

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

AUSWIRKUNG VERSCHIEDENER THERAPIEN AUF DEN
KLINISCHEN VERLAUF UND DIE LEBENSQUALITÄT BEI 717
PATIENTEN MIT EINEM GLIOBLASTOM

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

vorgelegt von
MAXIMILIAN ALBRECHT
aus Filderstadt

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas M. Stark, imland Klinik
Rendsburg Klinik für Neurochirurgie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Christiane Pott, Universitätsklinikum
Kiel, Klinik für Innere Medizin II

Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2021

Zum Druck genehmigt Kiel, den 08.04.2021

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Gewidmet
Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1	Einleitung..... 1
1.1	Definition und Epidemiologie..... 1
1.2	Symptome und Befunde 2
1.3	Apparative Diagnostik 3
1.4	Histopathologie..... 5
1.5	O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)..... 6
1.6	Therapie..... 6
1.6.1	Temozolomid 9
1.6.2	Intraoperative Hilfsmittel zur Tumorentfernung..... 9
2	Material und Methoden..... 12
2.1	Patientenkollektiv 12
2.2	Untersuchungsparameter 12
2.3	Statistische Methoden 15
2.3.1	Univariate Analyse 15
2.3.2	Multivariate Analyse..... 17
3	Ergebnisse..... 19
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs..... 19
3.2	Ergebnisse der univariaten Analyse 24
3.2.1	Faktor Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen (KS/Ü/E)..... 25
3.2.2	Faktor Krampfanfall 27
3.2.3	Faktor neuropsychiatrische Symptome (NPY)..... 28

3.2.4	Faktor präoperativer Wert ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS prä 70)	29
3.2.5	Faktor postoperativer Wert ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS post 70)	30
3.2.6	Faktor Totalresektion	32
3.2.7	Faktor Subtotalresektion	33
3.2.8	Faktor Biopsie	34
3.2.9	Faktor STUPP-Schema (STUPP)	35
3.2.10	Faktor Chemotherapie	36
3.2.11	Faktor Carmustin	37
3.2.12	Faktor intraoperatives MRT (iMRT)	38
3.2.13	Faktor 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)	39
3.2.14	Faktor Wachoperation	40
3.2.15	Faktor multifokale Tumorage (multifokal)	41
3.2.16	Faktor primäre Tumorgenese	42
3.2.17	Faktor Studienteilnahme	44
3.2.18	Faktor Altersgruppen	45
3.3	Ergebnisse der multivariaten Analyse	47
4	Diskussion	50
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	61
	Veröffentlichung	72
	Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeitsverteilung von Gliomen.	1
Abbildung 2: Präoperative c-MRT-Bilder eines Glioblastoms.	4
Abbildung 3: Histologische und immunhistochemische Färbung eines Glioblastompräparats.	6
Abbildung 4: Intraoperative Aufnahmen mit 5-ALA Anfärbung.	11
Abbildung 5: Geschlechterverteilung von Patienten mit einem Glioblastom.	20
Abbildung 6: Zerebrale Tumorlokalisation im untersuchten Patientenkollektiv.	21
Abbildung 7: Verteilung des Resektionsausmaßes.	22
Abbildung 8: Symptomverteilung bei Patienten im untersuchten Patientenkollektiv.	23
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen (KS/Ü/E).	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Krampfanfall.	27
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor neuropsychiatrische Symptome (NPY).	28
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor präoperativer Wert von ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS prä 70).	29
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor postoperativer Wert von ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS post 70).	30
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Totalresektion.	32
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zu Überlebenszeit mit dem Faktor Subtotalresektion.	33
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Biopsie.	34
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor STUPP-Schema (STUPP).	35

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Chemotherapie.....	36
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Carmustin...	37
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor intraoperatives MRT (iMRT).....	38
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor 5-Aminolävulinsäure (5-ALA).	39
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Wachoperation.	40
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor multifokale Tumorage (Multifokal).	41
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor primäre Tumorgenese.....	42
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Studienteilnahme.....	44
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Altersgruppen.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung klinischer Symptome eines Glioblastoms.	3
Tabelle 2: Karnofsky-Performance-Scale.	13
Tabelle 3: Gruppeneinteilung für die univariate Analyse.	14
Tabelle 4: Übersicht über die Signifikanzniveaus.	17
Tabelle 5: Restliche Ergebnisse der univariaten Analyse.	46
Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse.	47

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
APC	Aktivierte Protein C
CCND1	Cyclin D1
CDK 4 und 6	Cyclin-dependent-kinase 2 und 6
CDKN2A und 2B	Cyclin-dependent-kinase-inhibitor 2A und 2B
CT	Computertomographie
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBM	Glioblastom
IDH1	Isozitatdehydrogenase 1
iMRT	intraoperative Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky-Performance-Scale
MDM2	Murine double minute 2
MGMT	0-6 Methylguanin-DNA Methyltransferase
MLH1	Human mutL homolog 1
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	mutS homolog 2
NPY	neuropsychiatrische Symptome
P14ARF	p14 alternate reading frame
PET	Positronenemissionstomographie
PMS2	postmeiotic segregation increased 2
PpIX	Protoporphyrin IX
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RB1	retinoblastoma 1
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumor protein 53
WHO	World-Health-Organisation

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor beim Erwachsenen. Die Inzidenz beträgt 3-5/100.000/a. Sie scheint in Europa fast doppelt so hoch zu sein wie in Afrika und Asien. Männer sind etwas häufiger betroffen. Das Verhältnis ist 1,7 zu 1 (Ostrom et al. 2019; Preusser et al. 2011). Die mediane Überlebenszeit beträgt 14,6 Monate nach der Operation und kombinierter Radatio-/Chemotherapie mit Temozolomid. Selbst in den günstigsten Fällen sterben die meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren (Stupp et al. 2005). Die 5-Jahres Überlebensrate ist kleiner als 3% (Ohgaki et al. 2005). Wichtige Indikatoren für das Outcome sind das Alter und der klinische Zustand bei der Diagnosestellung. Eine älter werdende Bevölkerung und eine verbesserte Diagnostik ließen die Inzidenz in den letzten 20 bis 30 Jahren steigen. Dieser Anstieg ist fast ausschließlich bei Patienten über 70 Jahren zu beobachten (Laperriere et al. 2013). Die Verteilungshäufigkeit der verschiedenen Tumortypen wird in Abbildung 1 dargestellt.

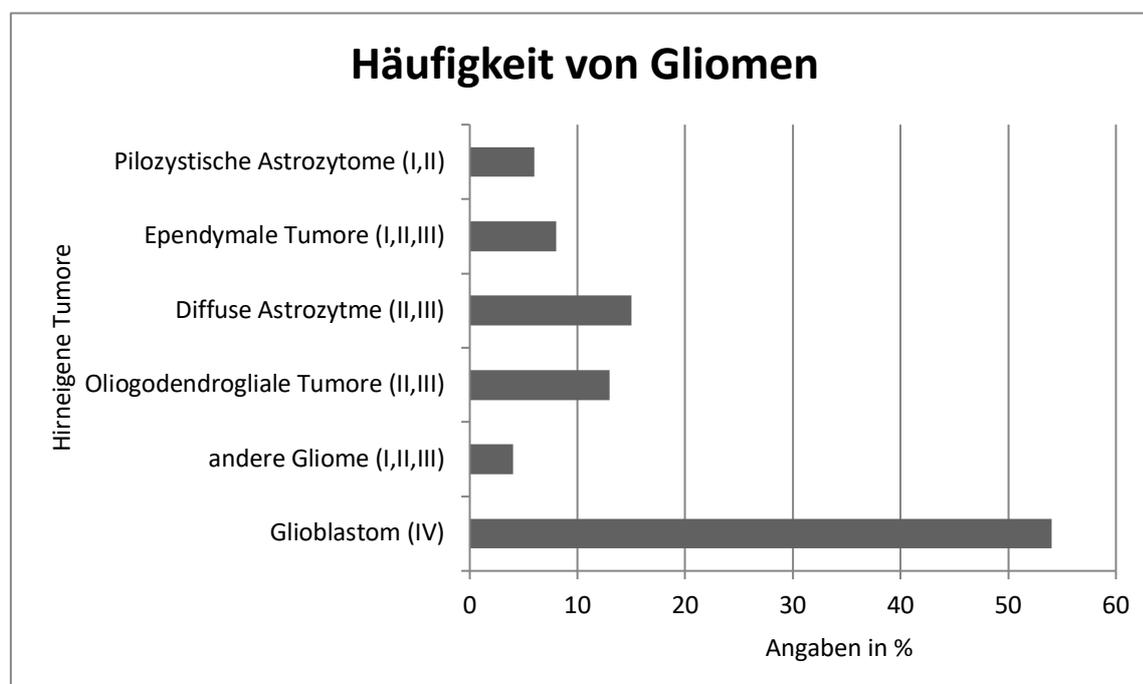


Abbildung 1: Relative Häufigkeitsverteilung von Gliomen.

Die Tumorgrade der World-Health-Organisation (WHO) sind in Klammern angegeben. Die Verteilung der einzelnen Tumortypen ist in Prozent (%) angegeben. (aus Louis et al. 2016)

Auf einer klinischen und morphologischen Grundlage können mindestens zwei Subtypen des Glioblastoms unterschieden werden. Die Mehrzahl der Fälle sind primäre Glioblastome (95% primär, 5% sekundär), die sich de novo schnell entwickeln, ohne den klinischen oder histologischen Nachweis einer weniger malignen Vorstufe. Dies betrifft v.a. ältere Menschen sowie Patienten mit dem Verlust der Heterozygotie 10q = TERT Mutation (75% der Fälle) (Killela et al. 2013), EGFR Amplifikation (36%), p16INK4a Deletion (31%) und PTEN Mutation (25%). Sekundäre Glioblastome entwickeln sich vorwiegend aus einem Low-Grade Astrozytom oder aus einem anaplastischen Astrozytom, das oft bei jüngeren Patienten vorkommt. Bei den sekundären Glioblastomen sind TP53-Mutationen die am häufigsten und am frühesten nachweisbaren Veränderungen. Außerdem sind TP53-Mutationen bereits bei 60% der Low-Grade Astrozytome nachweisbar (Ohgaki et al. 2007). In weniger als 5% aller Fälle sind andere Familienmitglieder von einem primären Hirntumor betroffen. Das Risiko für ein Glioblastom ist bei einigen genetischen Syndromen erhöht. Darunter fallen das Li-Fraumeni Syndrom (TP53 Mutation), das Turcot-Syndrom (APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 Mutation) und die Neurofibromatose 1 und 2 (Louis et al. 2007).

1.2 Symptome und Befunde

Das klinische Bild ist sehr vielfältig und richtet sich v.a. nach der Lokalisation des Tumors. Es kommt beispielsweise beim Befall des Frontallappens häufig zu Persönlichkeitsveränderungen. Ist die Zentralregion betroffen, weisen Patienten Paresen und/oder periphere sensible Defizite auf. Häufig geben Patienten unspezifische Kopfschmerzen an. Tumorverdächtig sind dabei schwere progressive, einseitige und neu aufgetretene Kopfschmerzen. Eine Hemiparese, Sensibilitätsstörungen oder Gesichtsfeldausfälle sind fokale Zeichen und geben Aufschluss über die Lokalisation des Tumors wieder. Kognitive Veränderungen der Persönlichkeit können sich entwickeln und als psychiatrische Erkrankungen fehlinterpretiert werden. Weitere Symptome sind Aphasie, Krampfanfälle und Anzeichen eines erhöhten Hirndruckes (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen) (Omuro et al. 2013; Forsyth et al. 1993; Glantz et al. 2000).

Die häufigsten Symptome sind Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Benommenheit, Dysphagie und schließlich das Delirium. Einen Überblick über die einzelnen Symptome liefert Tabelle 1.

Symptom	Häufigkeit (%)
Kopfschmerzen	71
Krampfanfall	54
Mentale Veränderungen	52
Papillenödem	52
Hemiparese	43
Erbrechen	32
Dysphagie	27
Bewusstseinsstörung	25
Sehstörungen	18
Hemihypästhesie	14

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung klinischer Symptome eines Glioblastoms.

Klinische Symptome bei Diagnosestellung eines Glioblastoms und deren Häufigkeitsverteilung in Prozent (%) (Meyer M. et al. 2007)

1.3 Apparative Diagnostik

In der nativen Computertomographie (CT) weist der Tumor in der Regel eine inhomogene, hypodense sowie zystische Struktur auf. Auch frische Einblutungen können zu sehen sein. Die CT-Darstellung spielt in der Akutdiagnostik eine wichtige Rolle. Sie dient der Erstdiagnostik einer intrakraniellen (intrazerebralen) Raumforderung und im Verlauf der Erkennung von sekundären Komplikationen (z.B. Einblutung, Liquorzirkulationsstörung). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die Methode der ersten Wahl zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle von Patienten mit GBM. Sie erlaubt die genaue Lokalisation des Tumors und ermöglicht eine Aussage über eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Zur strukturellen Beurteilung werden üblicherweise T2-, FLAIR- und T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Gadoliniumgabe (Kontrastmittel) verwendet. Hierbei zeigen sich kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile und perifokale Ödeme. Die T2-gewichteten Aufnahmen erlauben eine Unterscheidung von Einblutungen. Die diffusionsgewichtete MRT ist in der Lage, zwischen einem nekrotisierenden Tumor und einer Abszesshöhle zu unterscheiden. Exemplarisch ist dies bei einem Patienten mit rechts frontaler Tumorlokalisierung in Abbildung 2 zu sehen.

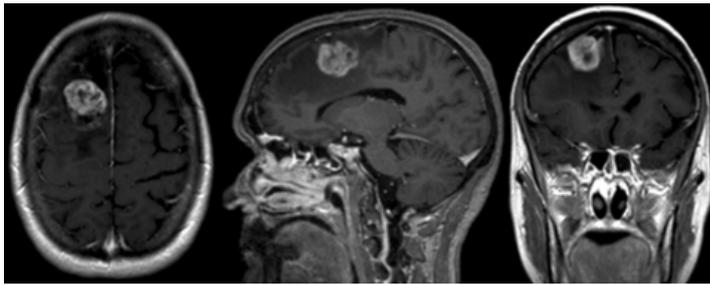


Abbildung 2: Präoperative c-MRT-Bilder eines Glioblastoms.

Präoperative c-MRT-Bilder eines Glioblastoms mit Kontrastmittel (Gadolinium)-aufnehmender Läsion im rechten, oberen Frontalgyrus. Links: T2-Sequenz, Mitte: T1-Sequenz ohne KM, rechts: T1-Sequenz mit KM. Darstellung mit typischer girlandenförmiger Kontrastmittelaufnahme, ringförmigem Rand-Enhancement inklusive zentralen Nekrosen und einem perifokalen Ödem. (aus Jusue Torres et al. 2011)

Im Unterschied zur herkömmlichen MRT-Diagnostik können mit der MR-Spektroskopie zusätzliche Erkenntnisse über den Stoffwechsel von Gliomen gewonnen werden. Dies ermöglicht durch messbare Metabolitensignalintensitäten (N-Acetyl-Aspartat, Cholin, Lactat, Lipide) eine deutliche Abgrenzung zu entzündlichen Prozessen, hirneigenen Tumoren und Metastasen. Ein zusätzlicher Vorteil der genannten Untersuchung ist die genaue Einteilung der Gliome, die für die Wahl der Therapie entscheidend ist.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubt die Darstellung der Hirnaktivität in Bezug auf die veränderte Durchblutung bei gesteigerter Nervenzellaktivität. Über aktive oder passive Verfahren lassen sich verschiedene Kortexareale visualisieren. Mithilfe der Diffusion-Tensor-Bildgebung ist die Lage des Tumors zu größeren Bahnsystemen darstellbar. Diese Methode wird zur genaueren Operationsplanung verwendet.

Die Perfusionsbildgebung ist ein ergänzendes Verfahren in der Diagnostik. Es stehen sich die T2- und die T1-Dynamik gegenüber, die durch unterschiedliche Kontrastmittelverhalten gekennzeichnet sind. Bei der T2-Dynamik wird die Veränderung aufgrund der Passage eines Kontrastmittelbolus im Tumor innerhalb weniger Sekunden erfasst. Bei der T1-Dynamik wird die Kontrastmittelkinetik im Tumor über einen längeren Zeitraum erfasst. Mit der T1-Dynamik lässt sich z.B. ein Maß für die Stärke der Blut-Hirn-Schranken-Störungen berechnen.

Die molekulare Bildgebung mit der Positronenemissionstomographie (PET) hat in den letzten Jahren an diagnostischem Stellenwert zugenommen. Dabei kommen verschiedene Radiotracer zum Einsatz. Mit ihnen können Stoffwechselprozesse wie z.B. Glu-

kocestoffwechsel, Aminosäuretransport, Proliferationsrate und Hypoxie bildlich dargestellt werden (Ertl-Wagner et al. 2013). Spezifischer als mit der MRT gelingt hier die Unterscheidung zwischen Rezidiv und posttherapeutischen Veränderungen wie z.B. der Radionekrose.

1.4 Histopathologie

Das charakteristische histologische Erscheinungsbild besteht in einer regen Mitoseaktivität, Kernpolymorphie, Hyperzellularität, Endothelproliferation und Nekrose. Abbildung 3 zeigt typische histopathologische Schnitte des Glioblastoms. Der Tumor entspricht dem WHO Grad IV (Louis et al. 2016; Ohgaki et al. 2007; Kleihues et al. 2000). Nahezu alle Glioblastome haben Veränderungen in Genen, die an der p53-abhängigen Kontrolle von Zellzyklus und Apoptose beteiligt sind. Dazu zählen neben einer TP53-Mutation eine Amplifikation der Onkogene MDM2 und MDM4 sowie eine homozygote Deletion (Schlegel 1998). Auch Mutationen oder Hypermethylierung des Tumorsuppressorgens p14ARF gehören dazu (Ichimura et al. 2000). Gleichzeitig zeigen über 80% der Glioblastome einen Verlust der Zellzykluskontrolle beim Übergang von der G1- in die S-Phase. Das geschieht entweder durch Abschaltung eines der drei Tumorsuppressorgene CDKN2A, CDKN2B und RB1 oder durch die Amplifikation eines der vier Onkogene CDK4, CDK6, CCND1 (CyclinD1) und CCND3 (CyclinD3) (Riemenschneider et al. 1999; Ichimura et al. 2000). Über 65% der Glioblastome zeigen Allelverluste auf Chromosom 10, wobei Mutationen des Tumorsuppressorgens PTEN (10q23) in etwa 30 - 40% nachweisbar sind (Hamilton et al. 2000). Das EGF-Rezeptorgen auf Chromosom 7p12 ist das am meisten amplifizierte Onkogen in Glioblastomen (Collins 2002). EGFR-Amplifikationen sind in 30 - 40% der primären Glioblastome nachweisbar. Sie sind aber nur selten in sekundären Glioblastomen, Gliosarkomen und Riesenzellglioblastomen zu finden. Eine prognostische Relevanz hat sich bisher für keine der genannten genetischen oder chromosomalen Aberrationen ergeben. Lediglich die in weniger als 10% nachweisbaren kombinierten Deletionen auf 1p und 19q haben eine prognostische Relevanz. D.h., genetische Veränderungen, die typischerweise in oligodendroglialen Tumoren vorkommen, scheinen in Glioblastomen mit einer etwas günstigeren Prognose assoziiert zu sein (Schlegel 1998).

In der immunhistochemischen Diagnostik kommt das Ki67-Antigen, ein Proliferationsmarker, zum Einsatz. Der Ki67/MIB1-Zellmarker erkennt ein Zellkernantigen spezifisch

für proliferierende Zellen in der G1, S, G2 und M-Phase des Zellzyklus. Er wird routinemäßig verwendet, um das Wachstum in Gliomen abzuschätzen (Zuber et al. 1988). Auch in der Abschätzung zwischen gutartigen, präneoplastischen und bösartigen Veränderungen kann die Darstellung mittels des Ki67-Antigens zielführende Ergebnisse liefern.

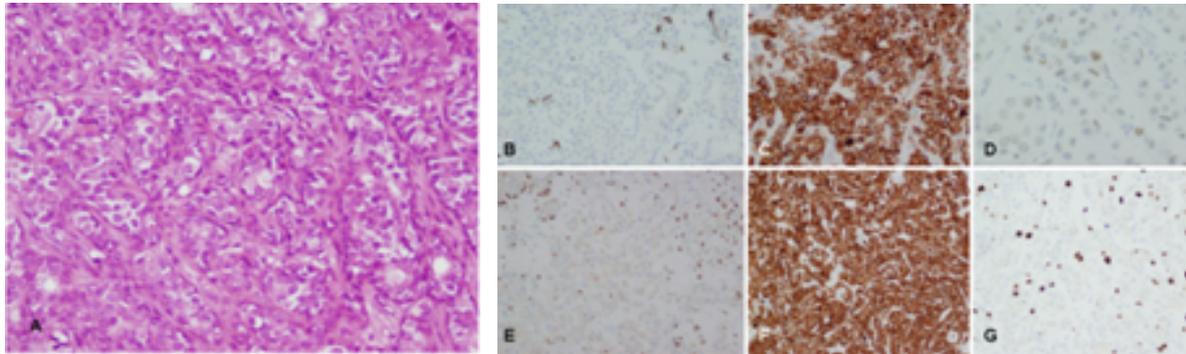


Abbildung 3: Histologische und immunhistochemische Färbung eines Glioblastompräparats.

(A) Hämatoxylin- und Eosinfärbung zeigt, die aus runden bis ovoiden Epithelzellen bestehende Hirngewebsschichten, ohne Kernpleomorphismus oder Atypie. (B) Immunfärbung mit α -SMA wurde nur in wenigen Myoepithelzellen angereichert. (C) CK 8 in den meisten Tumorzellen stark exprimiert. (D) Einigen Epithelzellen mit positiver Reaktion auf p53. (E) Immunfärbung mit p63 in wenigen Myoepithelzellen. (F) CKs AE1 / AE3 in Tumorzellen stark exprimiert. (G) Expression des Ki67-Antigens. (aus Gallego et al. 2011)

1.5 O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)

O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) ist ein zelluläres DNA-Reparaturprotein, das an der Position O6 eine schnelle Umkehrung der Alkylierung von Guanin vornimmt und so z.B. alkylierenden Nitroseharstoffen oder Temozolomid (TMZ) entgegenwirkt. Etwa die Hälfte aller Glioblastome hat jedoch eine verringerte MGMT-Konzentration. Diese Gruppe ist empfänglicher für die Therapie mit Temozolomid (Hegi et al. 2005; Pegg et al. 1995). Der primäre Mechanismus, durch den die MGMT-Expression in Glioblastomen herunter reguliert wird, scheint die Methylierung des MGMT-Promotorgens zu sein (Esteller et al. 2000).

1.6 Therapie

Die Therapie der Wahl ist die möglichst vollständige Resektion der kontrastmittel-aufnehmenden Hirngewebsanteile in der MRT. Sollte diese Option aufgrund der Lage des Tumors oder des Zustandes des Patienten nicht gegeben sein, kommen eine Teilentfernung oder eine biopsische Sicherung infrage, um zumindest die Diagnose zu sichern und den Tumor zu verkleinern.

Die Entfernung bzw. Teilentfernung des Tumors führt oft zu einer schnellen Besserung der Symptome. Die Studienlage ist in Bezug auf die Resektion und den Outcome der Patienten allerdings sehr dünn. Eine Studie von Vuorinen et al. verglich Biopsie und Resektion bei älteren Patienten (über 65 Jahren). Patienten mit Resektion überlebten länger (171 versus 85 Tage, $p = 0,035$) (Vuorinen et al. 2003). Aufgrund des infiltrativen Wachstums bleiben trotz makroskopisch kompletter Resektion Resttumorzellen bestehen. Ist der Tumor in sensiblen Bereichen (z.B. primärer motorischer Kortex) lokalisiert oder wächst er infiltrativ in das Corpus callosum hinein, ist lediglich eine Tumorteilresektion möglich. Primär inoperable Tumore werden nur biopsiert. Die Biopsie erfolgt entweder offen oder stereotaktisch. Multimodale Bildgebung einschließlich konventioneller und funktioneller MRT, die funktionelle Hirnareale und Faserbahnen sichtbar machen, dienen der Planung des neurochirurgischen Vorgehens. Die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) verbessert die Möglichkeit einer vollständigen Entfernung des Tumors und die Überlebensrate (Stummer et al. 2006; Sanai et al. 2009).

