

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NEUROONKOLOGISCHE THERAPIEKONZEPTE ZUR BEHANDLUNG VON
ASTROZYTOMEN HÖHEREN MALIGNITÄTSGRADES UND
REZIDIVLOKALISATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Humanmedizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rüdiger Schenk

aus Essen

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NEUROONKOLOGISCHE THERAPIEKONZEPTE ZUR BEHANDLUNG VON
ASTROZYTOMEN HÖHEREN MALIGNITÄTSGRADES UND
REZIDIVLOKALISATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Humanmedizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rüdiger Schenk

aus Essen

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Kölbl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Oktober 2019

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	NEUROEPHELIALE TUMOREN	1
1.1.1	ANATOMIE DES ENCEPHALON	1
1.1.2	DAS GLIAGEWEBE DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS	3
1.2	GLIOME	4
1.2.1	DEFINITION UND HISTOPATHOLOGIE	4
1.2.2	EPIDEMIOLOGIE	6
1.2.3	ÄTIOLOGIE	6
1.2.4	KLINIK	7
1.2.5	DIAGNOSTIK	7
1.2.6	MOLEKULARE DIAGNOSTIK	8
1.2.7	DEFINITION KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE (KARNOFSKY-INDEX)	9
1.2.8	THERAPIEMÖGLICHKEITEN	10
1.2.9	OPERATIVE THERAPIE	10
1.2.10	STRAHLENTHERAPIE	11
1.2.11	SIMULTANE CHEMOTHERAPIE	17
1.2.12	ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	19
1.2.13	PROGNOSE	20
1.2.14	REZIDIVE	20
2	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE</u>	22
2.1	PATIENTENAUSWAHL	22
2.2	DATENERHEBUNG	22
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG:	23
2.4	RESEKTIONSSTATUS	23
2.5	ERFASSUNG DER REZIDIVE UND PROGRESSION	23
2.6	ÜBERLEBENS DATEN	26
3	<u>ERGEBNISSE</u>	28
3.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK	28
3.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV, ALTER UND GESCHLECHTERVERTEILUNG	28
3.2	TUMORCHARAKTERISTIK	29
3.2.1	TUMORKLASSIFIKATION	29
3.2.2	TUMORLOKALISATION	29
3.3	KLINIK	30

3.3.1	ERSTSYMPTOMATIK	30
3.4	THERAPIE	31
3.4.1	NEUROCHIRURGISCH OPERATIVE THERAPIE.....	31
3.4.2	BESTRAHLUNG	32
3.4.3	CHEMOTHERAPIE	33
3.4.4	THERAPEUTISCHE NEBENWIRKUNGEN.....	35
3.5	KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY INDEX)	36
3.6	ÜBERLEBENSSTATISTIKEN	37
3.6.1	GESAMTÜBERLEBEN	37
3.7	TUMORPROGRESSIONEN.....	43
3.7.1	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	43
3.7.2	ÜBERLEBENSSTATISTIK AB DEM ZEITPUNKT EINER TUMORPROGRESSION.....	44
3.7.3	PROGRESSIONSFREIHEIT IM GESCHLECHTERVERGLEICH	45
3.7.4	PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH DES ALTERS	45
3.7.5	PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH VORHERIGER OPERATIVER THERAPIE	46
3.7.6	PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH SIMULTANER CHEMOTHERAPIE	46
3.7.7	PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH VORHERIGER ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE	47
3.7.8	PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH DER TUMORKLASSIFIKATION	47
3.8	REZIDIVTHERAPIE	48
3.9	REZIDIVLOKALISATION	49
3.10	AUSBILDUNG EINES REZIDIVS HINSICHTLICH INITIALER ZIELVOLUMINA	51
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>53</u>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK	53
4.1.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	53
4.1.2	PATIENTENALTER	53
4.2	TUMORCHARAKTERISTIK.....	54
4.2.1	ÄTIOGENESE.....	54
4.2.2	MALIGNITÄTSGRAD.....	54
4.2.3	TUMORLOKALISATION	55
4.3	KLINIK.....	56
4.3.1	KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS	56
4.4	THERAPIE.....	57
4.4.1	NEUROCHIRURGISCH OPERATIVE THERAPIE.....	57
4.4.2	RADIODIATHERAPIE	58
4.4.3	SIMULTANE CHEMOTHERAPIE	59
4.4.4	ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE.....	60

4.4.5	REZIDIVE	61
4.4.6	REZIDIVLOKALISATION.....	61
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	63
6	<u>QUELLENVERZEICHNIS</u>	65
7	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	72
8	<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	73
9	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	74

1 Einleitung

1.1 Neuroepitheliale Tumoren

Neuroepitheliale Tumoren sind die häufigsten hirneigenen Neoplasien. Hierzu zählen Gliome, neuronale und glioneuronale Mischtumoren, Pinealisparenchym- sowie embryonale Tumoren des Zentralnervensystems.

