-184.

Rasmussen, T. B., et al. (1940). "Pathologic Classification, with Surgical Consideration, of Intraspinal Tumors." Ann Surg **111**(4): 513-530.

Register, C. B. T. (2004-2006). "Data Analyses of the NPCR and SEER data 2004-2006."

Roa, W., et al. (2004). "Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial." J Clin Oncol **22**(9): 1583-1588.

Roth, J. G. and A. R. Elvidge (1960). "Glioblastoma multiforme: a clinical survey." J Neurosurg **17**: 736-750.

Rubinstein, L. J., et al. (1973). "In vitro characteristics of human glioblastomas maintained in organ culture systems. Light microscopy observations." Am J Pathol **71**(1): 61-80.

Ryken, T. C., et al. "The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol **96**(1): 103-114.

Salazar, O. M., et al. (1976). "High dose radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme: a preliminary report." Int J Radiat Oncol Biol Phys **1**(7-8): 717-727.

Salford, L. G., et al. (2006). "Women with left frontal glioblastoma have a significantly shorter survival--why?" Neuro Oncol **8**(4): 290-291.

Simpson, J. R., et al. (1993). "Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **26**(2): 239-244.

Sloan, A. E. "Surgery for glioblastoma multiforme." J Neurosurg **114**(3): 585-586; discussion 586.

Smith, J. S. and R. B. Jenkins (2000). "Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications." Front Biosci **5**: D213-231.

Stupp, R., et al. (2002). "Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide." J Clin Oncol **20**(5): 1375-1382.

Stupp, R. and M. E. Hegi (2007). "Methylguanine methyltransferase testing in glioblastoma: when and how?" J Clin Oncol **25**(12): 1459-1460.

Stupp, R., et al. (2009). "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 the EORTC-NCIC trial." Lancet Oncol **10**(5): 459-466.

Stupp, R., et al. (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-996.

Stupp, R., et al. (2005). "ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma." Ann Oncol **16 Suppl 1**: i64-65.

Surawicz, T. S., et al. (1998). "Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base." J Neurooncol **40**(2): 151-160.

Taphoorn, M. J., et al. (2007). "Health-related quality of life in patients treated for anaplastic oligodendroglioma with adjuvant chemotherapy: results of a European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized clinical trial." J Clin Oncol **25**(36): 5723-5730.

Tramacere, F., et al. (2008). "[Multivariate analysis of prognostic factors and survival in patients with "glioblastoma multiforme"]." Clin Ter **159**(4): 233-238.

van Kampen, M., et al. (1998). "[The radiosurgery of glioblastoma multiforme in cases of recurrence. The Heidelberg experiences compared to the literature]." Strahlenther Onkol **174**(1): 19-24.

Verger, E., et al. (1993). "[Value of the Karnofsky index as indicator of life prognosis in terminal oncology patients]." Med Clin (Barc) **100**(2): 74.

Vigano, A., et al. (2004). "Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study." Cancer **101**(5): 1090-1098.

Vordermark, D. (2008). "Temporal changes in quality of life (QoL) of patients with primary brain tumors: raw QoL data from a randomized trial as reference for future studies." J Clin Oncol **26**(12): 2061-2062; author reply 2062.

Wick, W., et al. "Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial." Lancet Oncol **13**(7): 707-715.

Wiltshire, R. N., et al. (2000). "Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: potential diagnostic tool for tumor classification." Neuro Oncol **2**(3): 164-173.

Yong, R. L. and R. R. Lonser "Surgery for glioblastoma multiforme: striking a balance." World Neurosurg **76**(6): 528-530.

Internetquellen:

81. Bildarchiv Wikipedia (2013), Copyright: GNU Free Documentation License; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glioblastoma_%283%29.jpg; 16.01.2013

Publizierter Abstrakt:

Gibas, K., Schultze, J., Krarup-Hansen, A., Schultka, S., Kimmig, B.: Vergleichsanalyse der postoperativ-adjuvanten Radiotherapie beim Glioblastoma multiforme. StrahlentherOnkol **186**, Sondernr. 1 (2010) 117.

Schultze J, Gibas K, Kimmig B, Dunst J: Langzeitüberleben beim Glioblastoma multiforme: Prädiktive Faktoren. StrahlentherOnkol **190**, Sondernr. 1 (2014) 121

8. Lebenslauf

Name	Katharina Erika Gibas
Geburtsname	Felsner
Geburtsdatum	07.05.1973
Geburtsort	Celle

Studium

Oktober 1995	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
September 1998	Physikum
März 1999	Erstes Staatsexamen
März 2001	Zweites Staatsexamen
Mai 2002	Drittes Staatsexamen

Tätigkeit als Ärztin

01.10.02-31.03.04 Frauenklinik des Klinikum Hannover Nordstadt

01.04.04-30.09.04 Frauenklinik des Heidekreisklinikums Soltau

01.03.05-30.06.07 Klinik für Strahlentherapie und spezieller Onkologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

01.07.07-30.09.2011 Klinik für Strahlentherapie des UKSH Campus Kiel

seit dem 01.10.2011 Praxis Curavid, Lübeck

Facharztprüfung 22.12.2011

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig, Direktor der Klinik für Strahlentherapie des UK-SH, Campus Kiel und Dr. J. Schultze, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie des UK-SH, Campus Kiel, für die Überlassung des Themas, die freundliche wissenschaftliche Betreuung und die Möglichkeit der Nutzung aller apparativen und räumlichen Einrichtungen. Ferner danke ich Professor Dr. med. A. Nabavi für die freundliche und unkomplizierte Unterstützung und die Möglichkeit der Zusammenarbeit.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen Freunden für die geduldige Unterstützung in diesem Vorhaben von ganzem Herzen.