Die gleichzeitige Radiochemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid ist die aktuelle Standardtherapie für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom. Temozolomid methyliert v.a. die Position O6 des Guanin-Nukleotids und sorgt somit für den Zelltod. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 573 Patienten zeigten Forschungsgruppen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen (EORTC) und dem National Cancer Institute of Canada (NCIC) eine signifikant verbesserte Überlebensrate mit der frühzeitigen Kombination von Temozolomid und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (Stupp et al. 2005; Stupp et al. 2009). Die mediane Überlebensrate wurde von 12,1 auf 14,6 Monaten deutlich verbessert. Die 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate sind im Vergleich von der alleinigen Strahlentherapie zur Strahlentherapie in Kombination mit Temozolomid von 11% auf 27% bzw. von 2% auf 11% gestiegen (Baumert et al. 2016). Diese Kombinationstherapie ist gut verträglich. In lediglich 7% der Fälle tritt eine schwere, aber gut beherrschbare Hämatotoxizität auf.

Nach der Tumorentfernung kann ein biologisch abbaubarer Wafer, imprägniert mit dem cytotoxischen Mittel Carmustin (1,2 Bis [2-chloreoethyl] -1-nitrosoharnstoff), in das Tumorbett eingelegt werden. Die Wafer setzen vor Ort für ca. 3 Wochen Carmustin

frei. Die Auswirkung auf die Überlebensrate zeigte sich in zwei randomisierten klinischen Studien mit Patienten mit einem neu diagnostizierten und rezidivierenden Glioblastom als eher gering (Westphal et al. 2003; Brem et al. 1995). Obwohl im Allgemeinen die Anwendung von Carmustin Wafer als sicher angesehen wird, kann es zu Wundheilungsstörungen kommen und das Risiko von postoperativen Ödemen kann sich erhöhen. Liquorleckagen, intrakranielle Infektionen und Krampfanfälle wurden ebenfalls beobachtet.

Trotz der Fortschritte in der Therapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom entwickeln nahezu alle Patienten ein Tumorrezidiv. Einige Patienten profitieren von einer erneuten Operation, andere von einer konzentrierten konventionellen oder stereotaktischen Strahlentherapie. Die verfügbaren Daten darüber stammen weitestgehend aus unkontrollierten Phase-II-Studien oder retrospektiven Untersuchungen (Lacroix et al. 2001; Wick et al. 2007). Im Falle eines Rezidivs ist keine einheitliche Standardtherapie definiert. Auf individueller Grundlage sollte die Indikation zu Reoperation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie geprüft werden. Medikamente der ersten Wahl sind Nitroseharnstoffe oder erneut Temozolomid. Auch die gezielte Hemmung der VEGF-vermittelten Signale mittels Bevacizumab bietet eine Aussicht auf einen neuen Therapieansatz. In einigen Studien zeigte Bevacizumab eine hohe radiologische Response-Rate, eine Reduzierung der Kortikosteroidgabe und eine vorübergehende Verbesserung der neurologischen Funktionen (Friedman et al. 2009; Vredenburgh et al. 2007). Bei Bevacizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen VEGF. Bevacizumab ist zur Glioblastom-Rezidiv Behandlung momentan nur in den USA und in der Schweiz zugelassen. Grund hierfür sind schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Therapie mit Temozolomid. Bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand können einzelne unterstützende Maßnahmen besser geeignet sein.

Ein weiterer Ansatz ist die Veränderung der MGMT-assoziierten Chemoresistenz durch die Zugabe von MGMT-Inhibitoren, wie z.B. O6-Benzylguanin (Hegi et al. 2008). Die Studien NOA-08 und Nordic-Trial haben den MGMT-Status als prädiktiven Biomarker bei älteren Patienten mit Glioblastom ab ca. 65 Jahren etabliert. Ältere Patienten mit Tumoren ohne MGMT-Promotermethylierung und schlechtem Karnofsky-Index sollten hypofraktioniert bestrahlt werden. Patienten mit Tumoren mit MGMT-Promotermethylierung und gutem Karnofsky-Index sollten mit Temozolomid (200 mg/m² an 5 von 28 Tagen) oder ggf. kombiniert mit TMZ/RT→TMZ behandelt werden (Wick, W. et

al. 2012; Malmstrom et al. 2012; Weller et al. 2012). Trotz aggressiver multimodaler Therapie sterben die meisten Patienten schließlich an ihrer Krankheit. Deshalb ist es sowohl für die Patienten als auch für ihre Angehörigen wichtig, ihnen frühzeitig eine palliative Versorgung anzubieten. Angeraten werden regelmäßige klinische und MRT-Kontrollen im Abstand von 3 Monaten.

1.6.1 Temozolomid

Temozolomid (4-Methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamid) ist ein alkylierendes Zytostatikum, das oral verabreicht werden kann. Es wirkt systemisch und kann die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden. Durch Methylierung der DNA zerstört es die Funktion der Zelle (Dehdashti et al. 2006). Die durch Temozolomid bedingten Schäden versucht der Körper mithilfe der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) auszugleichen. Ca. 30 bis 90 Minuten nach der Einnahme wird die höchste Plasmakonzentration erreicht. Nach etwa 2 Stunden ist die Plasmahalbwertszeit erreicht (Stupp et al. 2007; Brada et al. 1999). Bei Glioblastompatienten, die eine MGMT Promotormethylierung besitzen, hat die Temozolomidtherapie einen besonders hohen Stellenwert (Stupp et al. 2009; Weller et al. 2014). Während der Strahlentherapie wird Temozolomid in einer Dosis von 75mg/m² gegeben. Danach erfolgt eine Erhaltungsdosis von 150 – 200mg/m² an 5 von 28 Tagen über 6 Monate. Nach der aktuellen Studienlage gibt es keinen Nutzen durch eine Erhöhung der Temozolomiddosis und der Verlängerung des 6-monatigen Behandlungszyklus.

1.6.2 Intraoperative Hilfsmittel zur Tumorentfernung

1.6.2.1 Neuronavigation

Die Neuronavigation ist ein computergestütztes Verfahren, das die Übertragung von Bildinformationen auf den Operationssitus ermöglicht. Zur Vorbereitung der Navigation wird eine MRT oder CT angefertigt. Dazu werden dem Patienten sogenannte Fiducials (Markierungspunkte) auf die Kopfhaut geklebt. Der Datensatz wird dann in ein dreidimensionales Modell überführt und kurz vor der Operation über die Fiducials registriert. Anschließend kann die Position eines Markierungsstabes (Pointer), der während der Operation an oder in den Kopf des Patienten gehalten wird, im PC sichtbar gemacht werden. Damit ist es möglich, unterschiedliche Punkte im Operationsfeld festzulegen. Dem Operateur ist es nun möglich, die räumliche Position der von ihm am Operationssitus geführten Instrumente in Relation zu den MRT-Bilddaten des Patienten auf einem

Monitor zu verfolgen. So können enge anatomische Lagebeziehungen des Tumors zum gesunden Gewebe besser abgegrenzt werden.

Nach Eröffnung der Schädeldecke kommt es zu einem Liquorabfluss und gleichzeitig zu einer Verlagerung des Gehirns. Dadurch kann, abhängig vom Liquorfluss, die auf präoperativen Bilddaten beruhende Neuronavigation ungenau werden.

1.6.2.2 Intraoperatives MRT

Das intraoperative MRT ist eine weitere Methode bei der Tumorresektion, die während der Operation die Bilddatensätze für die Neuronavigation aktualisieren kann. Die intraoperativen MRT Bilder werden mit den präoperativen Bildern verglichen. Ist hierbei ein Resttumor festzustellen kann dieser in gleicher Sitzung reseziert werden. Durch den Einsatz der intraoperativen MRT ist der Anteil von Patienten ohne makroskopischen Resttumor deutlich gestiegen.

1.6.2.3 3-D-Ultraschall

Der 3-D-Ultraschall stellt eine kostengünstigere und technisch aufwandärmere Alternative zum intraoperativen MRT dar. Dabei handelt es sich um eine einfach anwendbare Echtzeitbildgebung, die die Möglichkeit der Aktualisierung der Neuronavigation bietet. Die Abbildung ist jedoch deutlich weniger detailliert.

1.6.2.4 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

Die Verbesserung der intraoperativen Visualisierung und der Nachweis von Resttumororgewebe ist entscheidend für die Prognose des Patienten. Die Unterscheidung zwischen diffus infiltrativ wachsendem Tumorgewebe und umgebendem Hirnparenchym gestaltet sich häufig schwierig und somit auch die komplette Tumorresektion (Robins et al. 2009; Sanai et al. 2008). Die Anwendung von fluoreszenz- und computergestützten bildgebenden Verfahren erleichtert die Darstellung und dadurch auch die Entfernung des Tumors. Bei normaler Weißlichtbeleuchtung ist unter dem Operationsmikroskop die Nekrosezone des Tumors i.d.R. gut zu erkennen. Der Verlauf der Tumorgrenzen ist hingegen weniger klar ersichtlich. Unter blauvioletter Beleuchtung zeigen die Tumorgrenzen eine starke Fluoreszenz (exemplarisch in Abbildung 1.4 dargestellt). Voraussetzung hierfür ist die präoperative orale Einnahme von 5-ALA. 5-ALA wird ca. 4 Stunden präoperativ verabreicht, um intraoperativ eine ausreichende Fluoreszenz bzw. Markierung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Postoperativ müssen die Patienten wegen der Gefahr eines phototoxisch induzierten Erythems 24 - 48 Stunden in

einem abgedunkelten Raum verbleiben. Eine weitere Nebenwirkung ist die Erhöhung der Leberenzyme.

Die Bildung von 5-ALA ist der erste geschwindigkeitsbestimmende Schritt im Porphyrinsyntheseweg, der letztlich zur Häm-Synthese führt. In der Funktion als Prodrug metabolisiert es und im Rahmen der Häm-Biosynthese reichert es sich an das fluoreszierende Protoporphyrin IX (PpIX) an (Valdes et al. 2011). Es wird angenommen, dass es 5-ALA aufgrund einer Störung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht wird, diese zu überqueren. Dadurch kann es sich als PpIX im Tumorgewebe anreichern. Mehrere Studien haben gezeigt, dass dies nicht der einzige Mechanismus der Anreicherung sein kann (Stummer et al. 2003). Wegen der erhöhten Proliferation, Störung der Blut-Hirn-Schranke, Neovaskularisation, unterschiedlicher Expression von Membrantransportern und intrazellulärer Enzymen reichert sich PpIX stärker in höhergradigen Gliomen an (Krammer et al. 2008; Panciani et al. 2012; Stummer et al. 2006). Die intraoperative Bildgebung der PpIX-Fluoreszenz erleichtert die Darstellung des Tumors und schafft somit die Möglichkeit einer Totalresektion. In Abbildung 4 ist ein Areal mit Hirngewebe zu sehen, einmal im weißen Licht und einmal im blauen Licht. Die Abgrenzung des mit 5-ALA angefärbten Tumorgewebes wird sichtbar gemacht.

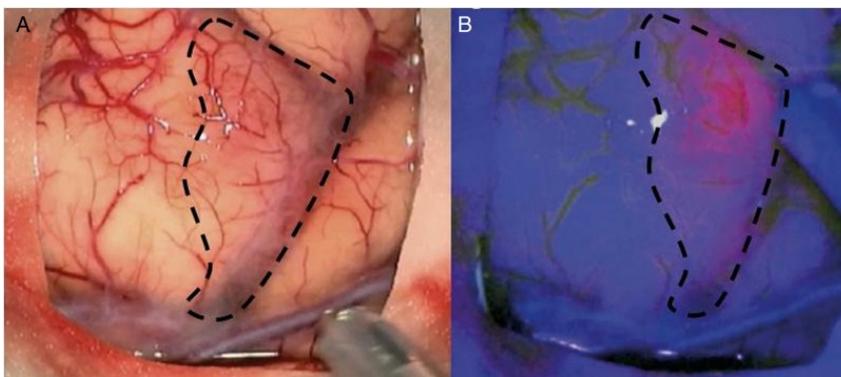


Abbildung 4: Intraoperative Aufnahmen mit 5-ALA Anfärbung.

Intraoperative Aufnahmen während einer Resektion eines rechts frontal gelegenen Glioblastoms. A weißes Licht; gepunktete Linie stellt den Resektionsrand dar. B blaues Licht; Protoporphyrin fluoresziert rot; der Resektionsrand (gepunktete Linie) umfasste den intensiv fluoreszierenden Bereich, sowie das umgebende, subtil pinkfarbene Gewebe, nicht jedoch das blaue gesunde Gehirngewebe. (aus Corns et al. 2015)

Stummer et al (Stummer et al. 2006) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Tumorzellfluoreszenz mit 5-ALA häufiger vollständige Tumorresektionen erlauben. Der Anteil MR-morphologisch vollständiger Resektionen betrug unter konventioneller Weißlichtbeleuchtung 35% und unter dem Einsatz von 5-ALA 65%.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Betrachtung. Insgesamt wurden 717 konsekutive Patienten in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen, die zwischen April 1994 und Juli 2014 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, an einem Glioblastom behandelt worden waren. Es wurden die Patientenakten mit besonderer Berücksichtigung der Arztbriefe, der histologischen Befunde und der Bildgebung gesichtet.

Festgelegte Einschlusskriterien im Rahmen der retrospektiven Untersuchung:

- Erstoperation eines Glioblastoms in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (entweder Erstoperation eines primären Glioblastoms WHO Grad IV oder erneute Operation eines sekundären Glioblastoms)
- Erstoperation/Behandlung des Glioblastoms zwischen April 1994 und Juli 2014
- Histologisch gesicherte Diagnose eines Glioblastoms WHO Grad IV

Festgelegtes Ausschlusskriterium:

- Gliomatosis cerebri

717 Patienten erfüllten diese Kriterien.

2.2 Untersuchungsparameter

Die folgenden klinischen, diagnostischen und therapeutischen Parameter wurden anhand der Patientenakten in einer Datenbank erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl der Operationen
- Genese
- intrazerebrale Lokalisation
- Seite
- Multifokalität

- Symptome (Hemiparese, Hirnnervenstörungen, Aphasie, Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen, Gangstörung, Krampfanfälle, neuropsychologische Veränderungen, sonstige Symptome)
- inzidentelles Auftreten
- prä- und postoperativer Karnofsky-Performance-Scale
- Ausmaß der Resektion
- intraoperative Hilfsmittel (z.B. 5-ALA, intraoperatives MRT)
- Operation in Lokalanästhesie (sog. „Wachoperation“)
- postoperative adjuvante Radatio
- Chemotherapie
- STUPP-Schema
- Einschluss in eine Studie (z.B. 5-ALA, Glarius, NOA8)
- Nachweis eines Zweitumors
- spinale Metastasen
- Überlebenszeit in Wochen
- Proliferationsindex gemäß neuropathologischer Untersuchung (bestimmt mit dem Antikörper MIB 1 gegen das Antigen Ki67)

Die Gesamtüberlebenszeit errechnete sich aus dem Zeitraum vom Datum der Feststellung der Diagnose bis zum Sterbedatum. Sie wurde in Wochen angegeben. Bei den Patienten, die beim Erfassen der Daten noch am Leben waren, floss das Datum des letzten Kontakts in die Berechnung mit ein.

KPS	Zustand des Patienten
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	Fähig zur normalen Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
50%	Häufige Inanspruchnahme von Hilfe und medizinischer Versorgung
40%	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30%	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich

20%	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Morbid, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	Tod

Tabelle 2: Karnofsky-Performance-Scale.

Die Karnofsky-Performance-Scale (KPS) unterteilt sich in 11 Punkte und wird beginnend bei 100% in Schritten von 10% abgestuft. Sie bewertet den Allgemeinzustand eines Patienten mit einem Glioblastom und gibt somit einen Eindruck von der Alltagsbewältigung des Patienten.

Der klinische Zustand wurde mithilfe der Karnofsky-Performance-Scale ermittelt (siehe Tabelle 2). Sie ist eine Skala zur Einschätzung von Selbstbestimmung, Aktivität und Selbstversorgung von Patienten. Sie wird regelmäßig auch auf Patienten mit diagnostiziertem Glioblastom angewendet. Der Höchstwert liegt bei 100%, d.h. keinerlei Einschränkung. Der Tod des Patienten wird mit 0% angegeben. Die Abstufung in der Beurteilung des Patienten erfolgt in Zehnerabständen. Der vorhandenen Grad der Selbstständigkeit lässt sich somit annäherungsweise in eine standardisierte Form bringen. Die Skala dient v.a. der Therapieplanung und der Prognoseabschätzung. So berechtigt häufig ein KPS-Wert von 70 den Patienten zur Teilnahme an einer studienbasierten Therapie. Die von David A. Karnofsky entwickelte Skala hat sich im klinischen Alltag etabliert (Stark et al. 2010; Kasner 2006).

Für alle Untersuchungsparameter (außer dem Alter) gibt es jeweils genau zwei verschiedene Ausprägungen. Diese sind in der folgenden Tabelle beschrieben.

Gruppeneinteilung	Ausprägung (1)	Ausprägung (0)
Alter	Altersgruppen	-
Geschlecht	männlich	weiblich
Genese	primär	sekundär
multifokal	ja	nein
Hemiparese	ja	nein
Hirnnervenstörung	ja	nein
Aphasie	ja	nein
Schwindel	ja	nein
Sehstörung	ja	nein
Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen	ja	nein
neuropsychologische Störung	ja	nein
Krampfanfälle	ja	nein
Gangstörung	ja	nein

sonstige Symptome	ja	nein
inzidentell	ja	nein
präoperativer KPS \geq 70	ja	nein
postoperativer KPS \geq 70	ja	nein
Totalresektion	ja	nein
Subtotalresektion	ja	nein
Biopsie	ja	nein
Radatio	ja	nein
STUPP-Schema	ja	nein
Chemotherapie	ja	nein
iMRT	ja	nein
5-ALA	ja	nein

Tabelle 3: Gruppeneinteilung für die univariate Analyse.

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Software „IBM SPSS Statistics“ in der Version 27.

Das Programm ermöglicht die Auswertung großer Datenmengen mit den grundlegenden statistischen Verfahren und bietet eine statistische und grafische Datenanalyse.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden aus der beschreibenden Statistik die Kenngrößen absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwert und Median verwendet. Für die Beurteilung der Qualität von Hypothesen und der Abschätzung von prognostischen Faktoren wurden aus der induktiven Statistik die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier, der Log-Rank-Test und die Cox-Regressionsanalyse eingesetzt.

2.3.1 Univariate Analyse

Für jeden einzelnen Faktor wurden absolute und relative Häufigkeiten, der Mittelwert und der Median berechnet. Daraus lässt sich die Verteilung der Faktoren anschaulich ableiten.

Mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers wurden die Wahrscheinlichkeiten der Überlebenszeiten berechnet. Zensierte Patienten werden hier nicht berücksichtigt, da bei ihnen kein Ereignis eintritt. Der Kaplan-Meier-Schätzer bleibt daher auf demselben Wert und es tritt folglich auch kein Abfall der Kaplan-Meier-Kurve auf (Zwiener et al.

2011). Die Kaplan-Meier-Kurven dienen dabei der grafischen Darstellung der unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten des gesamten Patientenkollektivs bezogen auf die verschiedenen Faktoren. Wird das Patientenkollektiv für die verschiedenen Faktoren in die durch die unterschiedlichen Ausprägungen definierten Gruppen eingeteilt, können die Überlebenszeiten in den Gruppen statistisch miteinander verglichen werden. Dabei können Überlebenszeitberechnungen durchgeführt werden, bei denen nicht alle Patienten der gesamten Beobachtungsdauer ausgesetzt sind. Es wurde für jeden Zeitpunkt, zu dem ein Ereignis eingetroffen ist, ein Schätzwert berechnet. Diese statistische Methode wurde von Edward L. Kaplan und Paul Meier 1958 entwickelt. (Kaplan et al. 1958).

Um eine Kaplan-Meier-Kurve zu erstellen, benötigt SPSS eine festgelegte Zeit, einen Status und einen Faktor als Inputparameter. Für die Statusvariable wurde der Endpunkt Tod eines Patienten verwendet. Für die Codierung des Ereignisses Tod wurde im untersuchten Datensatz der Wert 1 genommen. Der Wert 0 wurde mit dem Nichteintreten eines Ereignisses gleichgesetzt. Die Parameter zum Faktor ergaben sich aus den eigenen Überlegungen und der Literatur.

Die nach der Auswertung entstandenen Überlebensdaten sind dadurch gekennzeichnet, dass nicht bei jedem Individuum innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Ereignis auftreten muss (Held 2010).

In der grafischen Darstellung der Überlebenszeitanalyse kamen in dieser Untersuchung Kaplan-Meier-Kurven zum Einsatz, um den Vergleich zweier Gruppen zu untersuchen. Die Kurven setzen sich aus Stufen und vertikalen Strichen zusammen. Eine Stufe drückt aus, dass bei einem Patienten ein bestimmtes Ereignis (hier: Tod) eingetreten ist. Ein vertikaler Strich kommt der Zensierung des Patienten gleich. Dies wiederum bedeutet, dass es sich um einen Lost-to-follow-up-Patienten handelt, da keine weiteren Daten zu dem Patienten vorliegen, oder der Beobachtungszeitraum endet, bevor bei dem Patienten das Ereignis eingetreten ist (Rich et al. 2010).

Auf der Basis einer ausschließlich grafischen Darstellung lassen sich keine validen Aussagen treffen. Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, wird das Standardverfahren, der Log-Rank-Test, angewendet. Er untersucht, ob die Überlebenszeiten in zwei Gruppen sich unterscheiden oder nicht. Ausgehend von der Nullhypothese: „Es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen“ werden die Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen (Zwiener et al. 2011), indem für jedes

Zeitintervall die beobachtete Anzahl der Ereignisse mit der erwarteten Anzahl der Ereignisse verglichen wird (Held 2010). Wie bei jedem statistischen Test ergibt sich ein p-Wert, der die Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes der Evidenz für die Nullhypothese wiedergibt. Dementsprechend benennt der p-Wert, ab wann ein Ereignis als statistisch signifikant gewertet werden kann. In den meisten Fällen wird ein Signifikanzniveau α (siehe Tabelle 4) bestimmt, das in der Regel mit 0,05 festgelegt wird. Bei einem kleinen p-Wert ist es unwahrscheinlich, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen durch Zufall entstanden ist. Liegt nun der p-Wert unter diesem Signifikanzniveau α , wird die Nullhypothese verworfen, d.h. es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (du Prel et al. 2009).

p-Wert	Signifikanzniveau
< 0,05	signifikant
< 0,01	sehr signifikant
< 0,001	hoch signifikant

Tabelle 4: Übersicht über die Signifikanzniveaus.

Der p-Wert ist die Irrtumswahrscheinlichkeit, also das Signifikanzniveaus. Es gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die Nullhypothese verworfen wird, obwohl sie richtig ist.

2.3.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden alle Parameter berücksichtigt, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Überleben zeigten. In der univariaten Analyse konnten folgende signifikante Parameter in Bezug auf die Überlebenszeit ermittelt werden:

- Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen
- Krampfanfall
- neuropsychiatrische Symptome
- präoperativer KPS-Wert von ≥ 70
- postoperativer KPS-Wert von ≥ 70
- Totalresektion
- Subtotalresektion
- Biopsie
- STUPP-Schema
- Chemotherapie
- Carmustin

- iMRT
- 5-ALA
- Wachoperation
- multifokal
- primäre Genese
- Studienteilnahme
- Altersgruppen.