Den Großteil bilden die astrozytären Gliome in differenzierter biologischer Wertigkeit und verschiedenen grundlegenden Morphologien. Es folgen die oligodendroglialen Neubildungen, ependymalen Tumore, Mischgliome sowie Tumore des Plexus choroideus.

Für diese Arbeit relevant sind astrozytäre Tumoren höheren Malignitätsgrades. Die sonstigen oben genannten neuroepithelialen Tumoren sollen nicht weiter erläutert werden.^{1, 2, 3}

1.1.1 Anatomie des Encephalon

Das Encephalon ist als essentielles Organ des menschlichen Körpers gut geschützt. Es wird umgeben von Neurocranium, Meningen und Liquor cerebrospinalis. Als funktionelle Einheit ist das Encephalon mit der Medulla spinalis sowie dem peripheren Nervensystem verbunden.

Strukturell unterscheiden sich graue und weiße Substanz voneinander. Diese Aufteilung erklärt sich durch den Aufbau der verschiedenen Nerven-, und Gliazellen, und ihrer Topographie zueinander.

Die graue Substanz enthält die Perikaryen der einzelnen Neurone. In der weißen Substanz befinden sich die von der Neuroglia umgebenen Zellfortsätze.

Das Encephalon ist morphologisch in sechs Abschnitte unterteilt. Hierzu gehören das Telencephalon, Diencephalon, Cerebellum, Mesencephalon, die Pons sowie die Medulla oblongata.

Das Telencephalon liegt, als größter Bestandteil, der vorderen und mittleren Schädelgrube auf und lässt sich in zwei Hemisphären unterteilen. Durch die von frontal nach occipital verlaufende Fissura longitudinalis cerebri werden die Hemisphären voneinander getrennt.

Der Abbildung 1 und Abbildung 2 sind zu entnehmen, dass jedes Areal durch die makroskopisch sichtbaren Sulci in Lobus frontalis, L. parietalis, L. temporalis sowie L. occipitalis aufgeteilt wird. Weitere Bereiche sind das Gyrus cinguli und der Lobus insularis, die keinem der vier Lobuli zugehörig sind.^{2,3}