In der multivariaten Berechnung wurde das Cox-Regressionsmodell angewendet. Wie die meisten ereigniszeitanalytischen Verfahren dient auch die Cox-Regression zur Schätzung unabhängiger Variablen auf die Zeiteinheit bis zum Ereigniseintritt. Dabei überprüft es den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit. Das Cox-Regressionsmodell bietet keine endgültige Vorhersage hinsichtlich der Überlebenszeit. Es schätzt lediglich den Einfluss metrischer oder kategorialer Variablen in Bezug auf eine gleich angenommene Baseline-Hazard-Rate. Es ist deshalb besonders gut für die Berechnung der Überlebenszeit geeignet, da es zensierte Patienten mit in die Berechnung einschließt (Tetrault et al. 2008; Christensen 1987; Katz 2003). Das Hazard gibt die momentane Sterberate für zwei Patientengruppen an. Die Hazard-Rate führt somit auf, um wie viel die Sterberate einer Patientengruppe im Vergleich zu einer anderen Patientengruppe höher oder niedriger ist. Die Hazard-Rate kann sich im Zeitverlauf ändern und ist daher abhängig vom betrachteten Zeitpunkt (Zwiener et al. 2011).

Voraussetzung für die Cox-Regression ist, dass die Hazard-Rate über die Zeit gleichbleibend ist. Diese Annahme ist nicht immer gerechtfertigt, lässt sich aber anhand der Kaplan-Meier-Kurven in etwa beurteilen. Wenn eine gleichbleibende Dominanz einer der zwei Patientengruppen festzustellen ist, kann von der Annahme der gleichgewichtigen Hazards ausgegangen werden (Ressing et al. 2010; Zwiener et al. 2011).

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Insgesamt umfasste die retrospektive Untersuchung 717 Patienten. Das mediane Alter betrug 63 Jahre. Der Mittelwert lag bei 60,38 Jahren. Von 717 Patienten waren 419 männliche (58,4%) und 298 weibliche (41,6%) Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis (männlich/weiblich) von 2:1,5. Die Überlebenszeit der Patienten wurde in Wochen ermittelt. Die mediane Überlebenszeit betrug in dem hier untersuchten Patientenkollektiv 39 Wochen (0,75 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den hier untersuchten Patienten 46 Wochen (0,88 Jahre). Damit weicht die Überlebenszeit in dieser retrospektiven Untersuchung etwas von der in der Literatur beschriebenen Überlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom ab. Dies ist am ehesten aus der z.T. heterogenen Aktenlage erklärbar, da hieraus der Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie der des Todeseintrittes nicht eindeutig ermittelbar ist.

In der Arbeit von Stark (Stark et al. 2007) ergab ein Alter von 60 Jahren den am besten geeigneten Schwellenwert zwischen guter und schlechter Prognose im Hinblick auf die Überlebenszeit. Zusätzlich zu diesem Schwellenwert wurde in dieser retrospektiven Untersuchung eine weitere Aufteilung in verschiedene Altersklassen (siehe Abbildung 5) unternommen, die eine noch detailliertere Betrachtung des Alters als Prognosefaktor ermöglicht. Zudem wurden weitere 24 Faktoren (siehe Tabelle 3, Seite 14) untersucht. Sie bezogen sich auf die Therapie, den klinischen Zustand und die Lebensqualität der Patienten.

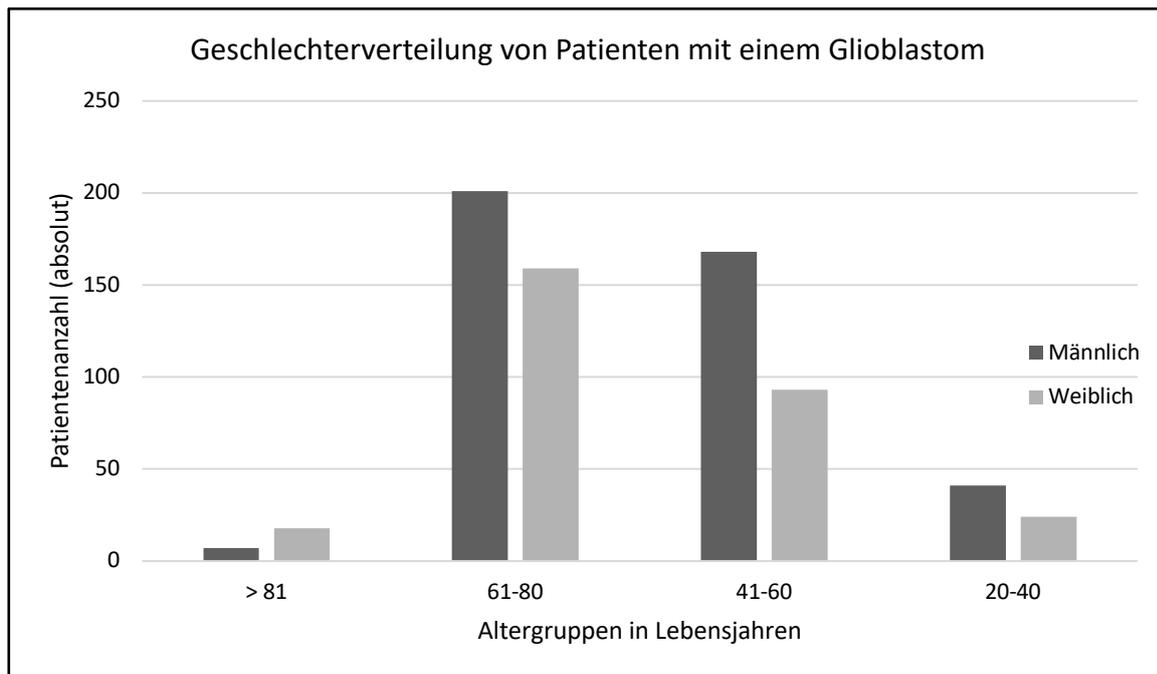


Abbildung 5: Geschlechterverteilung von Patienten mit einem Glioblastom.

Geschlechterverteilung im untersuchten Patientenkollektiv in unterschiedlichen Altersklassen (absolute Zahlen). Gruppierung erfolgte in Zwanzigerschritten beginnend mit einem Alter von 20 Jahren.

Die Tumorlokalisation innerhalb des Neurokraniums verteilte sich wie folgt: 311 Tumore lagen rechtshemisphärisch (43,3%) und 370 lagen linkshemisphärisch (51,6%). 36 Tumore waren auf beide Hemisphären (5,1%) verteilt. Die temporal gelegenen Tumore waren mit 34,1% die am häufigsten zu findende Lokalisation. Gefolgt von den Lokalisationen frontal (28%), parietal (16,7%) und occipital (6,4%). Eine multilobuläre Lokalisation der Tumore betraf 5% der Patienten. Die restlichen Tumore verteilten sich auf die übrigen Gehirnteile (9,6%). Eine tabellarische Auflistung ist der Abbildung 6 zu entnehmen.

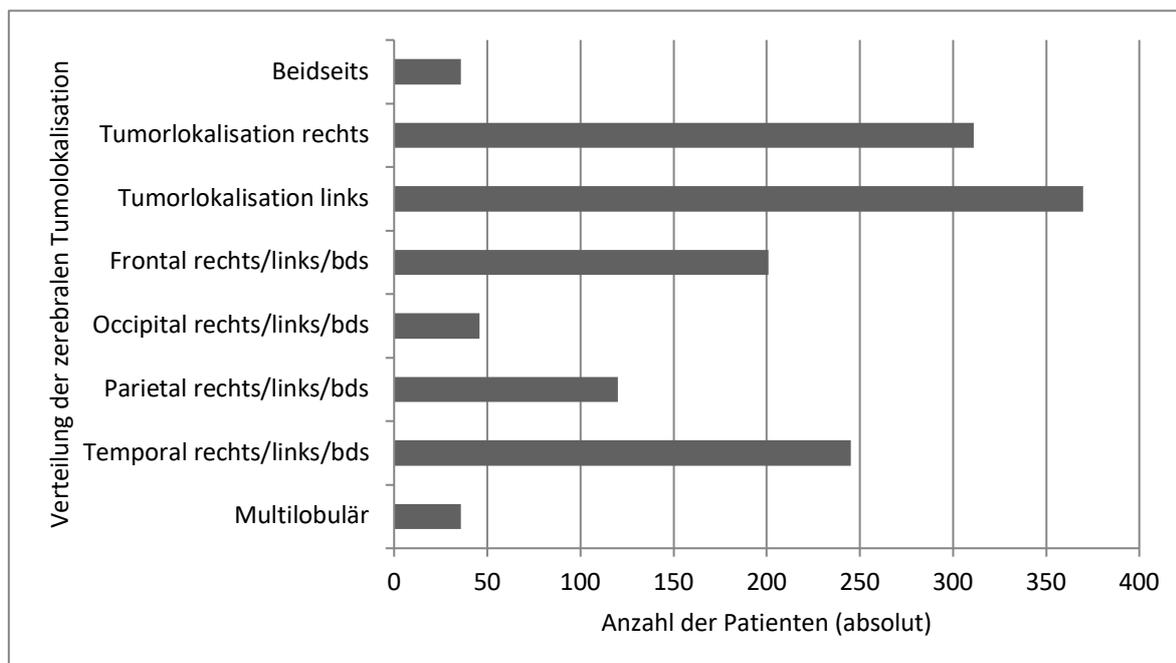


Abbildung 6: Zerebrale Tumorlokalisierung im untersuchten Patientenkollektiv.

Zerebrale Tumorlokalisierung im untersuchten Patientenkollektiv (absolute Patientenzahl); eine Mehrfachnennung eines Patienten innerhalb der verschiedenen Tumorlokalisierungen ist möglich.

Bei 645 Patienten (90%) konnte ein einzelner Tumorherd festgestellt werden. Bei 72 Patienten (10%) wurde mehr als ein Tumorherd nachgewiesen.

Eine primäre Genese konnte anhand der Anamnese bei 649 Patienten (90,5%) festgestellt werden. 63 Patienten hatten eine sekundäre Genese (8,7%). Bei 5 Patienten (0,8%) konnte keine Zuordnung ermittelt werden. Eine genetische Testung fand nicht statt.

Bis zur Veröffentlichung der Studiendaten der sog. STUPP-Studie 2005 war die adjuvante Behandlung des Glioblastoms recht uneinheitlich. In der Regel erfolgte eine Ganzhirnbestrahlung gefolgt von der Gabe unterschiedlicher Chemotherapeutika (Stupp und Weber 2005).

In der postoperativen Anschlussbehandlung wurden Patienten mit einem Glioblastom aktuell unterschiedlich weiterbehandelt. Das hängt in erster Linie mit dem OP-Ausmaß, dem Alter des Patienten und dem KPS-Wert zusammen. Die Verteilung der unterschiedlichen Therapieverfahren ergab bei den hier untersuchten 717 Patienten Folgendes: Eine Chemotherapie wurde insgesamt bei 352 Patienten (49,1%) zugeführt. Eine adjuvante Bestrahlung von ≥ 54 Gy bekamen 439 Patienten (61,2%). Das STUPP-Schema (kombinierte Radio-/Chemotherapie) erhielten 181 Patienten (25,2%).

In der operativen Versorgung von Glioblastompatienten kommt je nach Lage des Tumors, des Alters des Patienten oder der allgemeinen Konstitution des Patienten ein unterschiedliches Ausmaß der Tumorresektion in Betracht. Unterschieden wird zwischen einer Total- und einer Subtotalresektion sowie einer stereotaktischen Biopsie. Die zuletzt genannte Methode dient lediglich dem diagnostischen Zweck. Bei 452 Patienten (63%) wurde eine makroskopische komplette Tumorresektion (= Totalresektion; gemeint ist hier die vollständige Entfernung KM-aufnehmender Tumoranteile) durchgeführt. In 183 Fällen (25,5%) fand eine Operation im Sinne einer Subtotalresektion statt. Lediglich bei 82 Patienten (11,4%) wurde eine stereotaktische Biopsie vorgenommen. Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung des Resektionsausmaßes.

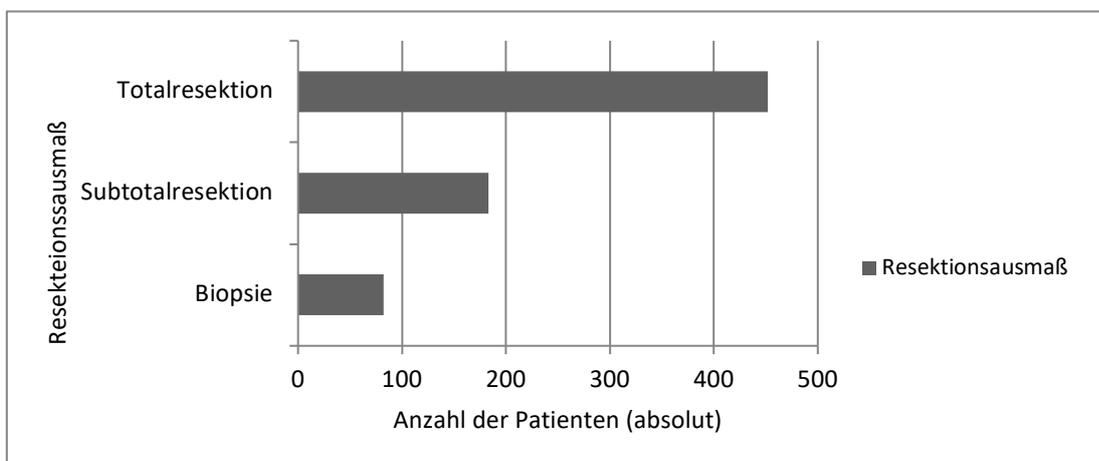


Abbildung 7: Verteilung des Resektionsausmaßes.

Verteilung des Resektionsausmaßes im untersuchten Patientenkollektiv (absolute Patientenzahl).

Die allgemeine Konstitution der Patienten wurde mittels der Karnofsky-Performance-Scale (KPS) vor und nach dem operativen Eingriff erhoben. Dies dient zum einen der Einschätzung der Operationsfähigkeit des Patienten vor der Operation, zum anderen der annähernd objektiven Evaluation des Patienten nach der Operation. Als Grenze in Studien wird häufig ein KPS-Wert von ≥ 70 bzw. ≤ 70 festgelegt. In dieser retrospektiven Untersuchung hatten 506 Patienten (70,6%) einen präoperativen KPS-Wert von ≥ 70 . 528 Patienten (73,6%) hatten einen postoperativen KPS-Wert von ≥ 70 . Dementsprechend lag bei 211 Patienten (29,4%) der präoperative KPS-Wert unter 70 und bei 189 Patienten (26,4%) war der postoperative KPS-Wert unter 70.

Die Häufigkeitsverteilung der neurologischen Symptome bei der erstmaligen Vorstellung der Patienten stellte sich wie folgt dar: Hemiparese (322 Patienten $\hat{=}$ 44,9%), neuropsychologische Störungen (324 Patienten $\hat{=}$ 45,1%), Aphasie (263 Patienten $\hat{=}$

36,6%), Krampfanfälle (201 Patienten \triangleq 28%), Gangstörungen (186 Patienten \triangleq 25,9%), Sehstörungen (172 Patienten \triangleq 23,9%), Hirnnervenstörungen (137 Patienten \triangleq 19,1%), Schwindel (84 Patienten \triangleq 11,7%) und Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen (295 Patienten \triangleq 41,4%). Siehe auch Abbildung 8.

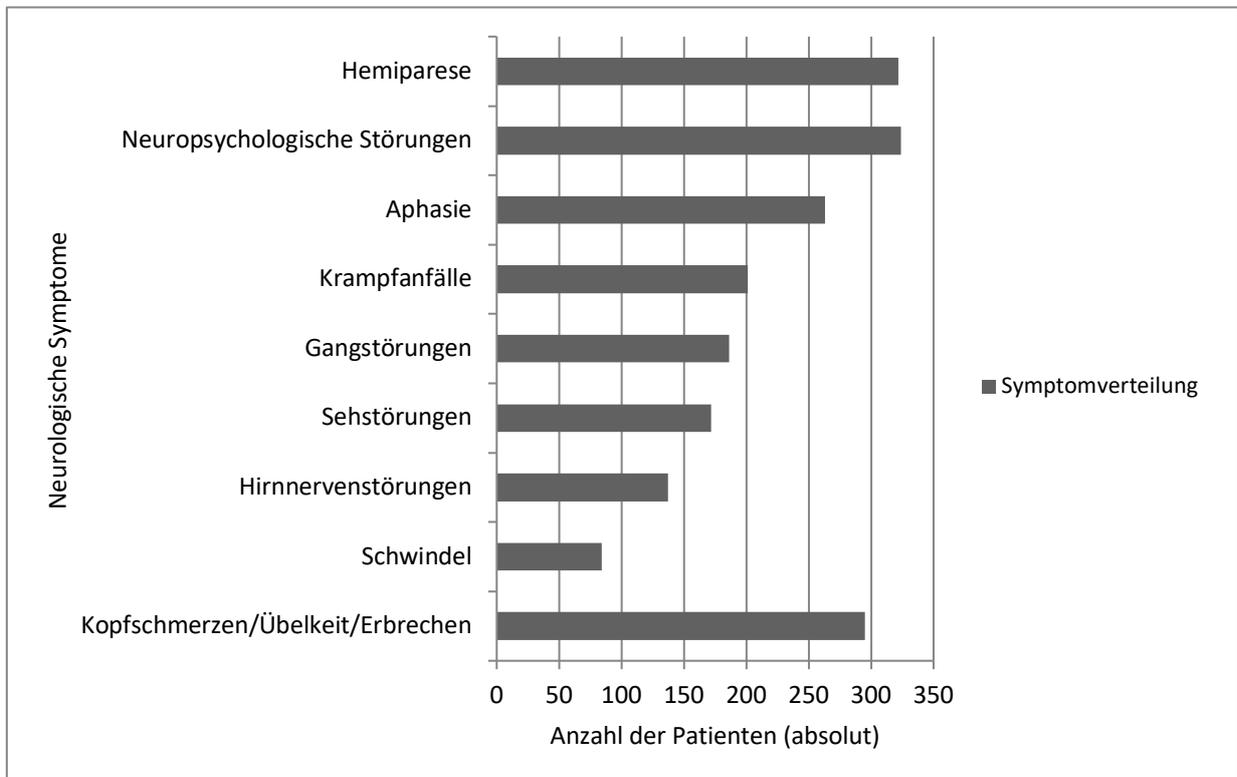


Abbildung 8: Symptomverteilung bei Patienten im untersuchten Patientenkollektiv.

Es handelt sich um neurologische Symptome, die einzeln oder in Kombination auftreten können; eine Mehrfachnennung eines Patienten innerhalb der verschiedenen Tumorlokalisationen ist möglich.

Nachdem weitere intraoperative Hilfsmittel nach der Neuronavigation zur Verfügung gestellt wurden, konnten auch die intraoperative Magnetresonanztomographie (iMRT) und die Gabe von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) im betrachteten Kollektiv untersucht werden. Bei 217 Patienten (30,3%) kam das iMRT zum Einsatz; 232 Patienten (32,4%) hatten eine Anwendung mit 5-ALA.

3.2 Ergebnisse der univariaten Analyse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse beziehen sich auf die Überlebenszeit der Patienten im Zusammenhang mit jeweils einem klinischen, diagnostischen oder therapeutischen Faktor in die durch die unterschiedlichen Ausprägungen definierten Gruppen. Die Darstellung der Ergebnisse wird im Folgenden erläutert. Für die grafische Darstellung kamen ausgewählte Kaplan-Meier-Kurven zum Einsatz. Die medianen und mittleren Überlebenszeiten wurden in Wochen (auf ganze Wochen gerundet) zur übersichtlicheren Veranschaulichung der Werte und in Klammern auf Jahre (auf zwei Nachkommastellen gerundet) zur Anpassung der Werte auf der x-Achse in den Kaplan-Meier-Diagrammen angegeben, in denen zur besseren Lesbarkeit die Zeitachse (x-Achse) in Jahren dargestellt wird. Zudem sind zusammengefasste Ergebnisse aller Faktoren in Tabellen aufgeführt.

18 der untersuchten Faktoren zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit, bei allen anderen Faktoren konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ermittelt wurde die Signifikanz mittels des Log-Rank-Tests. Folgende Faktoren zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit: Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen, Krampfanfall, neuropsychiatrische Symptome, präoperativer KPS-Wert von ≥ 70 , postoperativer KPS-Wert von ≥ 70 , Totalresektion, Subtotalresektion, Biopsie, STUPP Schema, Chemotherapie, Carmustin, iMRT, 5-ALA, Wachoperation, multifokal, primäre Genese, Studienteilnahme und Altersgruppen. Die Ergebnisse der univariaten Analyse dieser 18 Faktoren werden im Folgenden einschließlich der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven vorgestellt.

3.2.1 Faktor Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen (KS/Ü/E)

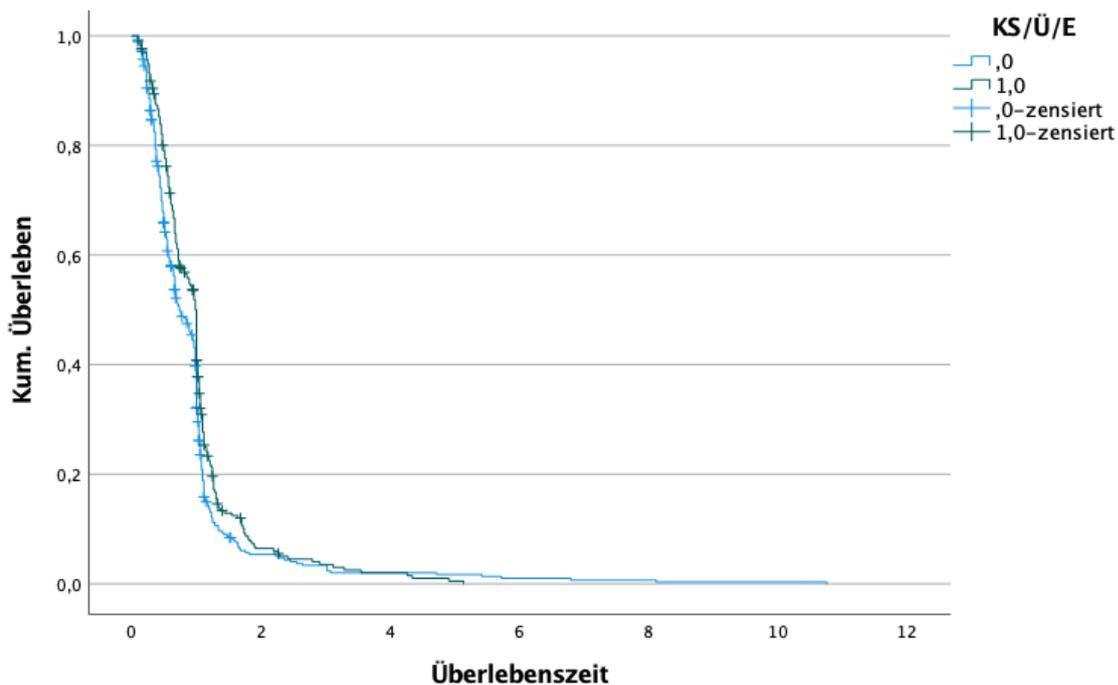


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen (KS/Ü/E).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Beide Kurven haben einen Wertebereich zwischen 0,0 und 1,0. Sie stellen kumulierte Wahrscheinlichkeit dar, die sich dann ändern, wenn ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis, welches hier immer der Tod ist, erleidet. Der Funktionswert 0,0 sagt aus, dass bei allen Patienten, zu einem bestimmten Zeitpunkt, das Ereignis Tod eingetreten ist. Zu Beginn sind bei einem Funktionswert von 1,0 noch alle Patienten am Leben. Bei jedem beobachteten Ereignis macht die Kaplan-Meier-Kurve einen Sprung nach unten. Zensierte Patienten sind mit vertikalem Strich markiert.