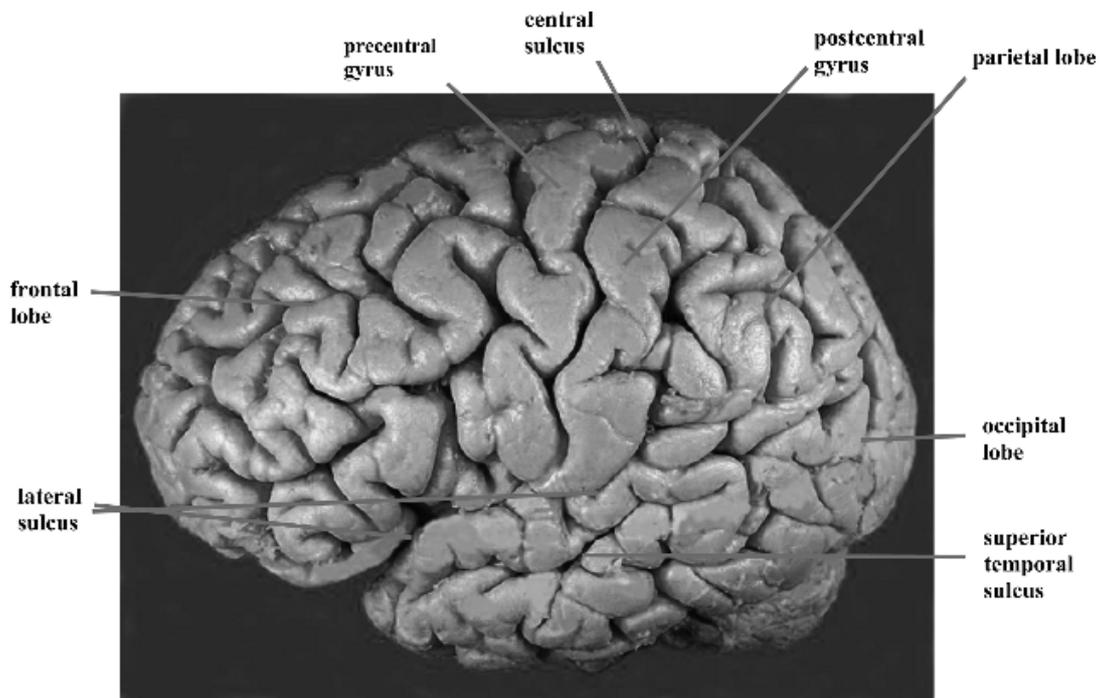


Abbildung 1 – Anatomie des Encephalon. Ansicht von lateral

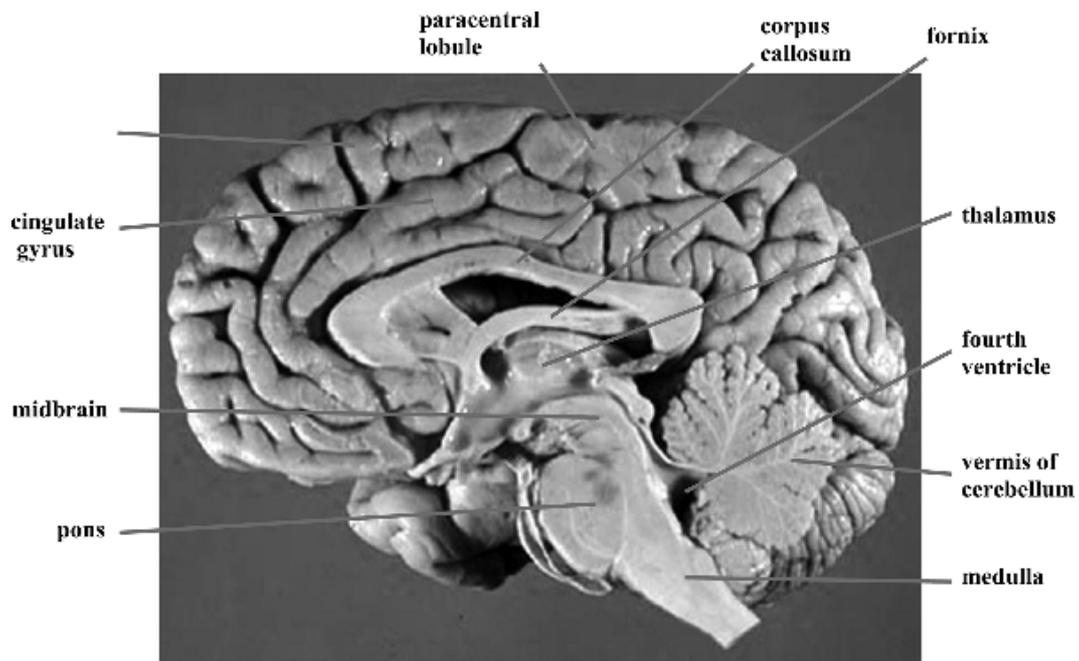


Abbildung 2 - Anatomie des Encephalon. Sagittalschnitt; Ansicht von medial

Quelle: Digital Neuroanatomy – Georg R. Leichnetz; Department of Anatomy and Neurobiology School of Medicine, Virginia Commonwealth University; 2006 ; Figure 4.1a and 4.18

1.1.2 Das Gliagewebe des Zentralen Nervensystems

Das Gliagewebe des Zentralen Nervensystems (ZNS) besteht aus Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia, und Ependymzellen. Die Neuroglia bildet 90 Prozent der Gesamtzellzahl des Zentralnervensystems und beansprucht beinahe die Hälfte des Gesamtvolumens.

Astrozyten geben dem Nervensystem als Stützzellen seine Grundstruktur. Sie umhüllen und isolieren die Synapsen und sind für die Ausbildung von Narbengewebe bei irreversiblen neuronalen Schäden zuständig. Eine weitere wichtige Funktion der Astrozyten ist die Korrespondenz zwischen Blutbahn und Neuronen. Die Zellfortsätze der Astrozyten umschließen die das Gehirn versorgenden Gefäße und bilden die Blut-Hirn-Schranke. Der Austausch von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten zwischen Blut und Neuronen ist hierdurch gewährleistet.