Das Auftreten von klinischer Symptomatik ist prinzipiell immer mit einer Einschränkung und Verminderung der Überlebenszeit assoziiert, da es in der Regel Ausdruck eines Tumorwachstum ist, das verdrängend auf gesunde Gehirnareale einwirkt. Auch die klinischen Symptome Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen sind schlussendlich mit einer Reduzierung der Überlebenszeit vergesellschaftet. In dieser retrospektiven Untersuchung zeigte sich jedoch, dass sich das Auftreten von Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen in der univariaten Analyse signifikant von anderen klinischen oder keinen Symptomen hinsichtlich der Überlebenszeit unterscheidet.

So zeigen zwar beide Graphen einen raschen Abfall, jedoch ist bei dem grünen Graphen ein etwas gemilderter Abfall im Verlauf festzustellen. Dieser Graph beschreibt Patienten, bei denen Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen aufgetreten ist.

Zum Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven kam der Log-Rank-Test zur Anwendung. So konnte in der Betrachtung des Faktors KS/Ü/E ein hoch signifikanter Unterschied ($p\text{-Wert} < 0,001$) nachgewiesen werden.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit der hier untersuchten klinischen Symptomatik betrug 52 Wochen (= 1 Jahr). In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum keine Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen aufgetreten sind, waren es 39 Wochen (= 0,75 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit lag bei der Patientengruppe mit Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen bei 53 Wochen (= 1,02 Jahre) zu 49 Wochen (= 0,94 Jahre) in der Gruppe ohne entsprechende Symptomatik.

Im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom ist bei der Betrachtung der klinischen Symptome keine konkrete Aussage zu treffen. Es ist beim Auftreten von Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen lediglich von einem günstigen Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebenszeit zu sprechen.

3.2.2 Faktor Krampfanfall

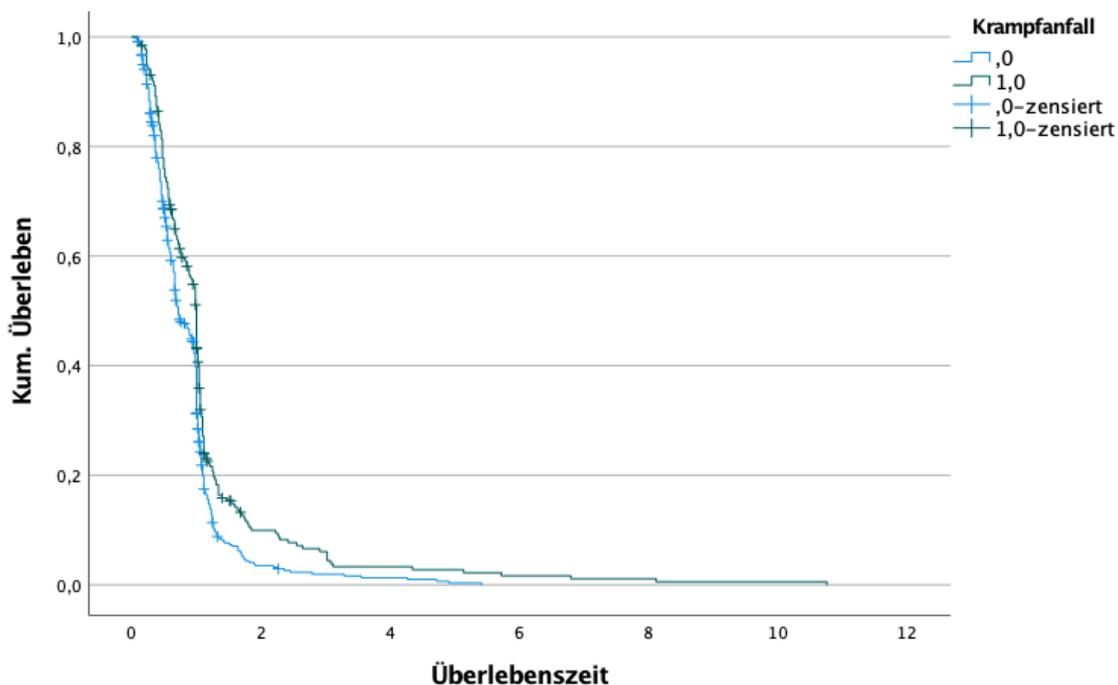


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Krampfanfall.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Auch bei einem Krampfanfall handelt es sich um ein klinisches Symptom, das bei Patienten mit einem Glioblastom direkt auf das Tumorwachstum zurückzuführen ist.

Die univariate Analyse weist in Bezug auf den Faktor Krampfanfall einen hoch signifikanten Unterschied ($p\text{-Wert} < 0,001$) in der Betrachtung der Überlebenszeit auf. Zum Beginn des Beobachtungszeitraumes zeigt sich auch hier ein rascher Abfall beider Graphen. Im Verlauf flacht der grüne Graph ab, der für die Patientengruppe steht, die einen Krampfanfall erlitten hat.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum in dieser retrospektiven Untersuchung einen Krampfanfall erlitten haben, betrug 53 Wochen (= 1,02 Jahre). In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum kein Krampfanfall aufgetreten ist, waren es 38 Wochen (= 0,73 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit Krampfanfall 61 Wochen (= 1,17 Jahre) zu 45 Wochen (= 0,87 Jahre) bei Patienten ohne die genannte Symptomatik.

Die etwas verlängerte Überlebenszeit bei der Patientengruppe mit einem Krampfanfall im untersuchten Beobachtungszeitraum im Vergleich zu anderen klinischen Symptomen ist wohl am ehesten auf den Zeitpunkt des Auftretens eines Krampfanfalls zurückzuführen. Dieser tritt v.a. in der ersten Phase der Erkrankung auf.

3.2.3 Faktor neuropsychiatrische Symptome (NPY)

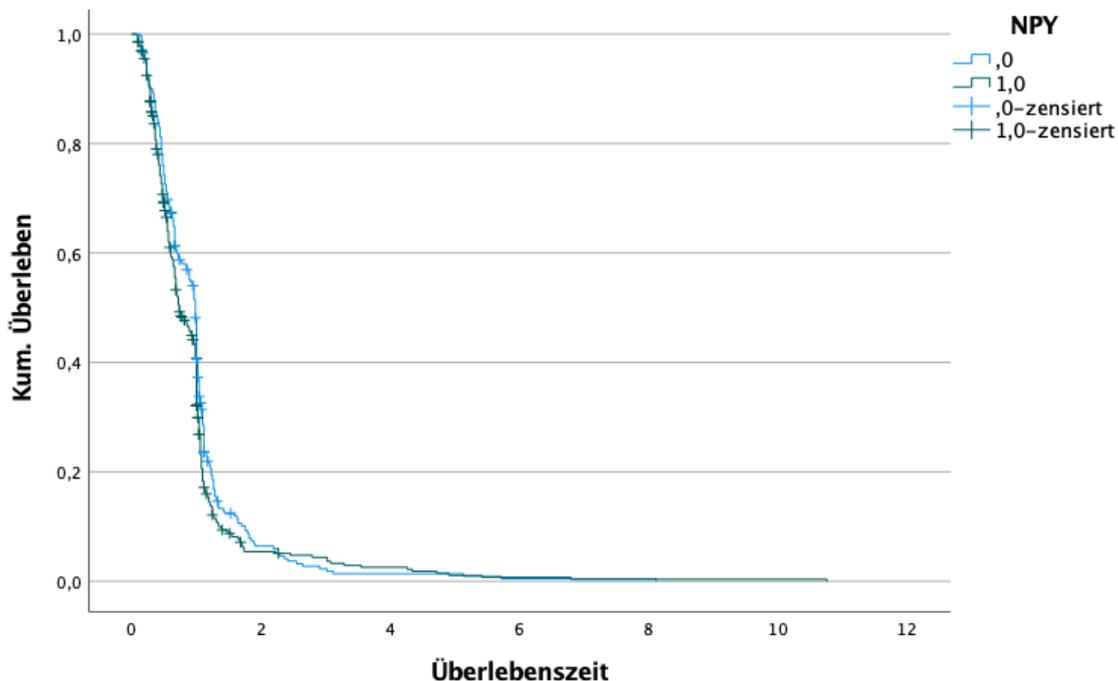


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor neuropsychiatrische Symptome (NPY).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Neuropsychiatrische Symptome sind eine heterogene Gruppe von Merkmalen, wobei Aggressivität, Unruhe und Depression zu den häufigsten Erscheinungen zählen. Im klinischen Alltag ist es oftmals schwierig, diesen Symptomkomplex in der Beurteilung eines Patienten mit einem Glioblastom zu erfassen. In der häufig gebräuchlichen KPS werden diese Symptome auch nicht berücksichtigt.

In dieser retrospektiven Untersuchung zeigte sich der Faktor signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit. Der im Log-Rank-Test ermittelte p-Wert betrug 0,038.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum an einem neuropsychiatrischen Symptom litten, betrug 39 Wochen (= 0,75 Jahre). In der Patien-

tengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum kein neuropsychiatrisches Symptom auftrat, waren es 52 Wochen (= 1 Jahr). Die mittlere Überlebenszeit lag in der Patientengruppe mit neuropsychiatrischen Symptomen bei 49 Wochen (= 0,94 Jahre) zu 52 Wochen (= 1 Jahr) bei Patienten ohne entsprechende Symptomatik.

3.2.4 Faktor präoperativer Wert ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS prä 70)

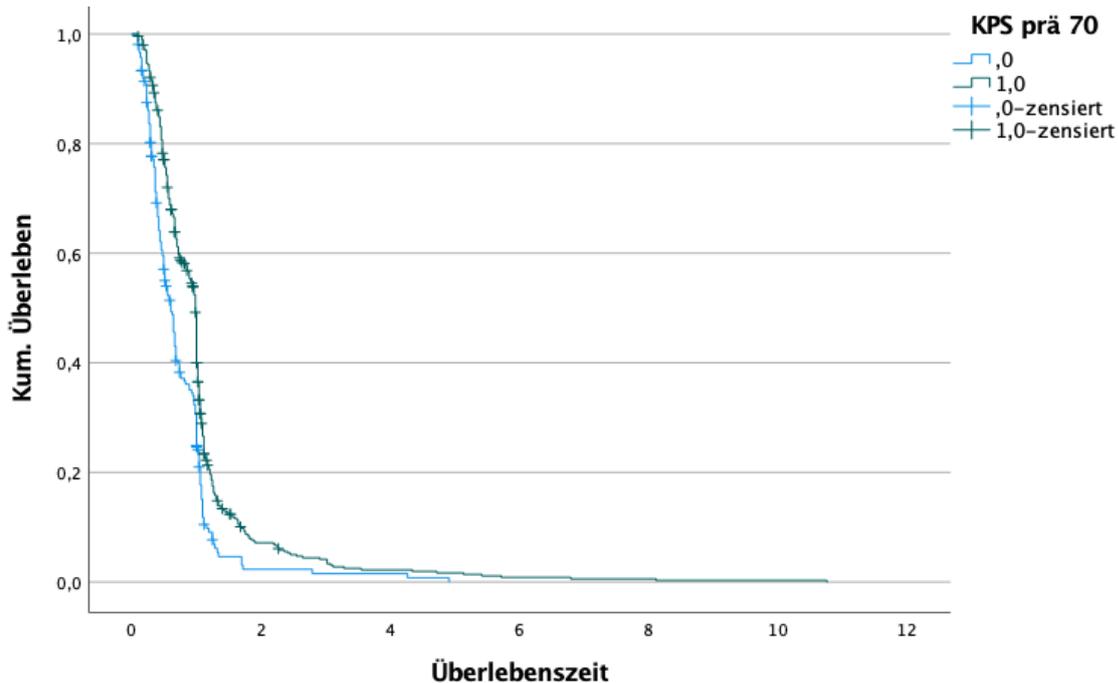


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor präoperativer Wert von ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS prä 70).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Eine Bewertung mit dem KPS liefert eine gute Aussage über den Allgemeinzustand eines Patienten mit einem Glioblastom. Ein KPS-Wert von ≥ 70 spricht für eine gute Alltagsfähigkeit eines Patienten. Der KPS wird in der klinischen Routine als einfach zu gebrauchende Einstufung von Patienten mit einem Glioblastom vor und nach bestimmten Therapien verwendet (Hart et al. 2013).

In diesen Graphen ist in Bezug auf die Überlebenszeit der präoperative KPS-Wert von ≥ 70 untersucht worden. Auch hier zeigt sich, wie bei den Graphen zuvor, ein etwas flacherer Verlauf der grünen Kurve zum Zeitpunkt 0,0 von 1,0 auf ca. 0,4 (auf der y-Achse). Dies belegt einen positiveren Effekt auf die Überlebenszeit.

Unterstützt wird der visuelle Aspekt durch den Log-Rank-Test. Er ergab in Bezug auf den Faktor präoperativer KPS-Wert von ≥ 70 einen hoch signifikanten Unterschied (p -Wert $< 0,001$)

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen präoperativen KPS-Wert von ≥ 70 hatten, lag bei 52 Wochen (= 1 Jahr). In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum ein präoperativer KPS-Wert von < 70 festzustellen war, waren es 32 Wochen (= 0,62 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit einem präoperativen KPS-Wert von ≥ 70 55 Wochen (= 1,06 Jahre) zu 38 Wochen (= 0,73 Jahre) bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen KPS-Wert unter 70 hatten.

Das Ergebnis zeigt deutlich, dass in der Einzelbetrachtung ein präoperativer KPS-Wert von ≥ 70 einen wesentlichen Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit darstellt.

3.2.5 Faktor postoperativer Wert ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS post 70)

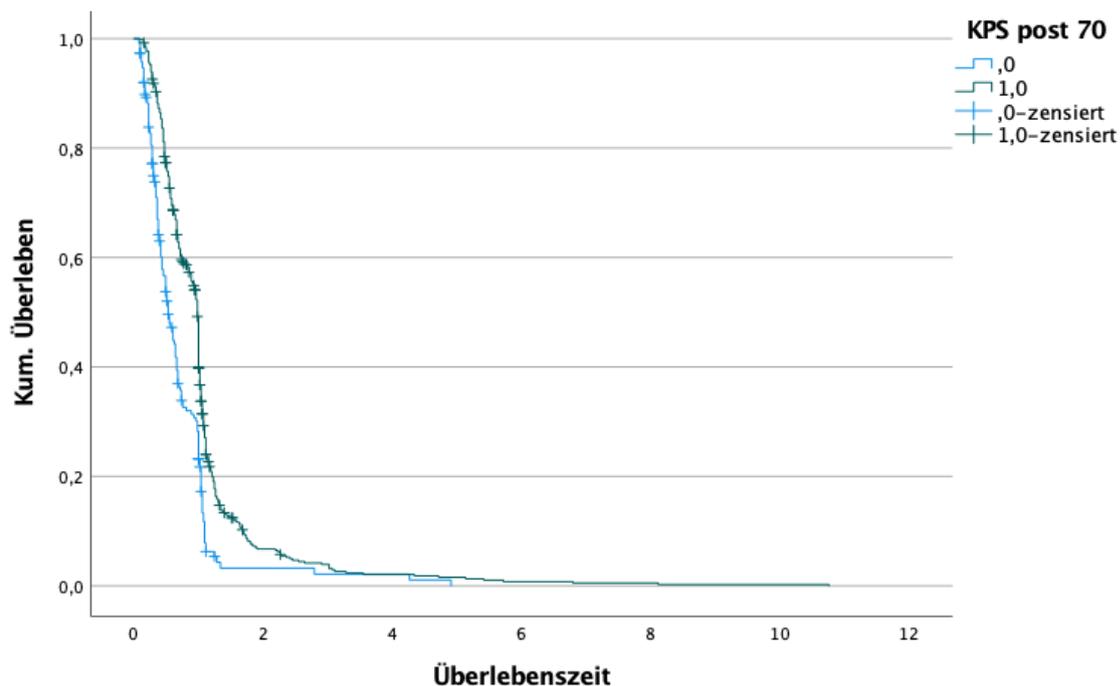


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor postoperativer Wert von ≥ 70 auf der Karnofsky-Performance-Scale (KPS post 70).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Selbstverständlich lassen sich auch postoperativ anhand des KPS Aussagen über die allgemeine Lebensbewältigung von Patienten mit einem Glioblastom treffen. Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass der KPS eine hohe Reliabilität und Konstruktvalidität besitzt und dass er einen prädiktiven Wert für den Krankheitsverlauf hat (Mor et al. 1984; Verger et al. 1992).

Beide Graphen fallen wieder zu Beginn rasant ab. Der blaue Graph behält diesen raschen, abfallenden Verlauf nahezu, sodass hier visuell bereits ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Graphen sichtbar ist. Ein p-Wert von $< 0,001$ im Log-Rank-Test untermauert diese These.

In dieser retrospektiven Untersuchung war die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen postoperativen KPS-Wert von ≥ 70 hatten, bei 52 Wochen (= 1 Jahr).

Bei der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum ein postoperativer KPS-Wert von < 70 festzustellen war, waren es 28 Wochen (= 0,54 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit einem postoperativen KPS-Wert von ≥ 70 55 Wochen (= 1,06 Jahre) zu 37 Wochen (= 0,71 Jahre) bei Patienten mit einem postoperativen KPS-Wert von < 70 .

Somit ist auch der postoperative KPS-Wert von ≥ 70 , wie es zuvor schon viele Untersuchungen gezeigt haben, auch in dieser retrospektiven Untersuchung als positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit von Patienten mit einem Glioblastom zu werten.

3.2.6 Faktor Totalresektion

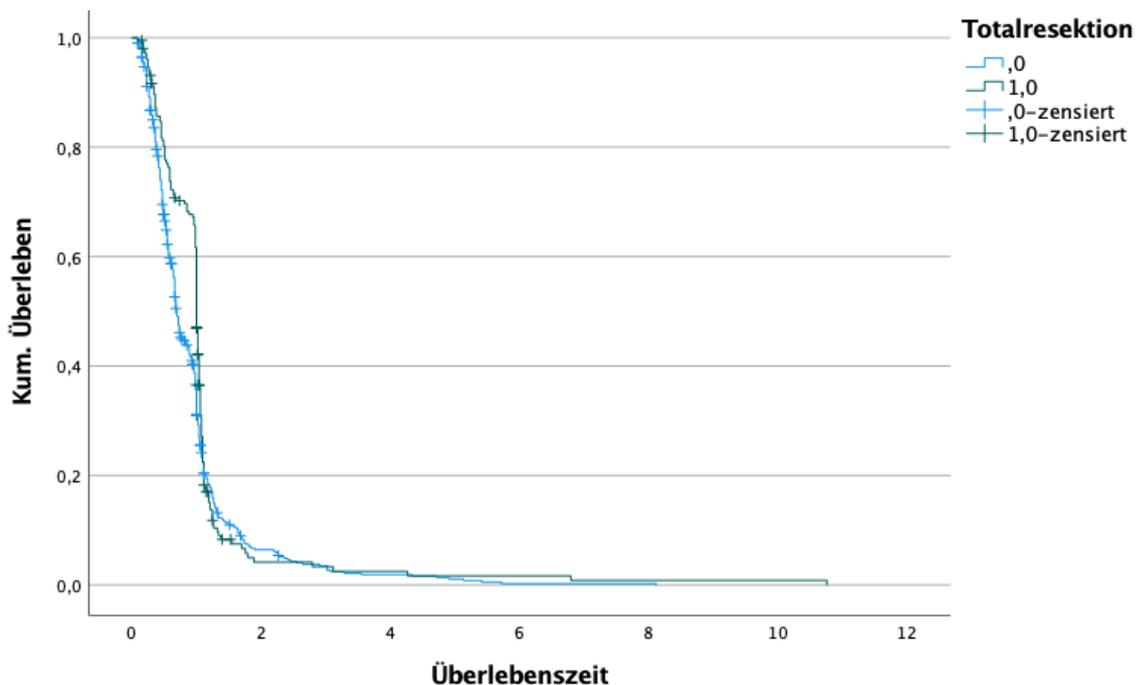


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Totalresektion.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Die totale Resektion des Tumorgewebes gilt nicht nur als positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit. Oftmals verschafft sie den Patienten ein längeres Intervall an Symptomfreiheit, was sich maßgeblich auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt (Stummer et al. 2008). Auch in dieser retrospektiven Untersuchung konnte im Beobachtungszeitraum ein sehr signifikanter Unterschied zu Patienten ohne eine Totalresektion festgestellt werden. Der im Log-Rank-Test ermittelte p-Wert war $< 0,01$.

Im Beobachtungszeitraum betrug die mediane Überlebenszeit 53 Wochen (= 1,02 Jahre) bei Patienten, die eine Totalresektion ihres Tumors erhalten hatten.

Die Patientengruppe, die keine Totalresektion bekam, hatte eine geringere mediane Überlebenszeit von 37 Wochen (= 0,71 Jahre).

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit einer Totalresektion 57 Wochen (= 1,10 Jahre) zu 48 Wochen (= 0,92 Jahre) bei denjenigen, die keine Totalresektion hatten.

3.2.7 Faktor Subtotalresektion

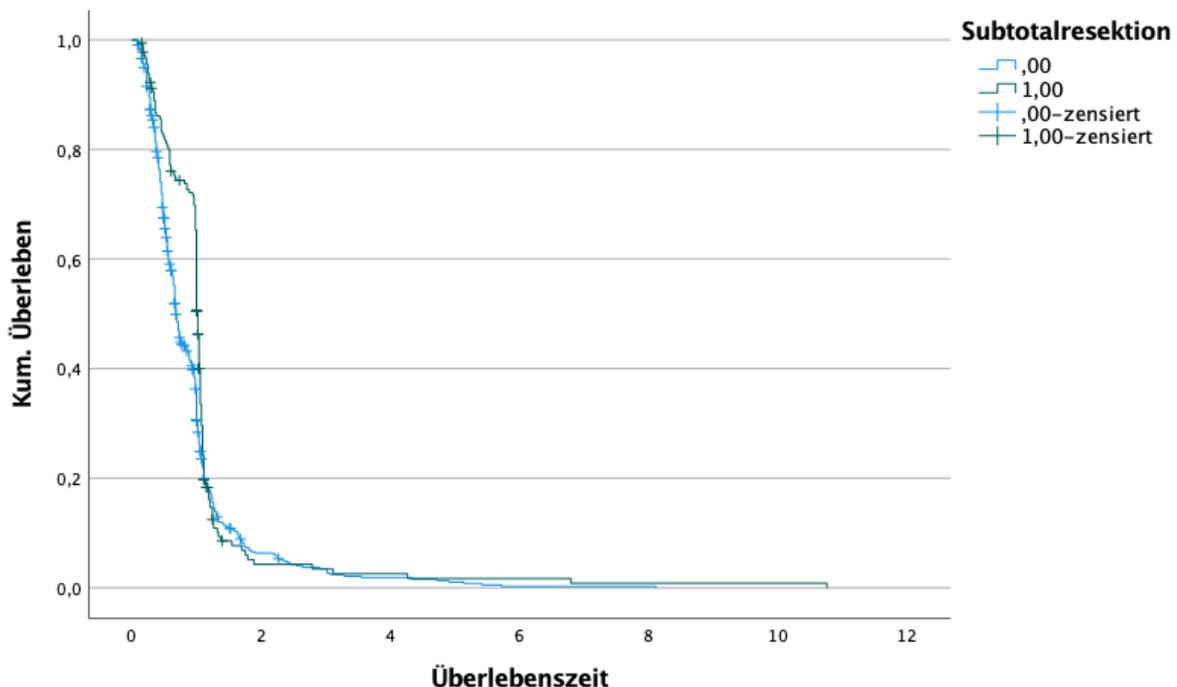


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zu Überlebenszeit mit dem Faktor Subtotalresektion.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Für das Ausmaß der Resektion ist es von entscheidender Bedeutung, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten zu erzielen ist. Hierbei steht oft die Reduzierung der neurologischen Symptome im Fokus der Überlegungen. Auch mögliche zusätzliche Symptome, die durch eine Operation entstehen können, sind zu vermeiden. Deshalb ist die Subtotalresektion oftmals das Resultat dieser Überlegungen und Planungen. (Stummer et al. 2006).