Oligodendrozyten bilden die Markscheiden der neuronalen Axone und Dendriten. Mikroglia sind in das ZNS immigrierte Makrophagen, deren Aufgabe die Phagozytose von Gewebsresten sowie von Antikörper-Antigen-Komplexen ist.

Ependymzellen bilden die innerste Schicht der Ventrikel und sind für die Trennung von Liquor und Nervengewebe zuständig.^{2,3}

1.2 Gliome

1.2.1 Definition und Histopathologie

Die Klassifikation nach WHO von 2007 unterscheidet zwischen vier astrozytären Tumorgaden. Die Einteilung entspricht der Malignität der jeweiligen Neoplasie.^{5,6}

Das Pilozystische Astrozytom ist der häufigste Hirntumor des Kindesalters und entspricht dem WHO Grad I Tumor. Er tritt gehäuft in den ersten beiden Lebensdekaden auf.⁴

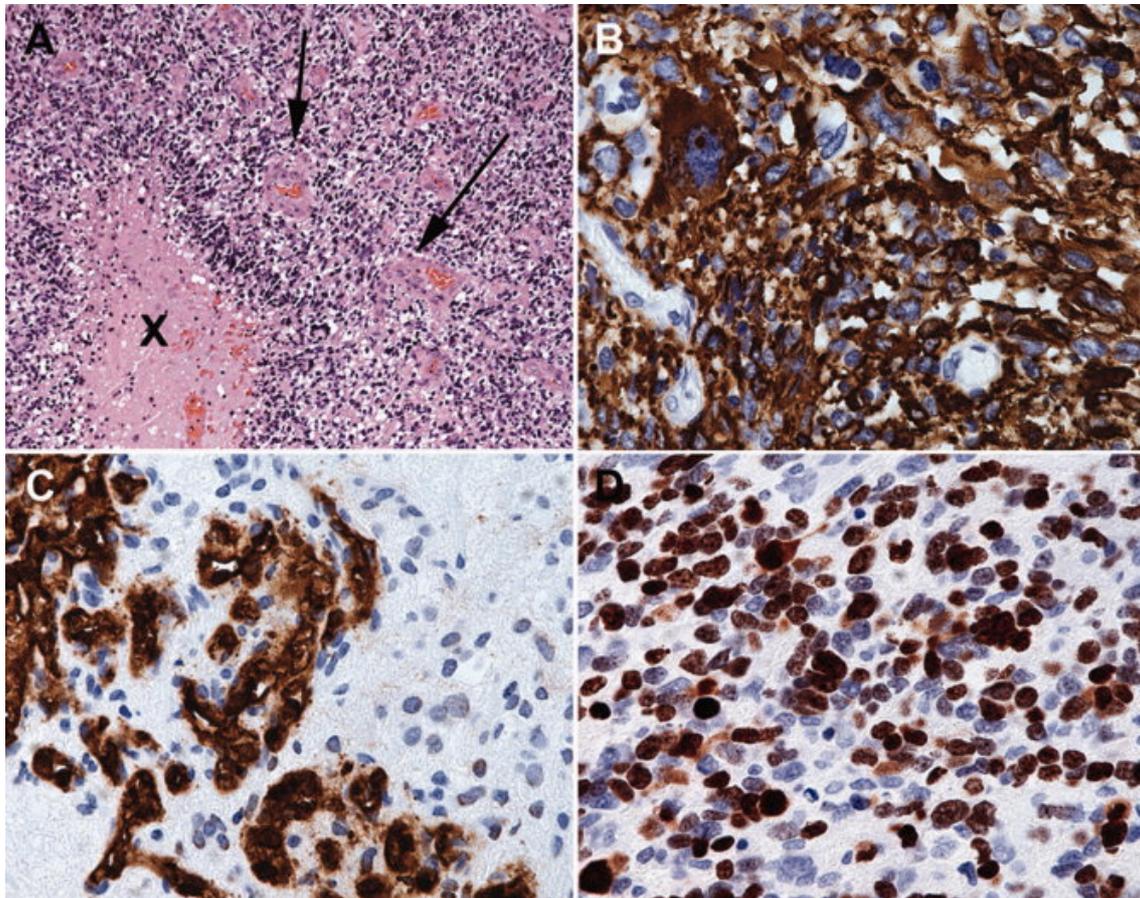
Astrozytome Grad II sind differenzierte Tumoren mit niedrigem Proliferationspotenzial. Histologisch sind keine Malignitätskriterien erkennbar. Es handelt sich um „diffuse“ Astrozytome. Dies besagt, dass eine Gewebsinfiltration über die bildmorphologischen Grenzen hinaus nachzuweisen ist. Es wird ein vermehrtes Auftreten im dritten und vierten Lebensjahrzent beschrieben.⁵