In dieser Untersuchung gab es einen sehr signifikanten Unterschied in der Betrachtung des Faktors Subtotalresektion gegenüber Patienten, die eine andere operative Therapie erhalten hatten. Im Log-Rank-Test war der p-Wert = 0,002.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer Subtotalresektion ihres Tumors im Beobachtungszeitraum in dieser retrospektiven Untersuchung betrug 69 Wochen (= 1,33 Jahre). In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum keine Subtotalresektion zur Anwendung kam, waren es 36 Wochen (= 0,69 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit Subtotalresektion 58 Wochen (= 1,12 Jahre) zu 48 Wochen (= 0,92 Jahre) bei Patienten ohne Subtotalresektion.

3.2.8 Faktor Biopsie

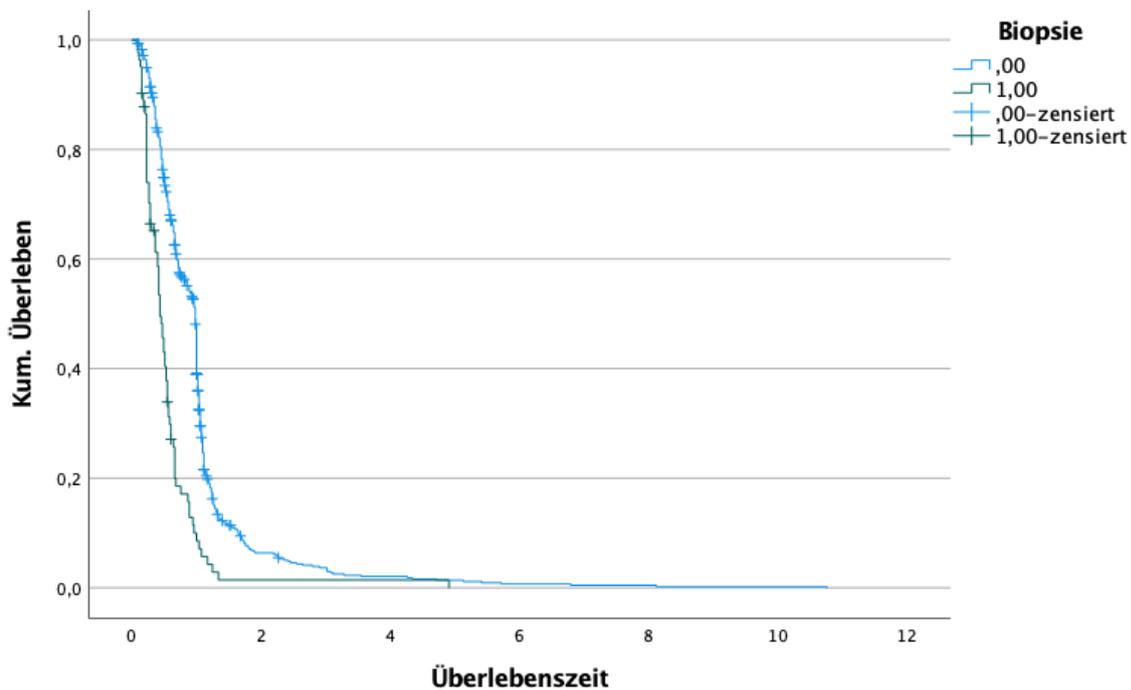


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Biopsie.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sind oftmals einer vollständigen Resektion des Tumors nicht mehr zugänglich. Um die Diagnose Glioblastom trotzdem histopathologisch zu sichern, ist es möglich, eine stereotaktische Biopsie in Lokalanästhesie durchzuführen. Auch bei sehr schlechter Gesamtprognose ist es wichtig, auf Grundlage einer definitiven Diagnose Therapien festzulegen. (Grasbon-Frodl et al. 2007)

Dies verdeutlicht bereits, dass das Auftreten des Faktors Biopsie mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Auch in dieser Untersuchung konnte ein hoch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit der beiden Gruppen festgestellt werden. Der im Log-Rank-Test ermittelte p-Wert betrug $< 0,001$. So zeigt sich in Anschauung der beiden Graphen im Kaplan-Meier-Diagramm ein nahezu senkrechter Verlauf des grünen Graphen (Patienten mit dem Faktor Biopsie).

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum in dieser retrospektiven Untersuchung zur Diagnosesicherung eine Biopsie erhalten haben, betrug 23 Wochen (= 0,44 Jahre). In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum keine Biopsie durchgeführt wurde, sondern ein anderes Verfahren zum Einsatz kam,

waren es 52 Wochen (= 1 Jahr). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit Biopsie 29 Wochen (= 0,56 Jahre) zu 53 Wochen (= 1,02 Jahre) bei Patienten ohne den Faktor Biopsie.

3.2.9 Faktor STUPP-Schema (STUPP)

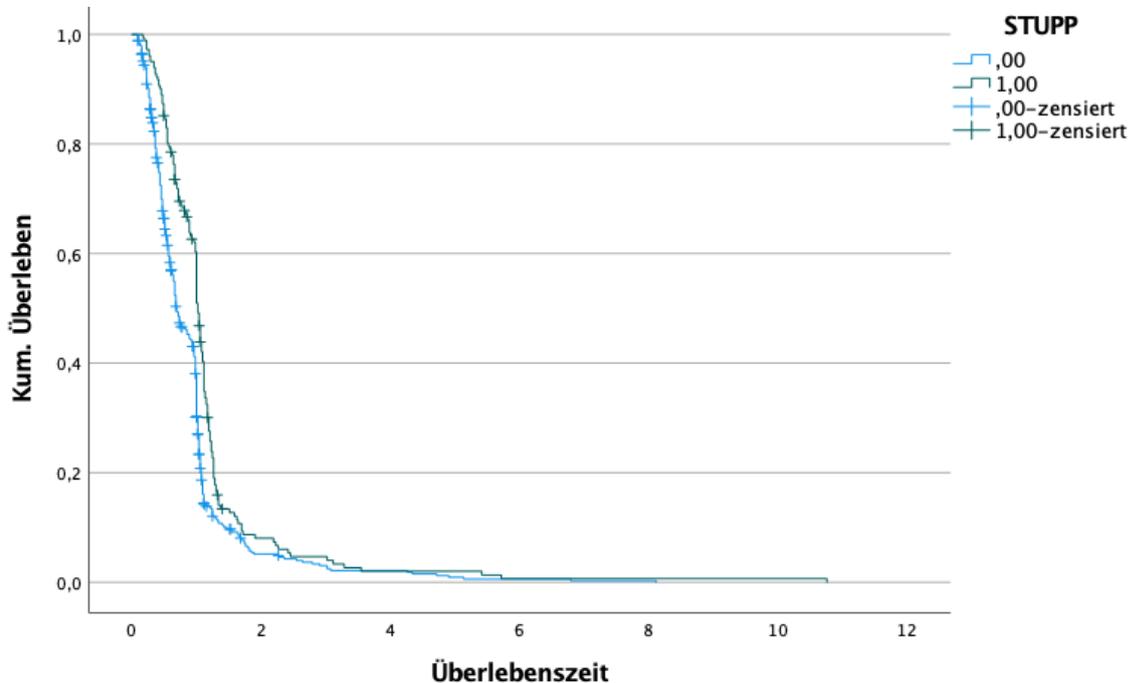


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor STUPP-Schema (STUPP).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

In der Therapie des Glioblastoms ist die Einführung des STUPP-Schemas 2005 einer der Meilensteine zur Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten, die daran erkrankt sind (Hart et al. 2013). Seitdem ist das STUPP-Schema als Standardtherapie von Patienten mit einem Glioblastom in die Leitlinien miteingeflossen. So ist es nicht verwunderlich, dass auch in dieser retrospektiven Untersuchung das STUPP-Schema als hoch signifikanter Faktor zu werten ist. So lag der p-Wert in der Berechnung des Log-Rank-Test bei $< 0,001$.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum in dieser retrospektiven Untersuchung ein STUPP-Schema erhalten hatten, lag bei 54 Wochen (= 12 Monate = 1,04 Jahre). Bei den Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Behandlung nach dem STUPP-Schema bekamen, waren es 37 Wochen (= 0,71 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit einer STUPP-Therapie

61 Wochen (= 1,17 Jahre) zu 47 Wochen (= 0,90 Jahre) ohne STUPP-Therapie. Also bleibt das Therapieschema nach STUPP als positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit bestehen.

3.2.10 Faktor Chemotherapie

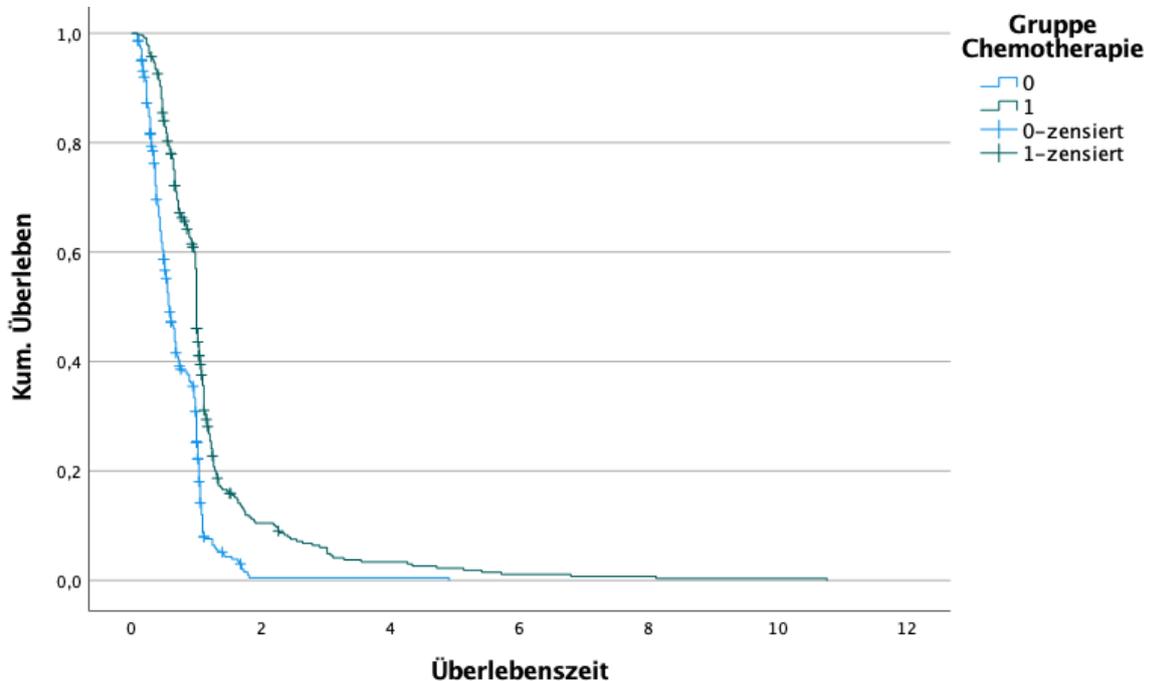


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Chemotherapie.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden zusätzlich zu Temozolomid andere Chemotherapien mituntersucht und in einer separaten Gruppe zusammengefasst. Als Chemotherapeutikum kamen häufig Carboplatin und Cisplatin/Tamoxifen zum Einsatz. Diejenigen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, unterschieden sich hoch signifikant in der Überlebenszeit gegenüber der Vergleichsgruppe. Die Berechnungen des Log-Rank-Tests mit einem p-Wert von $< 0,001$ untermauern dies.

In der Betrachtung der beiden Graphen der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ab einem kumulativen Überleben von ca. 0,2 eine deutliche Absetzung des grünen Graphen, der die Patientengruppe mit erhaltener Chemotherapie widerspiegelt.

Patienten, die mithilfe eines Chemotherapeutikums therapiert wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 53 Wochen (= 1,02 Jahre). Hingegen hatte die Patientengruppe, die diese Anwendung nicht bekommen hat, eine mediane Überlebenszeit von 31 Wochen (= 0,60 Jahre).

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit Chemotherapie 64 Wochen (= 1,23 Jahre) zu 37 Wochen (= 0,71 Jahre).

3.2.11 Faktor Carmustin

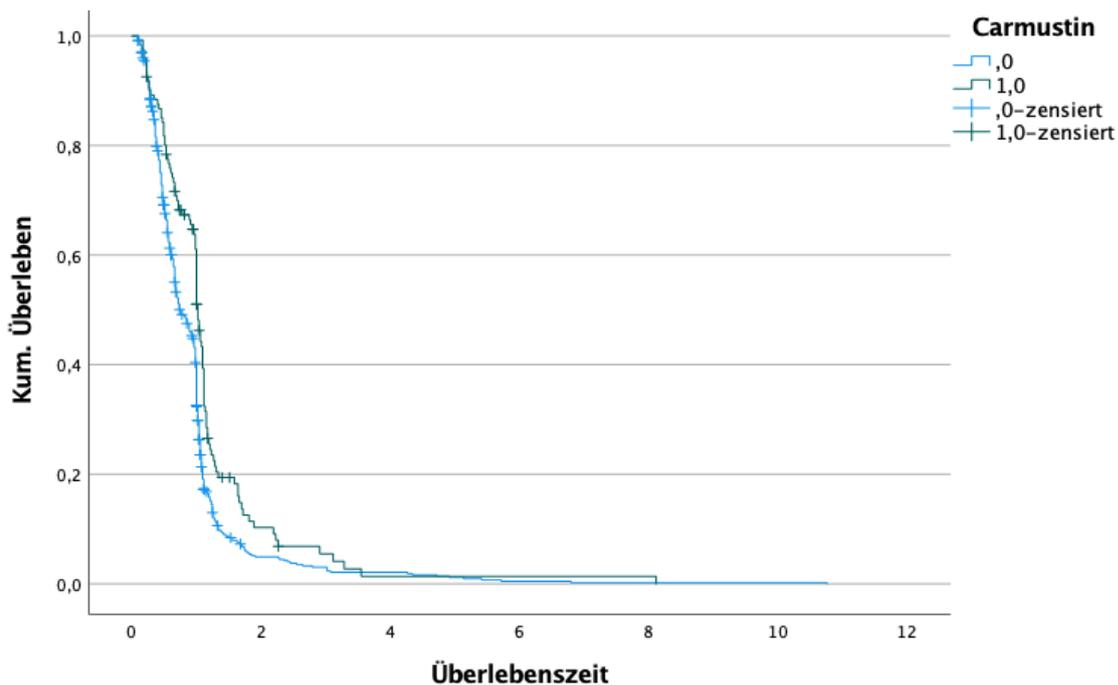


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Carmustin.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Bei Carmustin handelt es sich um ein lokales Chemotherapeutikum, das nach Entfernen des Tumors in den entstandenen Hohlraum eingelegt wird. Dabei wird der Wirkstoff verzögert freigesetzt. Innerhalb von 2 bis 3 Wochen löst sich der Wirkstoffträger vollständig auf. (Westphal et al. 2006)

Patienten, die in dieser retrospektiven Untersuchung im Anschluss an die Tumorektomie eine lokale Therapie mit Carmustin erhalten haben, zeigten einen hoch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit. Im Log-Rank-Test konnte ein p-Wert $< 0,001$ ermittelt werden.

Die hier zugrunde liegende Patientengruppe (Therapie mit Carmustin) hatte im Beobachtungszeitraum eine mediane Überlebenszeit von 53 Wochen (= 1,02 Jahre).

In der Patientengruppe, bei der im Beobachtungszeitraum kein Carmustin angewendet wurde, war die mediane Überlebenszeit 44 Wochen (= 0,77 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug 69 Wochen (= 1,33 Jahre) in der Behandlungsgruppe zu 48 Wochen (= 0,92 Jahre) in der Gruppe ohne Therapie mit Carmustin.

3.2.12 Faktor intraoperatives MRT (iMRT)

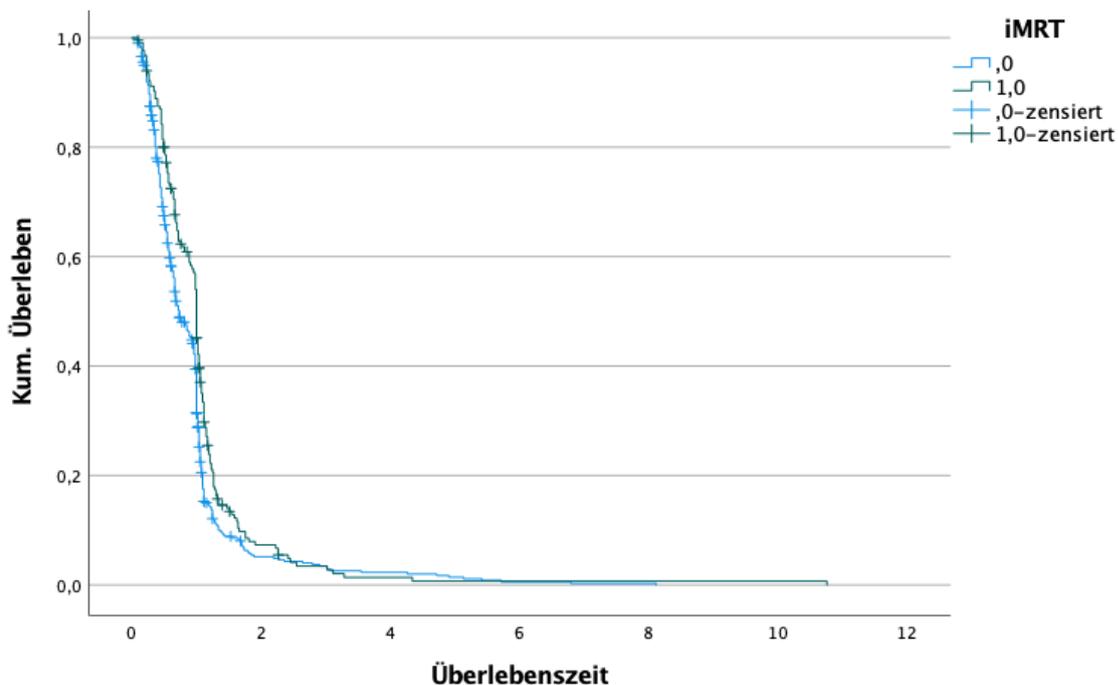


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor intraoperatives MRT (iMRT).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Von den intraoperativen Hilfsmitteln erwies sich in dieser retrospektiven Untersuchung das iMRT als hoch signifikanter Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit. Im Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven mittels Berechnung durch den Log-Rank-Test wurde ein p-Wert von $< 0,001$ ermittelt.

Das MRT dient intraoperativ zur möglichst vollständigen Abgrenzung von Tumorgewebe vom gesunden Gewebe. Das erhöht die Möglichkeit einer möglichst vollständigen Tumorentfernung ohne Verletzung von gesundem Hirngewebe. (Senft et al. 2011)

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum intraoperativ ein MRT erhalten hatten, lag bei 53 Wochen (= 1,02 Jahre). Ohne dieses intraoperative Hilfsmittel betrug die mediane Überlebenszeit 39 Wochen (= 0,75 Jahre).

56 Wochen (= 1,08 Jahre) war die mittlere Überlebenszeit in der Patientengruppe, die unterstützend intraoperativ ein MRT erhalten hatte. Bei der Patientengruppe ohne iMRT betrug die mittlere Überlebenszeit 48 Wochen (= 0,92 Jahre).

3.2.13 Faktor 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

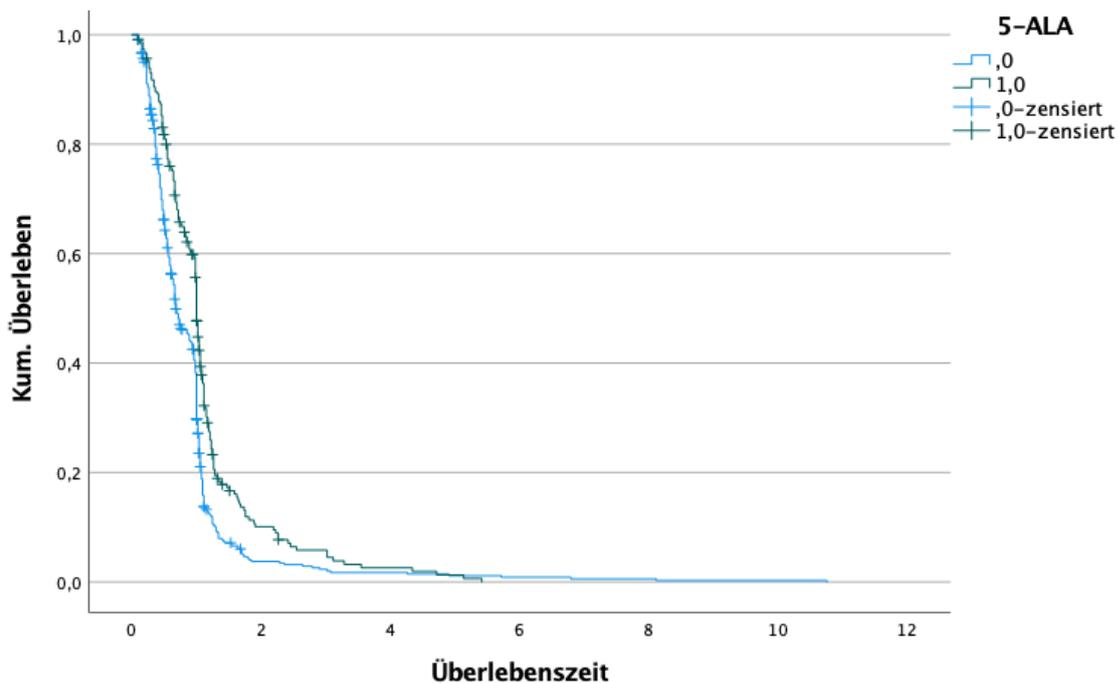


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor 5-Aminolävulinsäure (5-ALA).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Auch 5-ALA gehört zu den intraoperativen Hilfsmitteln. Es sorgt für eine Anfärbung des Tumorgewebes und somit für eine Abgrenzung vom restlichen gesunden Hirngewebe. Dies wiederum führt zu einer Verbesserung der Resektionsergebnisse.

Beide Graphen fallen, wie die vorangegangenen Diagramme, anfangs stark ab. Der grüne Graph, der die Patientengruppe mit 5-ALA repräsentiert, bleibt dann aber auf einer kumulativ höheren Überlebenswahrscheinlichkeit. Somit ist im Vergleich der beiden Graphen ein hoch signifikanter Unterschied festzustellen. Diese Beobachtung konnte im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von $< 0,001$ bestätigt werden.

In dieser retrospektiven Untersuchung hatten Patienten, die mithilfe von 5-ALA therapiert wurden, eine mediane Überlebenszeit von 53 Wochen (= 1,02 Jahr). Hingegen wies die Patientengruppe, die diese Anwendung nicht bekommen hatte, eine mediane Überlebenszeit von 36 Wochen (= 0,69 Jahre) auf.

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit 5-ALA 60 Wochen (= 1,15 Jahre) zu 46 Wochen (= 0,88 Jahre).

Wie in den meisten Studien kristallisierten sich auch in dieser retrospektiven Untersuchung 5-ALA und das iMRT, als einzige unter den intraoperativen Hilfsmitteln, als positiver Prognosefaktoren heraus. Sie unterschieden sich gegenüber den anderen signifikant.