Bei anaplastischen Astrozytomen – Astrozytome Grad III - sind eine weitaus erhöhte Zelldichte, Kernatypien sowie höhere Zellteilungsaktivitäten vorzufinden. Hauptkriterium zur Abgrenzung gegenüber eines WHO-Grad II Astrozytoms ist die erhöhte mitotische Aktivität. Histopathologisch können sie ein fibrilläres, ein gemistozytisches und ein kleinzelliges Zellbild aufweisen. Überdies können leichte Proliferate in Form von Mikrovaskularisationen aufzufinden sein.

Grad-III-Astrozytome können sich als direkte Neoplasien oder im Rahmen einer Tumorprogression mit Malignisierung aus einem Grad II-Astrozytom entwickeln.⁵

Weisen maligne Neoplasien Kriterien eines WHO-Grad III Tumors auf und besitzen zudem nekrotische Areale mit zum Teil intramuralen Blutungen, liegt ein Grad IV Tumor – ein Glioblastom – vor. Etwa 90 Prozent aller malignen Gliome entstehen unmittelbar als Primärtumor. Durch die rapide Progredienz äußern sich Glioblastome klinisch relativ zügig

durch Hirndrucksymptomatik. Die restlichen 10 Prozent der bösartigen Gliome malignisieren aus niedriggradigeren Tumoren entsprechend sekundärer Ätiopathogenese.^{8,9}



Neuropathologie der Glioblastome.

(A) Histopathologie eines typischen Glioblastoms. Tumorzellgewebe mit zentralem Nekroseareal (x) perinekrotisch nukleäre „Pseudopalisaden“ und mikrovaskuläre Proliferationen (hematoxylin & eosin staining; original magnification, 3100). (B) Immunfärbung für astrogliale Marker stellt Tumorzellen dar (brown signal; original magnification, 3400). (C) Immunfärbung für den endothelialen Marker CD34 zeigt glomeruläre mikrovaskuläre Proliferationen (original magnification, 3200). (D) Immunfärbung für das Antigen Ki67 welches zur Markierung von sich teilenden Zellen geeignet ist zeigt Tumorzellen während der Mitose (brown signal; original magnification, 3400))

Quelle:Abbildung 4 - Neuropathologie der Glioblastome - (Preusser, M., de Ribaupierre, S., Wöhrer, A., Erridge, S. C., Hegi, M., Weller, M. and Stupp, R. (2011), Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.*, 70: 9–21.)

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz maligner Gliome - Tumoren WHO Grad III und Grad IV - liegt bei ca. 7-19 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr. Die Inzidenz des Glioblastoms allein wird mit ca. 3-3,5 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr beschrieben.^{12, 8}

Der Häufigkeitsgipfel von WHO Grad III Astrozyomen liegt in der vierten und fünften Lebensdekade sowie im Kindesalter. Ein Glioblastom Grad IV entwickelt sich vorwiegend im 6. Lebensjahrzent. Andere Quellen beschreiben die zunehmende Inzidenz des Glioblastoms mit steigendem Lebensalter. Die häufigste Lokalisation des Glioblastoms im Erwachsenenalter sind die Großhirnhemisphären und der Stammganglienbereich.^{10, 11, 8}

Ca. zwei Prozent aller neu diagnostizierten Glioblastome zeigen eine multizentrische Lokalisation. Ein hohes Migrationspotenzial der Gliazellen und Zellverschleppung über den Liquor cerebrospinalis werden angenommen.^{8, 13, 14}

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der hochgradigen Astrozytome ist noch weitgehend unbekannt.

Zu den bisher einzig belegten Risikofaktoren gehören die Belastung mit ionisierender Strahlung sowie die genetische Prädisposition.

Eine therapeutische Schädelbestrahlung kann die Inzidenz vermutlich um den Faktor 3-7 erhöhen. Hierbei besteht eine Latenz von 10 bis mehr als 20 Jahren.^{12, 15}

Gegenstand aktueller Forschung sind Assoziationen zwischen hochgradigen Astrozytomen und Schädel-Traumata, Exposition elektromagnetischer Strahlung, vermehrten Gehalt an Nitroverbindungen in der Nahrung sowie die Nutzung von Mobilfunkgeräten.