3.2.14 Faktor Wachoperation

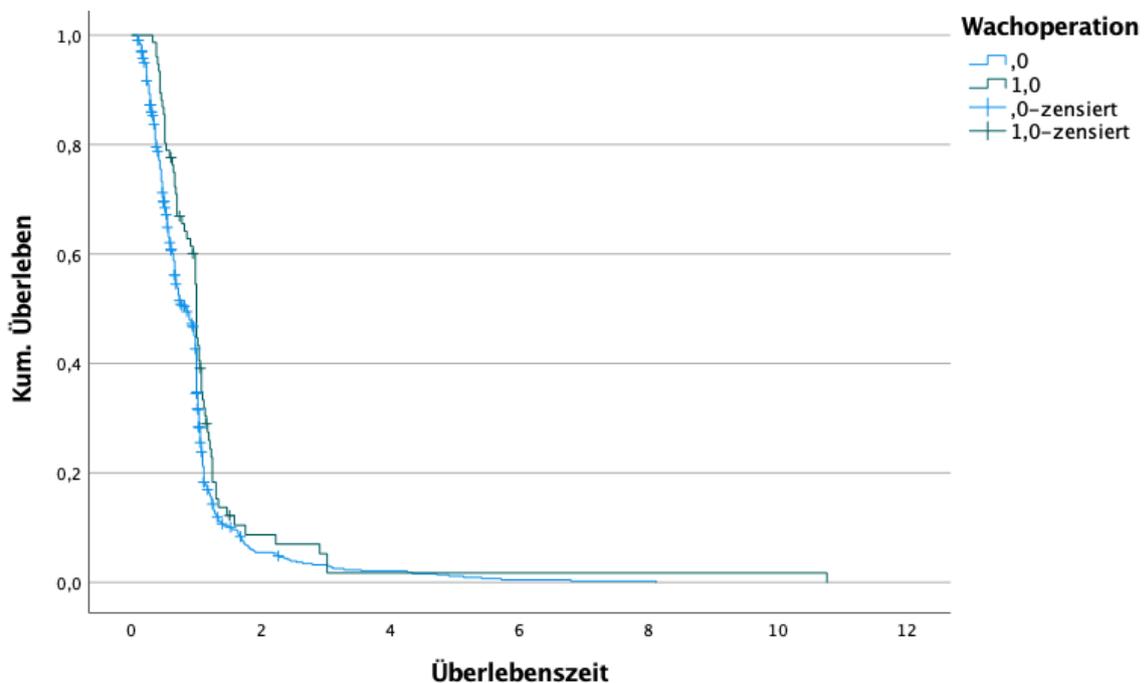


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Wachoperation.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Ein p-Wert von 0,019 im Log-Rank-Test in Bezug auf den Faktor Wachoperation zeigt einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum der beiden Gruppen.

Bei dieser Operationsmethode erfolgt die Resektion von Tumorgewebe an einem wachen Patienten. Hierbei können in der ständigen Kommunikation mit dem Patienten neurologische Symptome detektiert werden. Sollte es bei der Resektion zu neurologischen Symptomen kommen, muss an dieser Stelle die Tumorresektion beendet werden.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, bei denen in dieser retrospektiven Untersuchung die Tumorresektion in einer Wachoperation durchgeführt wurde, lag bei 53 Wochen (= 1,02 Jahr). Bei den Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum keine Wachoperation stattfand, waren es 45 Wochen (= 0,87 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit Wachoperation 64 Wochen (= 1,23 Jahre) zu 49 Wochen (= 0,94 Jahre) ohne Wachoperation.

3.2.15 Faktor multifokale Tumorage (multifokal)

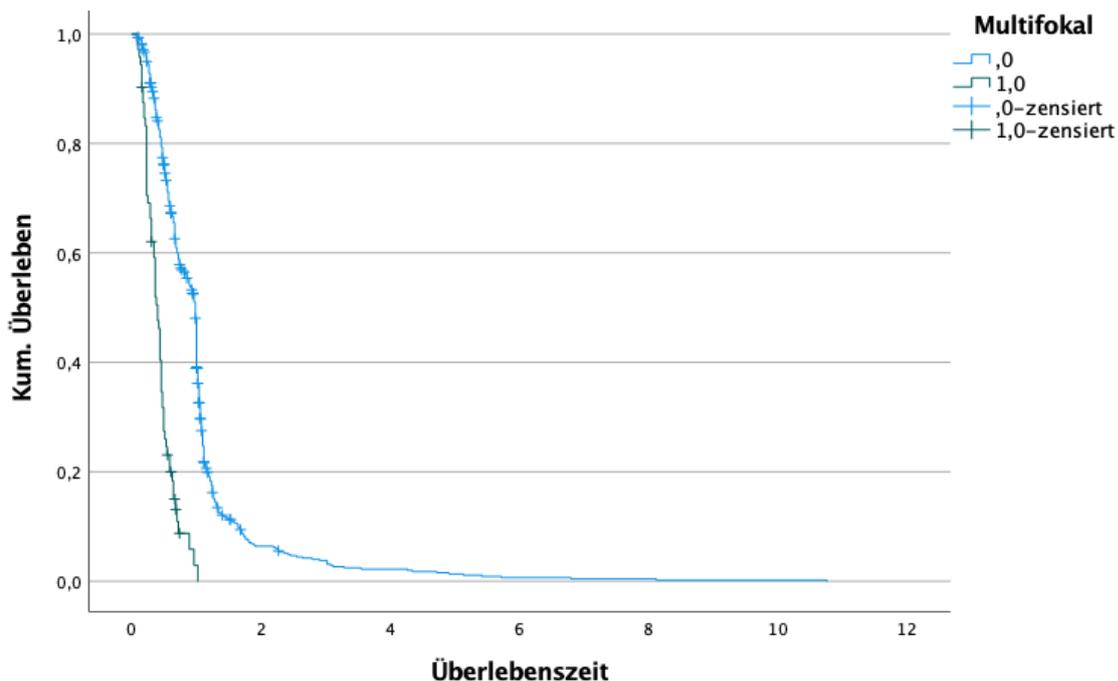


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor multifokale Tumorage (Multifokal).

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Anders als bei den Diagrammen zuvor zeigt hier der grüne Graph gegenüber dem blauen Graphen einen raschen Abfall. Zudem kommt es auch im weiteren Verlauf nicht mehr zur einer Abflachung. So ist nach nicht einmal 2 Jahren das kumulative Überle-

ben gleich null. Dies beschreibt den offensichtlichen Umstand, dass das Auftreten eines multifokalen Tumors einen massiven negativen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

Der Log-Rank-Test zeigt einen hoch signifikanten Unterschied (p -Wert $< 0,001$) der beiden Kaplan-Meier-Kurven. Das Auftreten des multifokalen Tumorwachstums bei Patienten mit einem Glioblastom unterscheidet sich somit wesentlich vom Vorkommen eines unifokalen Tumors in Bezug auf die Überlebenszeit.

Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 21 Wochen (= 0,39 Jahre) in der Patientengruppe, die im Beobachtungszeitraum eine multifokale Tumorlokalisation aufwiesen. Bei der Patientengruppe, die in dieser retrospektiven Untersuchung keine multifokale Tumorlokalisation hatten, lag die mediane Überlebenszeit bei 52 Wochen (= 1 Jahr).

Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Patientengruppe mit dem Faktor multifokal 22 Wochen (= 0,42 Jahre). 54 Wochen (= 1,04 Jahre) waren es in der Patientengruppe, die diesen Faktor nicht aufwies.

3.2.16 Faktor primäre Tumorgenese

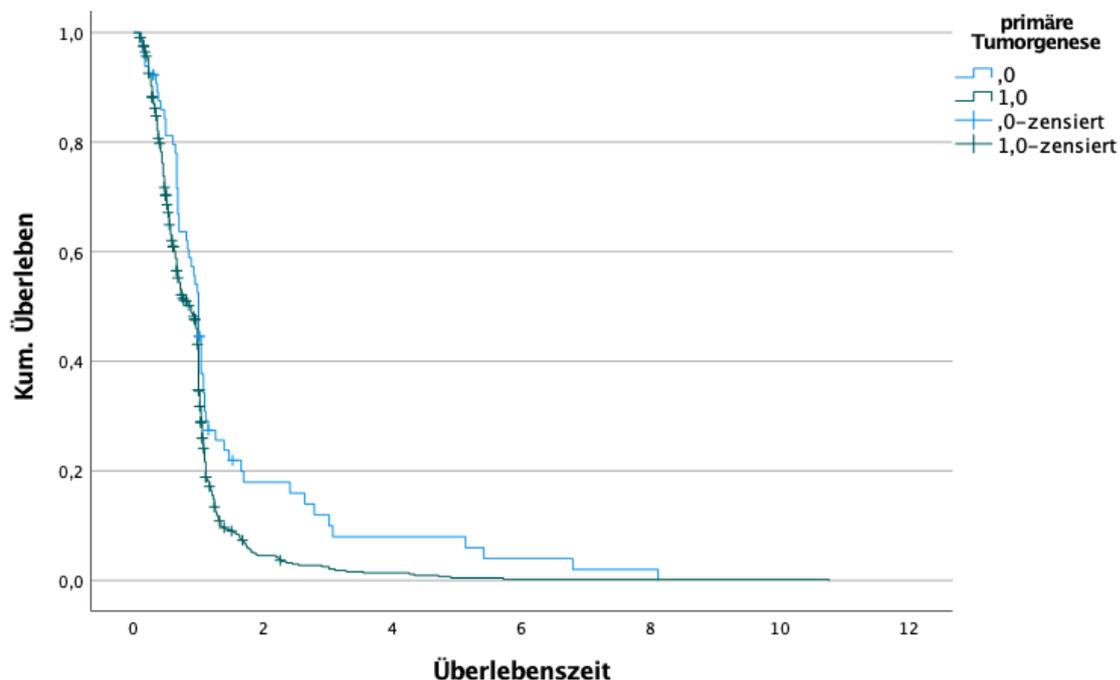


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor primäre Tumorgenese.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

Eine primäre Tumorgenese bedeutet, dass eine zumeist niedrigere Tumorstufe zu einem Glioblastom vorhanden ist. Das Glioblastom entwickelt sich somit aus entarteten hirneigenen Zellen heraus.

Anfänglich zeigen die beiden Graphen einen parallel verlaufenden raschen Abfall. Bei einem kumulativen Überleben von ca. 0,4 nimmt der blaue Graph (sekundäre Tumorgenese) einen deutlich flacheren Verlauf, wohingegen der grüne Graph weiter seinen abfallenden Verlauf beibehält. Augenscheinlich besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem grünen und dem blauen Graphen. Bestätigt wird dies durch die Berechnungen mittels des Log-Rank-Tests. Er ergab einen p-Wert = 0,002, was somit auf einen sehr signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kaplan-Meier-Kurven hinweist.

In dieser retrospektiven Untersuchung hatten Patienten mit einer primären Tumorgenese eine mediane Überlebenszeit von 46 Wochen (= 0,88 Jahre). Hingegen belief sich die mediane Überlebenszeit bei der Patientengruppe, die eine sekundäre Tumorgenese hatte, auf 53 Wochen (= 1,02 Jahre).

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Patientengruppe mit primärer Tumorgenese 48 Wochen (= 0,92 Jahre) zu 77 Wochen (= 1,48 Jahre) in der Patientengruppe mit einer sekundären Tumorgenese.

3.2.17 Faktor Studienteilnahme

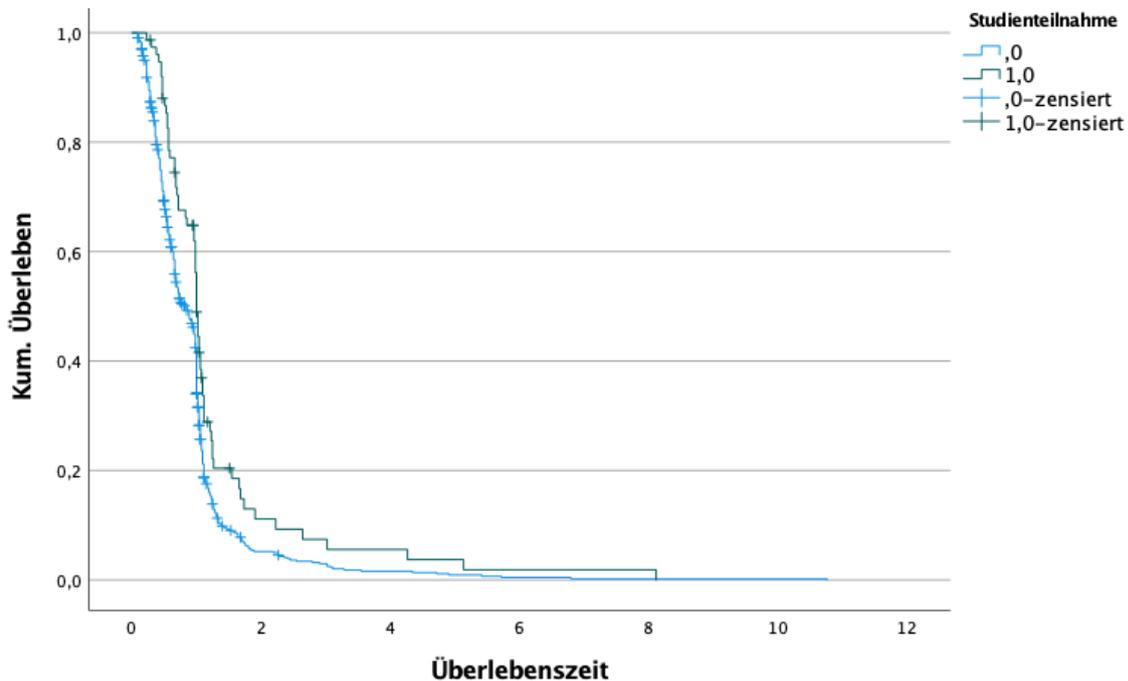


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Studienteilnahme.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Bei 1,0 handelt es sich um Patienten mit vorliegendem Faktor, bei 0 um Patienten ohne Vorkommen des Faktors. Zensierte Patienten sind jeweils mit vertikalem Strich markiert.

In der untersuchten Patientengruppe nehmen 76 Patienten an einer Studie teil. Bei den Studien handelte es sich z.B. um die NOA-8-Studie oder die Glarius-Studie. In letztgenannter wurde die Therapie mit dem Chemotherapeutikum Bevacizumab mit der Standardtherapie mit Temozolomid verglichen.

Bei Studienteilnehmern zeigte sich in dieser retrospektiven Untersuchung ein sehr signifikanter Unterschied in der Beobachtung der Überlebenszeit. So konnte im Log-Rank-Test ein p-Wert = 0,003 ermittelt werden.

Patienten mit einem Glioblastom, die im Beobachtungszeitraum an einer Studie teilnahmen, hatten eine mediane Überlebenszeit von 53 Wochen (= 1,02 Jahre). Alle anderen Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 44 Wochen (= 0,85 Jahre).

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei der Gruppe der Studienteilnehmer 69 Wochen (= 1,33 Jahre) zu 48 Wochen (= 0,92 Jahre) in der restlichen Patientengruppe.

3.2.18 Faktor Altersgruppen

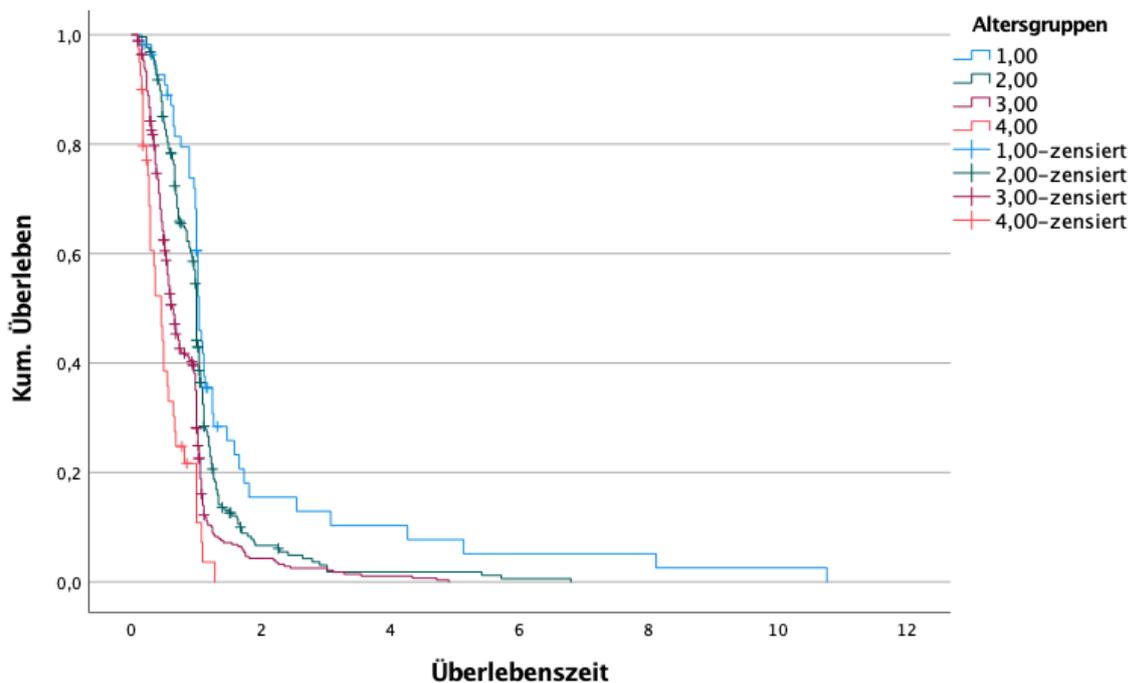


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit mit dem Faktor Altersgruppen.

Die Überlebenszeit (x-Achse) ist in Jahren angegeben und in Zweijahresschritte untergliedert. Die mit dem Kaplan-Meier Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit ist auf der y-Achse abzulesen. Die Altersgruppen sind eingeteilt in 1,00 (20 bis 40 Jahre, blauer Graph), 2,00 (40 bis 60 Jahre, grüner Graph), 3,00 (60 bis 80 Jahre, violetter Graph) und 4,00 (> 80 Jahre, roter Graph). Die zensierten Patienten sind mit vertikalem Strich markiert.

In der Betrachtung des Alters als Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit erfolgte eine Unterteilung in vier verschiedene Altersgruppen. Bei der Gruppe 1 handelte es sich um Patienten zwischen 20 und 40 Jahren. In der Gruppe 2 waren Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren. Gruppe 3 umfasste die Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren. In Gruppe 4 kamen Patienten, die ein Lebensalter von mehr als 80 Jahren erreicht hatten.

Alle vier Graphen unterscheiden sich besonders stark ab einem kumulativen Überleben von 0,4 in ihrem weiteren Verlauf. Am deutlichsten ist der Unterschied bei dem rotem und dem blauen Graphen ersichtlich. Der rote Graph fällt von Beginn an rasant ab und ändert diesen Abfall im Verlauf kaum. Der blaue Graph verflacht sich nach anfänglich raschem Abfall, im Verlauf zeigt eine deutliche Abflachung. Bei den beiden Graphen handelt es sich um die Altersgruppen, die von den Lebensjahren her am weitesten voneinander entfernt sind. Der grüne und der violette Graph zeigen beide einen annähernd ähnlichen Verlauf. Somit wird auf den ersten Blick bereits ersichtlich, dass ein Lebensalter ≤ 60 Jahren mit einer längeren Überlebenszeit vergesellschaftet ist.

Der p-Wert von $< 0,001$ in der Berechnung im Log-Rank-Test bei allen Paaren weist auf einen hoch signifikanten Unterschied bei den Altersgruppen hinsichtlich der Überlebenszeit hin.

Es zeigte sich in dieser retrospektiven Untersuchung in der Altersgruppe 20 bis 40 Jahre eine mediane Überlebenszeit von 55 Wochen (= 1,06 Jahre). Die mittlere Überlebenszeit betrug in dieser Altersgruppe 91 Wochen (= 1,75 Jahre).

In der Altersgruppe 40 bis 60 Jahre war die mediane Überlebenszeit bei 53 Wochen (= 1,02 Jahre). 57 Wochen (= 1,10 Jahre) betrug die mittlere Überlebenszeit.

Die mediane Überlebenszeit in der Altersgruppe 60 bis 80 Jahre lag bei 34 Wochen (= 0,65 Jahre). In derselben Gruppe konnte eine mittlere Überlebenszeit von 42 Wochen (= 0,81 Jahre) bestimmt werden.

In der letzten Altersgruppe, in der Patienten mit einem Alter > 80 Jahren betrachtet wurden, konnte eine mediane Überlebenszeit von 24 Wochen (= 0,46 Jahre) ermittelt werden. Die mittlere Überlebenszeit belief sich auf 27 Wochen (= 0,52 Jahre).

Wie in den allermeisten Studien zeigte sich auch in dieser retrospektiven Untersuchung ein signifikanter Zusammenhang mit einem Patientenalter ≤ 60 Jahren und der Überlebenszeit. So haben Patienten, die die Diagnose Glioblastom mit einem Alter von ≤ 60 Jahre erhalten, eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Patienten > 60 Jahren. Somit ist das Patientenalter weiterhin als prognostischer Faktor zu werten.

Die restlichen Faktoren, die in dieser retrospektiven Untersuchung ebenfalls untersucht wurden, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Diese Faktoren ohne Signifikanz sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Parameter	Ausprägung	p-Wert
Radatio	ja/nein	0,072
spinale Metastasen	ja/nein	0,994
Zweitumor	ja/nein	0,746
Geschlecht	weiblich/männlich	0,072
inzidentell	ja/nein	0,183
Hemiparese	ja/nein	0,555
Hirnnervenstörung	ja/nein	0,940
Aphasie	ja/nein	0,726

Schwindel	ja/nein	0,239
Sehstörung	ja/nein	0,116
Gangstörung	ja/nein	0,127
sonstige Symptome	ja/nein	0,124

Tabelle 5: Restliche Ergebnisse der univariaten Analyse.

Die aufgeführten Faktoren machten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit in der univariaten Analyse aus.

3.3 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse wurden die Daten mithilfe eines Cox-Regressionsmodells berechnet. Es flossen die Parameter in die Berechnung mit ein, die sich schon in der Berechnung der univariaten Analyse mit einer signifikant verlängerten Überlebenszeit der Patienten zeigten. Daraus resultierte eine Gesamtzahl von 642 Fällen für das Cox-Regressionsmodell. In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Berechnungen des Cox-Regressionsmodells aufgeführt.

Parameter	95% Konfidenzintervall für die Hazard-Rate	Hazard-Rate	p-Wert
KS/Ü/E	0,736-1,028	0,870	0,101
Krampfanfall	0,770-1,097	0,919	0,349
NPY	0,937-1,311	1,108	0,229
KPS \geq 70 präoperativ	0,658-1,146	0,868	0,319
KPS \geq 70 postoperativ	0,650-1,200	0,883	0,045
Totalresektion	0,558-0,803	0,670	<0,001
Subtotalresektion	0,383-0,974	0,611	0,038
Biopsie	1,081-1,908	1,436	0,013
STUPP	0,630-1,005	0,796	0,049
Chemotherapie	0,786-1,083	0,953	0,063
Carmustin	0,708-1,131	0,895	0,353
iMRT	0,965-1,531	1,240	0,068
5-ALA	0,646-1,007	0,807	0,058
Wachoperation	0,713-1,215	0,931	0,598
multifokal	2,686-4,806	3,592	<0,001
primäre Genese	0,969-1,747	1,301	0,080

Studienteilnahme	0,607-1,038	0,794	0,091
Alter \leq 60 J	0,581-0,828	0,694	<0,001

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse.

Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells mit den Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant bis hoch signifikant herausstellten.

Mit den in Tabelle 6 genannten Faktoren wurde gleichzeitig der Effekt auf die Zielvariable (Tod) untersucht. So liefert das Cox-Regressionsmodell eine Schätzung des Effekts der Faktoren auf die Überlebenszeit, angepasst an die anderen Faktoren des Regressionsmodells. Vereinfacht gesagt schätzt die Hazard-Rate das unmittelbare Risiko für eine Person im Hinblick auf den Tod.

Eine Hazard-Rate von > 1 hat einen erhöhten Effekt auf das Risiko Tod. Dementsprechend ist ein Wert < 1 mit einem erniedrigten Effekt auf das Risiko zu werten. Ein wesentlicher Zusammenhang in Bezug auf die Überlebenszeit ergibt sich schlussendlich unter Einbeziehung des p-Wertes in die Bewertung der Hazard-Rate.

Die Hazard-Rate für den Faktor NPY von 1,108 zeigt, dass das Risiko für das Ereignis Tod bei Patienten mit einem Glioblastom erhöht ist gegenüber den Patienten, bei denen dieser Faktor nicht in Erscheinung getreten ist. Er ist um das 1,108-fache erhöht. Dies gilt immer mit dem Zusatz, dass gleichzeitig für die anderen Faktoren des Regressionsmodells adjustiert wurde. Das Konfidenzintervall gibt an, dass mit 95%iger Sicherheit der Bereich zwischen 0,937 bis 1,311 die tatsächliche Hazard-Rate für den Vergleich der Risiken für den Ereigniseintritt (Tod) zwischen Patienten, die im Beobachtungszeitraum den Faktor NPY entwickeln mit den Patienten ohne Faktor übereinstimmt. Der p-Wert von 0,229 zeigt in diesem Beispiel, dass es jedoch keinen wesentlichen Zusammenhang in Bezug auf die Überlebenszeit gibt.

Zeigt sich eine Hazard-Rate von < 1 , wie z.B. beim Faktor postoperativer KPS-Wert > 70 (0,883), spricht dies für einen erniedrigten Effekt auf die Zielvariable (Tod). Der Wert 0,883 sagt aus, dass Patienten mit einem Glioblastom in dieser retrospektiven Untersuchung im Beobachtungszeitraum ein 0,883-faches und damit ein geringeres Risiko für das Ereignis Tod hatten als Patienten mit einem postoperativen KPS-Wert < 70 .

Der Bereich zwischen 0,650 bis 1,200 gibt somit in diesem Beispiel die 95%ige Sicherheit an, in der die Hazard-Rate liegt. Dies gilt für den Risikovergleich für die Zielvariable zwischen Patienten, die im Beobachtungszeitraum den Faktor postoperativen KPS-Wert > 70 hatten mit den Patienten die einen postoperativen KPS-Wert < 70 erreichten.

Die zwei Beispiele in den vorangegangenen Abschnitten sollen exemplarisch für die Interpretation der restlichen Faktoren des Cox-Regressionsmodells stehen. Die jeweiligen Werte sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Die Faktoren KS/Ü/E, Krampfanfall, NPY, präoperativer KPS-Wert > 70, Chemotherapie, Carmustin, iMRT, 5-ALA, Wachoperation, primäre Tumorgenese und die Studienteilnahme des Cox-Regressionsmodells zeigten in der Berechnung keine Signifikanz (p-Wert > 0,05). Dementsprechend wiesen die Faktoren postoperativer KPS-Wert > 70, Totalresektion, Subtotalresektion, Biopsie, STUPP-Schema, multifokal und ein Alter < 60 Jahre im Regressionsmodell eine Signifikanz auf. Sie haben demzufolge in dieser retrospektiven Untersuchung einen wesentlichen Zusammenhang mit der Überlebenszeit. Wie in vielen Studien zuvor können diese Variablen als positive/negative Prognosefaktoren für die Überlebenszeit bei Patienten mit einem Glioblastom gewertet werden.

4 Diskussion

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Erwachsenen. Die mediane Überlebenszeit beträgt in der Regel 14,6 Monate nach dem Zeitpunkt der Diagnose. Selbst in den günstigsten Fällen sterben die meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren. Nach der sorgfältigen Risikoabschätzung, die den neurologischen Status und das Alter beinhaltet, liegt die Therapie, wenn möglich, in einer vollständigen Resektion des Tumorgewebes und nachfolgender kombinierter Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid. Beim Auftreten eines Rezidivs gibt es aktuell keine einheitliche Therapie. Sie muss individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

In dieser Arbeit wurden die klinischen Daten von 717 Patienten ausgewertet, die zwischen April 1994 und Juli 2014 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) an einem Glioblastom behandelt wurden. Damit übersteigt es die von Filippini 2007 untersuchte Patientenserie mit 676 Patienten (Filippini et al. 2008). Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, bei denen erstmalig ein Gliom operiert wurde (Glioblastom WHO-Grad IV) als auch Patienten, die bereits früher an einem geringergradigen astrozytären Tumor operiert worden waren und bei denen jetzt ein Glioblastom WHO-Grad IV nachgewiesen wurde.

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, anhand der großen Patientenzahl durch Betrachtung verschiedener Merkmale (z.B. Resektionsausmaß, neurologische Symptome, Therapieform), Prognosefaktoren zu identifizieren. Dabei wurden die univariate und die multivariate Überlebenszeitanalyse zu Hilfe genommen.

In der folgenden Diskussion werden nun die eigenen ermittelten Ergebnisse mit bereits in der Literatur bestehenden Ergebnissen verglichen.

Das Geschlecht spielt als Prognosefaktor eine untergeordnete Rolle. Laut den Studien von Louis et al. und Preusser et al. (Louis et al. 2007; Preusser et al. 2011) besteht ein leichtes Übergewicht zuungunsten der Männer mit einem Verhältnis von 1,3 zu 1. In dieser retrospektiven Untersuchung zeigte sich eine ähnliche Geschlechterverteilung. Das Patientenkollektiv umfasste 58,6% männliche und 41,4% weibliche Patienten, die von der Erkrankung betroffen waren. Dennoch lässt sich das Geschlecht nicht mit der Prognose eines Glioblastoms in Verbindung bringen. Die meisten Studien se-

hen auch keinen relevanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastom (Lutterbach et al. 2005; Filippini et al. 2008; Stark et al. 2007). Dies konnte auch in dieser Untersuchung bestätigt werden.

Im Unterschied zum Geschlecht ist das Alter der Patienten ein allgemein anerkannter unabhängiger Prognosefaktor. Das konnte auch bei den untersuchten 717 Patienten bestätigt werden. In dieser retrospektiven Untersuchung zeigte sich eine hoch signifikant verlängerte Überlebenszeit bei Patienten mit einem Alter < 60 Jahren. In mehreren Studien konnte diese Relation zwischen einem hohen Alter der Patienten und einer schlechteren Prognose nachgewiesen werden (Wohrer et al. 2009; Ohgaki et al. 2005).

Der Unterschied in der Überlebenszeit erklärt sich zum einen durch eine größere Anzahl von Begleiterkrankungen im höheren Alter. Zum anderen reduziert sich im Rahmen des Therapiekonzeptes bei Patienten > 60 Jahren das Ausmaß der Behandlung. Es ist z.B. aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustandes keine ausgedehnte Behandlung mehr möglich.

Zur objektiven Verlaufskontrolle bei und zur Therapieplanung für Patienten hat sich im klinischen Alltag die Karnofsky-Performance-Scale weitestgehend durchgesetzt. Sie ist eine Skala zur Einschätzung der Selbstbestimmung, Aktivität und Selbstversorgung der Patienten mit diagnostiziertem Glioblastom (Frenel et al. 2009; Adamson et al. 2009; Bampoe et al. 1998; Taylor et al. 1999). Die Skala lässt sich im klinischen Alltag einfach handhaben und die durch unterschiedliche Untersucher erhobenen Werte zeigen eine hohe objektivierbare Übereinstimmung (Kasner 2006). Sie hat sich somit in den letzten Jahren auch global durchgesetzt und erlaubt dadurch eine generelle Stellungnahme zur Lebensqualität eines Patienten. Die Werte gehen von 0 bis 100%, wobei Werte von $\geq 70\%$ signifikant mit einer besseren Prognose assoziiert sind (Stark et al. 2007; Olson et al. 2009; Lutterbach et al. 2005). Allerdings weist die KPS auch einige Schwachstellen auf (Osoba et al. 1996; Bunston et al. 1998), v.a. in der neuropsychologischen Beurteilung von Patienten und in der individuellen Wahrnehmung von neurologischen Symptomen. Dies kann im Einzelfall in der Beurteilung dazu führen, dass die Beobachtungen nicht angemessen anhand eines KPS-Wertes formuliert werden können. Ungeachtet dessen hat die KPS den Vorteil ihrer guten Vergleichbarkeit und ihrer ausreichenden Schilderung der Lebensqualität von Patienten mit einem Glioblastom (Sachsenheimer et al. 1992).

Die präoperativ erhobenen KPS-Werte stellen eine Abbildung der krankheitsbedingten Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten dar. In Kombination damit repräsentieren die postoperativen KPS-Werte den Zusammenhang zwischen der Abnahme der Lebensqualität in Bezug auf die Erkrankung und der therapiebedingten Verringerung der Lebensqualität.

In der Auswertung der durchgeführten retrospektiven Untersuchung mittels univariater Analyse ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Überlebenszeit bei den Patienten mit prä- und mit postoperativen Werten über 70 in der Karnofsky-Performance-Scale. Für den postoperativen Wert gab es in der multivariaten Analyse eine Signifikanz. In dem Cox-Regressionsmodell ließ sich zeigen, dass der postoperative Wert stark vom präoperativen Wert abhängt. Dies deutet merklich darauf hin, dass auch der präoperative Wert in hohem Maße Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat.

Laut der Studie von Stark et al. (Stark et al. 2010) könnte eine weitere Gruppeneinteilung (Werte von 40 bis 0%) sinnvoll sein, um in der Therapieplanung für Patienten noch individueller vorgehen zu können. Ferner könnte es angebracht sein, die persönliche Einschätzung der Lebensqualität von Patienten in einer erweiterten Beurteilungsskala zusätzlich zum Ausdruck zu bringen.

In der Glioblastomtherapie spielt vor allem die operative Tumorentfernung eine maßgebende Rolle. Anzustrebendes Ziel sollte die vollständige Resektion des Tumorgewebes sein. Da dies aufgrund der Tumorlokalisation und dem damit erhöhten Risiko eines neurologischen Defizits nicht immer möglich ist, kommt in diesen Fällen auch eine Subtotalresektion infrage. Auch der Allgemeinzustand des Patienten spielt in der OP-Planung eine Rolle. Die Resektion von zentral gelegenen Tumoren birgt die Gefahr von gehäuften postoperativen neurologischen Defiziten (Bahr et al. 2009). In jedem Fall sollte eine bioptische Sicherung des Tumorgewebes stattfinden.

Allein die Resektion des Tumorgewebes, unabhängig vom Resektionsausmaß, führt im Vergleich zur Biopsie bereits zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (Stark et al. 2012; Olson et al. 2009; Brandes et al. 2009; McGirt et al. 2009; Berger et al. 1994). In der Studie von Stummer et al. (Stummer et al. 2008) konnte gezeigt werden, dass die makroskopische Totalresektion des Tumors als positiver Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebenszeit anzusehen ist.

Eine Erklärung für den sich hier ergebenden prognostischen Faktor bieten die in der Zwischenzeit zur Verfügung stehenden neuen Möglichkeiten der Tumorentfernung, die das Ausmaß der Resektion erhöhen und das Risiko von postoperativen neurologischen Symptomen gering halten. Dazu gehören chirurgische Navigationssysteme, die intraoperative MRT und eine intraoperative Funktionsüberwachung. Eine weitere Hilfe bietet der Fluoreszenzfarbstoff 5-ALA. Er macht tumorreiches Gewebe von tumorfreiem unterscheidbar und erleichtert somit die Resektion.

Auf Basis dieser Erkenntnisse und mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Untersuchung lässt sich die Totalresektion als unabhängiger Prognosefaktor weiterhin verfestigen. In dieser retrospektiven Untersuchung konnten sowohl die Totalresektion als auch die Subtotalresektion signifikant mit einer besseren Überlebenszeit in Verbindung gebracht werden. Dies konnte sowohl in der univariaten Analyse in der Kaplan-Meier-Berechnung als auch in der multivariaten Analyse mit der Anwendung des Cox-Regressionsmodells gezeigt werden. Aber nicht nur im Hinblick auf die Überlebenszeit, sondern auch auf die eigenständige Alltagsbewältigung von Patienten sowie auf das rezidivfreie Intervall hat die Tumorresektion einen positiven Effekt (Keles et al. 1999). Darüber hinaus konnte in mehreren Studien (Stark et al. 2007; Lacroix et al. 2001; Filippini et al. 2008), wie auch in dieser gezeigt werden, dass bei älteren Patienten öfter eine vollständige Tumorresektion durchgeführt wird. Hierfür sprechen eine altersbedingte Degeneration von Hirngewebe und somit eine bessere Abgrenzbarkeit des Tumorgewebes, sowie ein umschriebenes Wachstum des Tumors (Stark et al. 2007). Die Subtotalresektion zeigt sich in Fällen, bei denen aufgrund der Tumorlokalisierung mit neurologischen Defiziten zu rechnen ist, als zufriedenstellende Alternative zu einer Totalresektion. Die Ergebnisse zeigten, dass unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und der damit eventuell einhergehenden neurologischen Defizite die vollständige Tumorentfernung das Mittel der Wahl sein sollte. Um eine Verbesserung der Überlebenszeit zu erhalten, ist bei fehlender Indikationsstellung zur Totalresektion die Subtotalresektion anzustreben. Im Falle eines Tumorrezidivs sollte, wenn es die Lokalisation des Tumors und der gesundheitliche Zustand des Patienten erlauben, eine Rezidivoperation zur Diskussion gestellt werden (Park et al. 2013; De Bonis et al. 2013). Auch die Strahlen- und Chemotherapie haben in dem nicht standardisierten Therapiekonzept von Tumorrezidiven einen Stellenwert.

In der intraoperativen Tumordarstellung haben sich in den letzten Jahren die Methode der fluoreszenzgestützten Darstellung mit 5-Aminilävulinsäure und die intraoperative Kernspintomographie durchgesetzt. Anlass ist eine Verbesserung der Resektionsergebnisse (Stummer et al. 2006; Senft et al. 2010). 5-ALA wird 3 bis 4 Stunden präoperativ verabreicht, um intraoperativ eine ausreichende Fluoreszenz bzw. Markierung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Durch die Gabe besteht eine erhöhte Phototoxizität, so dass die Haut und die Augen 24 Stunden postoperativ vor äußeren Lichtquellen geschützt werden sollten. Auch ist die Gabe von phototoxischen Substanzen (z.B. Tetrazycline, Sulfonamide) und hepatotoxischen Medikamenten zu vermeiden. Unter einem Blaufilter färbt sich das Tumorgewebe intraoperativ an und lässt sich somit vom normalen Hirngewebe abgrenzen.

In dieser retrospektiven Untersuchung zeigte die Patientengruppe, bei der eine operative Entfernung mithilfe von 5-ALA durchgeführt wurde, einen signifikanten Unterschied (univariate Analyse) in der Überlebenszeit gegenüber Patienten, die diese Anwendung nicht hatten. In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Von der Tendenz her folgen die Ergebnisse den Studien von Stummer et al., bei denen eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Erhöhung der Rate der Totalresektion sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zu beobachten waren (Stummer et al. 2006; Stummer et al. 2008).

In der operativen Therapie des Glioblastoms kommt es neben der Wachoperation auch zum routinemäßigen Einsatz eines intraoperativen MRT (Black et al. 1997; Pamir et al. 2009). Diese Anwendung erlaubt es dem Chirurgen, intraoperativ das Resektionsausmaß zu bestimmen und im Falle von Resttumorgewebe in gleicher Sitzung nach zu reseziieren. Ein weiterer Vorteil des iMRT ist es, die veränderten anatomischen Strukturen während der Operation unmittelbar darzustellen, wodurch das Problem der Gehirnverschiebung in der konventionellen Navigation beseitigt wird (Senft et al. 2008; Steinmeier et al. 1998; Giovagnoli 1999). So konnte in der Studie von Senft et al (Senft et al. 2010) nachgewiesen werden, dass die Rate der kompletten Tumorresektion in der iMRT-Gruppe signifikant höher war als in der Gruppe der konventionell operierten Patienten. In der Untersuchung des Patientenkollektivs zeigte sich in der Gruppe mit Benutzung eines iMRT eine signifikante Differenz hinsichtlich der Überlebenszeit. Auch in Bezug auf den Karnofsky-Index und somit auf die Verbesserung der Eigenständigkeit von Patienten ließ sich in dieser retrospektiven Untersuchung ein deutlicher

Anstieg der Punktezahl feststellen. In der COX-Regressionsanalyse ließ sich hingegen keine statistisch signifikante Unterscheidung darstellen.

Das iMRT zeigt sich somit als geeignetes Instrument, um die Rate an Totalresektionen zu erhöhen. Allerdings hat die Verwendung des iMRT selbst keine statistische Signifikanz als prognostischer Faktor.

Initial fallen die Patienten häufig klinisch durch ein neurologisches Defizit auf. Bedingt durch das raumfordernde Wachstum des Glioblastoms können sich die Symptome in ihrer Qualität und Quantität unterscheiden (Preusser et al. 2011). In dieser retrospektiven Untersuchung wurden zehn neurologische Symptome festgelegt, die häufig bei erhöhtem Hirndruck und durch Verdrängung von Hirnarealen auftreten können. Es zeigte sich bei Patienten, die an einer Sehstörung, Aphasie, Schwindel, Hemiparese, Gangstörung, sonstigen Symptomen und Hirnnervenstörungen litten, in der univariaten Analyse, dass sie keine signifikante Abweichung mit Blick auf die Überlebenszeit hatten. In der Berechnung im Log-Rank-Test und in den Kaplan-Meier-Kurven konnten sich folgende Symptome gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant in der Überlebenszeit unterscheiden: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfall und neuropsychiatrische Symptome. Es ist davon auszugehen, dass sich bei Ausbildung eines fokalen neurologischen Defizits das Tumorstadium bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Bezüglich der Überlebenszeit konnte bei den allermeisten Faktoren kein signifikanter Einfluss beobachtet werden. Vielmehr kann von einer Verschlechterung des perioperativen Zustandes des Patienten ausgegangen werden. Eine frühe Diagnose ist häufig mit dem Auftreten eines Krampfanfalls vergesellschaftet, der unter anderem aus einer intrakraniellen Druckerhöhung resultiert (Stark et al. 2012). Eine frühe Diagnosestellung wirkt sich auch positiv auf die Überlebenszeit aus. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte in der Betrachtung der Genese eine Verteilung von 89,7% mit primärem Glioblastom und 10,3% mit sekundärem Glioblastom festgestellt werden. Sie entspricht der in der Literatur und von einigen Autoren beschriebenen Verteilung (Louis et al. 2007). Das primäre Glioblastom entwickelt sich schnell und ohne klinische oder histologische Nachweise einer weniger bösartigen Vorläuferläsion. Sekundäre Glioblastome entwickeln sich aus diffusen Low-Grade-Astrozytomen oder anaplastischen Astrozytomen. Außerdem lässt sich bei den sekundären Glioblastomen genetisch eine IDH1-Mutation nachweisen (Ohgaki et al. 2013). Das sekundäre Glioblastom tritt deutlich häufiger bei jüngeren Patienten (medianes

Alter 45 Jahre) auf (Ohgaki et al. 2004). Aus diesem Fakt lässt sich bereits eine längere Überlebenszeit von Patienten mit einem sekundären Glioblastom ableiten, da sich jüngere Patienten grundsätzlich meist in einer besseren gesundheitlichen Verfassung befinden. Ein weiterer Grund für die längere Überlebenszeit von Patienten mit sekundärer Genese ist der frühere Therapiebeginn der Erkrankung. Auch dieser Zusammenhang zwischen der Genese und der daraus resultierenden Überlebenszeit konnte in dieser retrospektiven Untersuchung in der univariaten Analyse nachgewiesen werden.

Morphologisch neigt das Glioblastom in seinem Wachstum eher dazu, einen einzelnen Herd auszubilden. In wenigen Fällen wird ein Tumorstadium an zwei unterschiedlichen Stellen beobachtet. Dies wird als multifokales Glioblastom bezeichnet. In dem untersuchten Patientenkollektiv lag die Verteilung bei 82,3% zu 17,7%. Nachvollziehbar ist, dass multifokale Glioblastome eine prognostisch ungünstigere Entwicklung bezüglich der Überlebenszeit haben. Diese in der Literatur beschriebene Erkenntnis konnte auch in dieser retrospektiven Untersuchung bestätigt werden. So ergab die statistische Auswertung bei Patienten mit einem multifokalen Tumorstadium im Vergleich zu Patienten mit einem einzelnen Tumorstadium einen hoch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit, und zwar sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Hierfür finden sich unterstützende Aussagen in den Studien von Hefti et al. und Nestler et al. (Hefti et al. 2010; Nestler et al. 2015). Ein weiterer Erklärungsansatz für die verminderte Überlebenszeit bei multifokalen Glioblastomen ist zum einen die späte Diagnosestellung (Nestler et al. 2015; Krex et al. 2003), da sich diese Tumore bildiagnostisch atypisch präsentieren. Zum anderen ist das chirurgische Vorgehen häufig durch das multifokale Auftreten erschwert.

Das 2005 von Roger Stupp etablierte Therapieschema (Stupp et al. 2005) ist nach aktuellem Stand aus der Behandlung des Glioblastoms nicht mehr wegzudenken. So folgt nach einer operativen Behandlung mit der größtmöglichen Entfernung des Tumorgewebes unter Erhalt der neurologischen Funktion eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid, d.h. es wird am ersten Tag der Strahlentherapie auch mit der Chemotherapie begonnen. Dieser Zusatz wirkt sich signifikant positiv auf die Lebensqualität von Patienten (Taphoorn et al. 2005) und auf deren Überlebenszeit aus (Stupp et al. 2009).

In den ersten 6 Wochen wird Temozolomid in einer Dosierung von $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{KOF}$ appliziert. Parallel dazu wird der Patient bestrahlt. Auf den ersten Zyklus erfolgt eine vierwöchige Therapiepause. Daran schließt sich eine alleinige adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid an. In diesem Abschnitt der Therapie bekommt der Patient Temozolomid in einer Dosierung von $150 - 200\text{mg}/\text{m}^2/\text{KOF}$ alle 28 Tage für jeweils 5 Tage. Dieser Zyklus wiederholt sich sechsmal. Aufgrund von unerwünschter Arzneimittelwirkung von Temozolomid wie der Myelosuppression oder einer Leberschädigung, sollten wöchentliche Blutkontrollen erfolgen. In der Untersuchung der Patientengruppe in dieser retrospektiven Untersuchung, die eine Chemotherapie erhalten haben, konnte im Vergleich zur der Patientengruppe ohne Chemotherapie in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt werden. Es ließ sich allerdings kein signifikanter statistischer Unterschied zwischen Temozolomid und einem anderen Chemotherapeutikum in Bezug auf die Überlebenszeit ermitteln.

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei Patienten, die nach dem STUPP-Schema behandelt wurden, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Diese Ergebnisse bestätigen die frühen Studien von Stupp et al. und weiteren (Hart et al. 2013).

In dem STUPP-Behandlungsschema bekommt der Patient in den ersten 6 Wochen begleitend zur Chemotherapie eine fokale Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 1,8 bis 2,0 Gy und einer Gesamtdosis von 60Gy. Es ist dabei auf die Strahlentoleranz des Gehirns sowie auf besonders vulnerable Strukturen wie den Sehnerv und den Hirnstamm zu achten (Mayo et al. 2010 a, b; Lawrence et al. 2010). Die Radiotherapie ist in den meisten Studien mit einer Verlängerung der Lebenszeit assoziiert. (Erpolat et al. 2009; Stuschke et al. 1997). In dieser Untersuchung konnte bereits in der univariaten Analyse keine eindeutige Signifikanz festgestellt werden.

In neueren Behandlungskonzepten spielt das MGMT-Gen (O6-Methylguanin-Methyltransferase) eine immer größere Rolle. Vor allem Patienten mit Glioblastomen, die ein MGMT-Gen aufweisen, ziehen einen Nutzen aus der Chemotherapie mit Temozolomid (Hegi et al. 2005; Weller et al. 2015). So wurde bei der Behandlung von älteren Patienten (65 bis 70 Jahre) der MGMT-Status in den Studien NOA-08 und Nordic-Trial als prädiktiver Biomarker etabliert.

5 Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor. Die Inzidenz beträgt 3 - 5/100.000/a. Sie scheint in Europa fast doppelt so hoch zu sein wie in Afrika und Asien. Männer sind etwas häufiger betroffen. Die mediane Überlebenszeit beträgt in der Regel 14,6 Monate nach dem Zeitpunkt der Diagnose und selbst in den günstigsten Fällen sterben die meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren. Das klinische Erscheinungsbild ist v.a. durch fokalneurologische Ausfälle wie Sprachstörungen, Paresen, neuropsychologische Defizite und Krampfanfälle sowie Zeichen eines erhöhten Hirndrucks geprägt. In der Magnetresonanztomographie ist das Glioblastom durch eine girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme, ein ringförmiges Rand-Enhancement und zentrale Nekrosen gekennzeichnet. Häufig zeigt sich zusätzlich ein perifokales Ödem. Die Standardtherapie besteht in einer möglichst vollständigen Entfernung des Tumorgewebes. Danach folgen eine Strahlentherapie und eine begleitende Chemotherapie mit Temozolomid. Die Therapie von Rezidiven ist aktuell noch auf keinem einheitlichen Stand.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde ein Patientenkollektiv von 717 Patienten ausgewertet. Sie wurden zwischen April 1994 und Juli 2014 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel erstmalig an einem primären oder sekundären Glioblastom operiert und behandelt. Untersucht wurde der Einfluss verschiedener klinischer, diagnostischer und therapeutischer Parameter auf die Überlebenszeit und auf die Lebensqualität. Ziel war es, anhand einer großen Anzahl von Patienten bestehende Prognosefaktoren zu erhärten und neue Erkenntnisse in Bezug auf eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität zu gewinnen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der uni- und der multivariaten Analyse. Als statistische Instrumente kamen die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, der Log-Rank-Test und das Cox-Regressionsmodell zum Einsatz.

Zu den etablierten Prognosefaktoren des Glioblastoms zählt das Alter bei Erstdiagnose. Zum anderen gehört die körperliche Verfassung des Patienten dazu, die mithilfe der Karnofsky-Performance-Scale ermittelt wird. In den letzten Jahren entwickelten sich zusätzlich das Resektionsausmaß und die Methylierung des MGMT-Promotors (v.a. bei älteren Patienten) zu prognoseverbessernden Parametern.

In dieser retrospektiven Untersuchung fanden sich in der multivariaten Analyse zusätzliche und bestätigte Prädiktoren, die eine Verlängerung der Überlebenszeit zeigten:

- postoperativer KPS-Wert von ≥ 70
- Totalresektion
- Subtotalresektion
- STUPP-Schema
- Alter ≤ 60 Jahre

Im gleichen Verfahren, also im Cox-Regressionsmodell, fanden sich auch Faktoren, die einen negativen Effekt auf die Überlebenszeit hatte:

- multifokal
- Biopsie

In der univariaten Analyse waren zusätzlich folgende Parameter signifikant different in der Betrachtung der Überlebenszeit:

- Kopfschmerzen/Übelkeit/Erbrechen
- Krampfanfall
- neuropsychiatrische Symptome
- präoperativer KPS-Wert von ≥ 70
- Chemotherapie
- Carmustin
- iMRT
- 5-ALA
- Wachoperation
- primäre Tumorgenese
- Studienteilnahme

Außer den beiden Faktoren neuropsychiatrische Symptome und primäre Tumorgenese zeigten alle Faktoren eine Verlängerung der Überlebenszeit.

In dieser retrospektiven Untersuchung konnten die etablierten Prognosefaktoren KPS-Werte von ≥ 70 , das STUPP-Schema, multifokale Tumorlokalisation und das Alter ≤ 60 Jahren anhand einer großen Patientenzahl erhärtet und bestätigt werden. Auch für das Resektionsausmaß zeigte sich eine Verlängerung der Überlebenszeit. Generell

konnte für die Total- und für die Subtotalresektion eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden.

Die Funktion des molekularen Biomarkers MGMT wurde in dieser retrospektiven Untersuchung nicht betrachtet. Hier könnte an die bereits bestehenden Studien anknüpft werden, um die Rolle von MGMT noch stärker zu verifizieren. In der Diagnostik des Glioblastoms besteht die Möglichkeit, durch Studien den Stellenwert der Positronenemissionstomographie zu verfestigen. Einen weiteren vielversprechenden Ansatz zeigt die Kombination von Bevacizumab mit Temozolomid in der Primärtherapie. So konnte hier bereits eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit gezeigt werden.

6 Literaturverzeichnis

Adamson, C., Kanu, O. O., Mehta, A. I., 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 opinion on investigational drugs*, 18, 1061-1083

Bahr, O., Herrlinger, U., Weller, M., Steinbach, J. P. (2009): Very late relapses in glioblastoma long-term survivors. *Journal of neurology*, 256, 1756-1758

Bampoe, J., Ritvo, P., Bernstein, M. (1998): Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy. *Neurosurgical focus*, 4, e6

Baumert, B. G., Hegi, M. E., van den Bent, M. J., von Deimling, A., Gorlia, T., Hoang-Xuan, K., Brandes, A. A., Kantor, G., Taphoorn, M. J., Hassel, M. B., Hartmann, C., Ryan, G., Capper, D., Kros, J. M., Kurscheid, S., Wick, W., Enting, R., Reni, M., Thiessen, B., Dhermain, F., Bromberg, J. E., Feuvret, L., Reijneveld, J. C., Chinot, O., Gijtenbeek, J. M., Rossiter, J. P., Dif, N., Balana, C., Bravo-Marques, J., Clement, P. M., Marosi, C., Tzuk-Shina, T., Nordal, R. A., Rees, J., Lacombe, D., Mason, W. P., Stupp, R. (2016): Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The lancet oncology*, 17, 1521-1532

Berger, M. S., Deliganis, A. V., Dobbins, J., Keles, G. E. (1994): The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*, 74, 1784-1791

Black, P. M., Moriarty, T., Alexander, E., 3rd, Stieg, P., Woodard, E. J., Gleason, P. L., Martin, C. H., Kikinis, R., Schwartz, R. B., Jolesz, F. A. (1997): Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery*, 41, 831-842; discussion 842-835

Brada, M., Judson, I., Beale, P., Moore, S., Reidenberg, P., Statkevich, P., Dugan, M., Batra, V., Cutler, D. (1999): Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *British journal of cancer*, 81, 1022-1030

Brandes, A. A., Franceschi, E., Tosoni, A., Reni, M., Gatta, G., Vecht, C., Kortmann, R. D. (2009): Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). *Critical reviews in oncology/hematology*, 71, 165-179

Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P. C., Walker, M., Selker, R., Vick, N. A., Black, K., Sisti, M., Brem, S., Mohr, G., et al. (1995): Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*, 345, 1008-1012

Bunston, T., Mings, D., Laperriere, N., Malcolm, J., Williams, D. (1998): The impact of psychosocial need and needs resolution on quality of life in patients with brain tumors. *Neurosurgical focus*, 4, e7

Christensen, E. (1987): Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 7, 1346-1358

Collins, V. P. (2002): Cellular mechanisms targeted during astrocytoma progression. *Cancer letters*, 188, 1-7

Corns, R., Mukherjee, S., Johansen, A., Sivakumar, G. (2015): 5-aminolevulinic acid guidance during awake craniotomy to maximise extent of safe resection of glioblastoma multiforme. *BMJ case reports*, 2015,

De Bonis, P., Fiorentino, A., Anile, C., Balducci, M., Pompucci, A., Chiesa, S., Sica, G., Lama, G., Maira, G., Mangiola, A. (2013): The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115, 883-886

Dehdashti, A. R., Hegi, M. E., Regli, L., Pica, A., Stupp, R. (2006): New trends in the medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy. *Neurosurgical focus*, 20, E6

du Prel, J. B., Hommel, G., Röhrig, B., Blettner, M. (2009): Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*, 106, 335-339

Erpolat, O. P., Akmansu, M., Goksel, F., Bora, H., Yaman, E., Buyukberber, S. (2009): Outcome of newly diagnosed glioblastoma patients treated by radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide: a long-term analysis. *Tumori*, 95, 191-197

Ertl-Wagner, B., Ingrisch, M., Niyazi, M., Schnell, O., Jansen, N., Forster, S., la Fougere, C. (2013): [PET-MR in patients with glioblastoma multiforme]. *Der Radiologe*, 53, 682-690

Esteller, M., Garcia-Foncillas, J., Andion, E., Goodman, S. N., Hidalgo, O. F., Vanaclocha, V., Baylin, S. B., Herman, J. G. (2000): Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *The New England journal of medicine*, 343, 1350-1354

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. (2008): Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro-oncology*, 10, 79-87

Forsyth, P. A., Posner, J. B. (1993): Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*, 43, 1678-1683

Frenel, J. S., Botti, M., Loussouarn, D., Campone, M. (2009): Prognostic and predictive factors for gliomas in adults. *Bulletin du cancer*, 96, 357-367

Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L. E., Yung, W. K., Paleologos, N., Nicholas, M. K., Jensen, R., Vredenburgh, J., Huang, J., Zheng, M., Cloughesy, T. (2009): Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 4733-4740

Gallego, L., Junquera, L., Hernando, J., Fresno, M. F., Salas, A., Cutilli, T. (2011): DNA aneuploidy as a topographic malignant transformation pattern in a pleomorphic adenoma of long-term evolution: a case report. *Journal of medical case reports*, 5, 541

Giovagnoli, A. R. (1999): Quality of life in patients with stable disease after surgery, radiotherapy, and chemotherapy for malignant brain tumour. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 67, 358-363

Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., Grossman, S. A., Cairncross, J. G. (2000): Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54, 1886-1893

Grasbon-Frodl, E. M., Kreth, F. W., Ruitter, M., Schnell, O., Bise, K., Felsberg, J., Reifenberger, G., Tonn, J. C., Kretschmar, H. A. (2007): Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *International journal of cancer*, 121, 2458-2464

Hamilton, S. R., Aaltonen, L. A., Organization, W. H., Cancer, I. A. f. R. o. (2000): Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press,

Hart, M. G., Garside, R., Rogers, G., Stein, K., Grant, R. (2013): Temozolomide for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4, Cd007415

Hefti, M., von Campe, G., Schneider, C., Roelcke, U., Landolt, H. (2010): Multicentric tumor manifestations of high grade gliomas: independent proliferation or hallmark of extensive disease? *Central European neurosurgery*, 71, 20-25

Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C., Stupp, R. (2005): MGMT gene silencing and

benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 352, 997-1003

Hegi, M. E., Liu, L., Herman, J. G., Stupp, R., Wick, W., Weller, M., Mehta, M. P., Gilbert, M. R. (2008): Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 4189-4199

Held, U. (2010): Grafische Darstellung und Vergleich von Überlebenszeitverläufen. *Schweizerisches Medizin Forum* ; 10:548-550

Ichimura, K., Bolin, M. B., Goike, H. M., Schmidt, E. E., Moshref, A., Collins, V. P. (2000): Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer research*, 60, 417-424

Jusue Torres, I., Jerez Fernandez, P., Ortega Zufiria, J., Rodriguez Barbero, J. M. (2011): Skin spread from an intracranial glioblastoma: case report and review of the literature. *BMJ case reports*, 2011

Kaplan, E. L., Meier, P. (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53:282, 457-481

Kasner, S. E. (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet neurology*, 5, 603-612

Katz, M. H. (2003): Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Annals of internal medicine*, 138, 644-650

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. *Surgical neurology*, 52, 371-379

Killela, P. J., Reitman, Z. J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L. A., Jr., Friedman, A. H., Friedman, H., Gallia, G. L., Giovannella, B. C., Grollman, A. P., He, T. C., He, Y., Hruban, R. H., Jallo, G. I., Mandahl, N., Meeker, A. K., Mertens, F., Netto, G. J., Rasheed, B. A., Riggins, G. J., Rosenquist, T. A., Schiffman, M., Shih, M., Theodorescu, D., Torbenson, M. S., Velculescu, V. E., Wang, T. L., Wentzensen, N., Wood, L. D., Zhang, M., McLendon, R. E., Bigner, D. D., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Yan, H. (2013): TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 6021-6026

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

Krammer, B., Plaetzer, K. (2008): ALA and its clinical impact, from bench to bedside. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 7, 283-289

Krex, D., Mohr, B., Appelt, H., Schackert, H. K., Schackert, G. (2003): Genetic analysis of a multifocal glioblastoma multiforme: a suitable tool to gain new aspects in glioma development. *Neurosurgery*, 53, 1377-1384; discussion 1384

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. *Journal of neurosurgery*, 95, 190-198

Laperriere, N., Weller, M., Stupp, R., Perry, J. R., Brandes, A. A., Wick, W., van den Bent, M. J. (2013): Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer treatment reviews*, 39, 350-357

Lawrence, Y. R., Li, X. A., el Naqa, I., Hahn, C. A., Marks, L. B., Merchant, T. E., Dicker, A. P. (2010): Radiation dose-volume effects in the brain. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76, S20-27

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P. (2007): The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114, 97-109

Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., Ellison, D. W. (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, 131, 803-820

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, 1234-1244

Malmstrom, A., Gronberg, B. H., Marosi, C., Stupp, R., Frappaz, D., Schultz, H., Abacioglu, U., Tavelin, B., Lhermitte, B., Hegi, M. E., Rosell, J., Henriksson, R. (2012): Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 13, 916-926

Mayo, C. (a), Martel, M. K., Marks, L. B., Flickinger, J., Nam, J., Kirkpatrick, J. (2010): Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76, S28-35

Mayo, C. (b), Yorke, E., Merchant, T. E. (2010): Radiation associated brainstem injury. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 76, S36-41

McGirt, M. J., Chaichana, K. L., Gathinji, M., Attenello, F. J., Than, K., Olivi, A., Weingart, J. D., Brem, H., Quinones-Hinojosa, A. R. (2009): Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Journal of neurosurgery*, 110, 156-162

Meyer M., Goldbrunner R., Ringel. (2007): Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri. *Tumormanual München, W. Zuckschwerdt Verlag München*, 3 Auflage, 92-101

Mor, V., Laliberte, L., Morris, J. N., Wiemann, M. (1984): The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53, 2002-2007

Nestler, U., Lutz, K., Pichlmeier, U., Stummer, W., Franz, K., Reulen, H. J., Bink, A. (2015): Anatomic features of glioblastoma and their potential impact on survival. *Acta neurochirurgica*, 157, 179-186

Ohgaki, H., Kleihues, P. (2005): Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica*, 109, 93-108

Ohgaki, H., Kleihues, P. (2007): Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology*, 170, 1445-1453

Ohgaki, H., Kleihues, P. (2013): The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19, 764-772

Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P. L., Burkhard, C., Schuler, D., Probst-Hensch, N. M., Maiorka, P. C., Baeza, N., Pisani, P., Yonekawa, Y., Yasargil, M. G., Lutolf, U. M., Kleihues, P. (2004): Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research*, 64, 6892-6899

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. *Journal of neuro-oncology*, 93, 1-23

Omuro, A., DeAngelis, L. M. (2013): Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 310, 1842-1850

Osoba, D., Aaronson, N. K., Muller, M., Sneeuw, K., Hsu, M. A., Yung, W. K., Brada, M., Newlands, E. (1996): The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 5, 139-150

Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J. S., (2019): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016, *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_5, October 2019, Pages v1–v100

Pamir, M. N., Ozduman, K. (2009): 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection. *Expert review of anticancer therapy*, 9, 1537-1539

Panciani, P. P., Fontanella, M., Schatlo, B., Garbossa, D., Agnoletti, A., Ducati, A., Lanotte, M. (2012): Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114, 37-41

Park, C. K., Kim, J. H., Nam, D. H., Kim, C. Y., Chung, S. B., Kim, Y. H., Seol, H. J., Kim, T. M., Choi, S. H., Lee, S. H., Heo, D. S., Kim, I. H., Kim, D. G., Jung, H. W. (2013): A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*, 15, 1096-1101

Pegg, A. E., Dolan, M. E., Moschel, R. C. (1995): Structure, function, and inhibition of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*, 51, 167-223

Preusser, M., de Ribaupierre, S., Wohrer, A., Erridge, S. C., Hegi, M., Weller, M., Stupp, R. (2011): Current concepts and management of glioblastoma. *Annals of neurology*, 70, 9-21

Ressing, M., Blettner, M., Klug, S. J. (2010): Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*, 107, 187-192

Rich, J. T., Neely, J. G., Paniello, R. C., Voelker, C. C., Nussenbaum, B., Wang, E. W. (2010): A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 143, 331-336

Riemenschneider, M. J., Buschges, R., Wolter, M., Reifenberger, J., Bostrom, J., Kraus, J. A., Schlegel, U., Reifenberger, G. (1999): Amplification and overexpression

of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification. *Cancer research*, 59, 6091-6096

Robins, H. I., Lassman, A. B., Khuntia, D. (2009): Therapeutic advances in malignant glioma: current status and future prospects. *Neuroimaging clinics of North America*, 19, 647-656

Sachsenheimer, W., Piotrowski, W., Bimmler, T. (1992): Quality of life in patients with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status. *Journal of neuro-oncology*, 13, 177-181

Sanai, N., Berger, M. S. (2008): Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62, 753-764; discussion 264-756

Sanai, N., Berger, M. S. (2009): Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6, 478-486

Schlegel, U., Westphal, M. (1998): Neuroonkologie 2. Auflage. In: *Neuroonkologie*, 15-16, Thieme Verlag, Stuttgart

Senft, C., Bink, A., Franz, K., Vatter, H., Gasser, T., Seifert, V. (2011): Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The lancet oncology*, 12, 997-1003

Senft, C., Franz, K., Blasel, S., Oszvald, A., Rathert, J., Seifert, V., Gasser, T. (2010): Influence of iMRI-guidance on the extent of resection and survival of patients with glioblastoma multiforme. *Technology in cancer research & treatment*, 9, 339-346

Senft, C., Seifert, V., Hermann, E., Franz, K., Gasser, T. (2008): Usefulness of intraoperative ultra low-field magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Neurosurgery*, 63, 257-266; discussion 266-257

Stark, A. M., Hedderich, J., Held-Feindt, J., Mehdorn, H. M. (2007): Glioblastoma--the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurgical review*, 30, 56-61; discussion 61-52

Stark, A. M., Stepper, W., Mehdorn, H. M. (2010): Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *European journal of cancer care*, 19, 39-44

Stark, A. M., van de Bergh, J., Hedderich, J., Mehdorn, H. M., Nabavi, A. (2012): Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114, 840-845

Steinmeier, R., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., Nimsky, C., Buchfelder, M., Kaus, M., Heigl, T., Lenz, G., Kuth, R., Huk, W. (1998): Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. *Neurosurgery*, 43, 739-747; discussion 747-738

Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., Reulen, H. J. (2006): Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The lancet oncology*, 7, 392-401

Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Oettel, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T. (2008): Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62, 564-576; discussion 564-576

Stummer, W., Reulen, H. J., Novotny, A., Stepp, H., Tonn, J. C. (2003): Fluorescence-guided resections of malignant gliomas--an overview. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 88, 9-12

Stupp, R., Weber, D. C. (2005): The role of radio-and chemotherapy in glioblastoma. *Onkologie*, 28, 315-317

Stupp, R., Hegi, M. E., Gilbert, M. R., Chakravarti, A. (2007): Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 4127-4136

Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Mirimanoff, R. O. (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. *The lancet oncology*, 10, 459-466

Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O. (2005): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 352, 987-996

Stuschke, M., Thames, H. D. (1997): Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37, 259-267

Taphoorn, M. J., Stupp, R., Coens, C., Osoba, D., Kortmann, R., van den Bent, M. J., Mason, W., Mirimanoff, R. O., Baumert, B. G., Eisenhauer, E., Forsyth, P., Bottomley,

A. (2005): Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 6, 937-944

Taylor, A. E., Olver, I. N., Sivanthan, T., Chi, M., Purnell, C. (1999): Observer error in grading performance status in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 7, 332-335

Tetrault, J. M., Sauler, M., Wells, C. K., Concato, J. (2008): Reporting of multivariable methods in the medical literature. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 56, 954-957

Valdes, P. A., Leblond, F., Kim, A., Harris, B. T., Wilson, B. C., Fan, X., Tosteson, T. D., Hartov, A., Ji, S., Erkmen, K., Simmons, N. E., Paulsen, K. D., Roberts, D. W. (2011): Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker. *Journal of neurosurgery*, 115, 11-17

Verger, E., Salamero, M., Conill, C. (1992): Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 28a, 1328-1330

Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E., 2nd, Marcello, J., Reardon, D. A., Quinn, J. A., Rich, J. N., Sathornsumetee, S., Gururangan, S., Sampson, J., Wagner, M., Bailey, L., Bigner, D. D., Friedman, A. H., Friedman, H. S. (2007): Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 4722-4729

Vuorinen, V., Hinkka, S., Farkkila, M., Jaaskelainen, J. (2003): Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people -a randomised study. *Acta neurochirurgica*, 145, 5-10

Weller, M., Stupp, R., Hegi, M. E., van den Bent, M., Tonn, J. C., Sanson, M., Wick, W., Reifenberger, G. (2012): Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-oncology*, 14 Suppl 4, iv100-108

Weller, M., Tabatabai, G., Kastner, B., Felsberg, J., Steinbach, J. P., Wick, A., Schnell, O., Hau, P., Herrlinger, U., Sabel, M. C., Wirsching, H. G., Ketter, R., Bahr, O., Platten, M., Tonn, J. C., Schlegel, U., Marosi, C., Goldbrunner, R., Stupp, R., Homicsko, K., Pichler, J., Nikkhah, G., Meixensberger, J., Vajkoczy, P., Kollias, S., Husing, J., Reifenberger, G., Wick, W. (2015): MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*,

Weller, M., van den Bent, M., Hopkins, K., Tonn, J. C., Stupp, R., Falini, A., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Frappaz, D., Henriksson, R., Balana, C., Chinot, O., Ram, Z.,

Reifenberger, G., Soffietti, R., Wick, W. (2014): EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The lancet oncology*, 15, e395-e403

Westphal, M., Hilt, D. C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P. C., Whittle, I. R., Jaaskelainen, J., Ram, Z. (2003): A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology*, 5, 79-88

Westphal, M., Ram, Z., Riddle, V., Hilt, D., Bortey, E. (2006): Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta neurochirurgica*, 148, 269-275; discussion 275

Wick, A., Felsberg, J., Steinbach, J. P., Herrlinger, U., Platten, M., Blaschke, B., Meyermann, R., Reifenberger, G., Weller, M., Wick, W. (2007): Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 3357-3361

Wick, W., Platten, M., Meisner, C., Felsberg, J., Tabatabai, G., Simon, M., Nikkhah, G., Papsdorf, K., Steinbach, J. P., Sabel, M., Combs, S. E., Vesper, J., Braun, C., Meixensberger, J., Ketter, R., Mayer-Steinacker, R., Reifenberger, G., Weller, M. (2012): Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 13, 707-715

Wohrer, A., Waldhor, T., Heinzl, H., Hackl, M., Feichtinger, J., Gruber-Mosenbacher, U., Kiefer, A., Maier, H., Motz, R., Reiner-Concin, A., Richling, B., Idriceanu, C., Scarpatetti, M., Sedivy, R., Bankl, H. C., Stiglbauer, W., Preusser, M., Rossler, K., Hainfellner, J. A. (2009): The austrian brain tumour registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *Journal of neuro-oncology*, 95, 401-411

Zuber, P., Hamou, M. F., de Tribolet, N. (1988): Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery*, 22, 364-368

Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G. (2011): Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*, 108, 163-169

Veröffentlichung

Albrecht M: „Spinal drop metastases of glioblastoma multiforme before and after introduction of the STUPP scheme“. 7. Internationale Strahlungskonferenz in verschiedenen Forschungsgebieten, 10.- 14.06.2019, Montenegro (Poster Präsentation).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Maximilian Mehdorn, Direktor der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel (bis 2015) und seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Michael Synowitz, danke ich für die Durchführung der Arbeit in seiner Klinik.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Andreas Stark, ehemals stellvertretender Direktor der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Seit 2016 leitender Arzt Neurochirurgie im Inland Klinik Rendsburg-Eckernförde. Er gab mir die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Obhut durchzuführen. Dafür möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Hajrullah Ahmeti (Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel) für seine ausgezeichnete Betreuung bedanken. Er stand jederzeit für mich und meine Fragen, ob inhaltlich oder organisatorisch, zur Verfügung. Er gab mir so das hilfreiche Gefühl, an einen erfolgreichen Abschluss der Arbeit zu glauben.

Meiner Frau möchte ich für ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft und Geduld bedanken.

Ein ganz spezieller Dank geht an meine Familie, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützte und immer hinter mir stand.