Familienanamnestisch zeigte sich bei weniger als 5 Prozent aller Patienten mit einem Glioblastom bei einem weiteren Familienmitglied eine primäre Neoplasie des Hirngewebes.

Einige genetische Tumorsyndrome weisen eine Korrelation zu Glioblastomen auf. Dazu gehören vor allem das Li-Fraumeni-Syndrom (TP53 Mutation), das Turcot-Syndrom (APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 Mutationen) sowie Neurofibromatose Typ 1 (Neurofibromin mutationen) und Neurofibromatose Typ 2 (merlin mutationen).⁹

1.2.4 Klinik

Die ersten klinischen Anzeichen eines anaplastischen Astrozytoms bzw. eines Glioblastoma multiforme treten bedingt durch das relativ schnelle Tumorwachstum innerhalb kurzer Zeit auf. Abhängig von Lokalisation und Größe der Raumforderung können diverse neurologische Ausfallerscheinungen auftreten, welche vor allem Folge eines erhöhten intrakraniellen Drucks sind.

Typische Symptome sind Cephalgie, Schwindel, Epilepsie, Sehstörungen, Wesensveränderungen mit Verwirrtheit, Hemisymptomatik sowie Aphasien.¹⁶

Cephalgie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 73-86 Prozent der Betroffenen vorhanden und stellt das häufigste Symptom dar. Möglich ist jedoch ein Zusammenhang zwischen der diagnostischen Abklärung von Cephalgien mittels Bildgebung und den damit einhergehenden Zufallsbefunden. Epilepsien sind als zweithäufigstes Symptom zu beobachten. 26-32 Prozent aller Glioblastompatienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter einer Epilepsie.

Bei den meisten (70 Prozent) Patienten treten erste Symptome maximal 6 Monate vor Diagnosestellung auf.^{17, 18, 19}

1.2.5 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht und zur Diagnosestellung eines hochmalignen Astrozytoms gehört neben der neurologischen Untersuchung eine kraniale Bildgebung. Im Computertomogramm zeigen sich bei Nativaufnahmen eines hochmalignen Astrozytoms meist eine hypo- oder isodense Raumforderung. Nach Kontrastmittelapplikation ist eine randständige Anreicherung erkennbar.

Ein MRT des Craniums ohne und mit Kontrastmittelgabe ist aufgrund höherer Sensitivität Methode der Wahl. Die Schichtdicke sollte nicht mehr als 5 mm betragen und die MR-Aufnahme sollte mindestens in 2 Ebenen durchgeführt werden, um anatomische Details und die Tumorausbreitung besser beurteilen zu können.⁵⁷

Im cMRT kommt bei der Diagnosestellung eines malignen Glioms der T1-Wichtung eine gesonderte Rolle zu. Die Raumforderungen sind nativ in der Regel hypointens erkennbar. Nach Gabe von Kontrastmittel hebt sich die Signalanreicherung vom umliegenden hypointensen Ödem ab. In den T2- und FLAIR Sequenzen stellt sich die Raumforderung hyperintens dar.

Eine sichere Abgrenzung zum gesunden Gewebe sowie die Differenzierung des histologischen Ursprungs ist, trotz bildmorphologisch guter Definition, nur durch eine histologische Aufarbeitung des Gewebes möglich. Diese ist zur Diagnosesicherung obligat.^{8, 20, 21, 22, 23}

Die Positronenemissionstomographie (PET) hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von malignen Astrozytomen erhalten. Ein früher häufig eingesetzter Tracer ist (¹⁸F)-Fluorodesoxyglukose (FDG). Der Tracer-Uptake steht in Korrelation zum Glukosemetabolismus und somit zur Zelldichte innerhalb eines Malignoms, spielt jedoch heute eine untergeordnete Rolle. In jüngster Zeit hat der Einsatz von Aminosäure-Tracern an Bedeutung gewonnen. Während der Glukoseumsatz im physiologischen Gewebe des Gehirns relativ hoch ist, ist der Aminosäuremetabolismus der grauen Substanz gering. Die Diagnostik stellt sich genauer dar, da ein größerer Kontrast zum gesunden Gewebe besteht.^{81, 82}

1.2.6 Molekulare Diagnostik

1.2.6.1 MGMT-Status

Bei der O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase handelt es sich um ein DNS-Reparaturprotein. Es ist für die Abspaltung von Alkylgruppen an der Position O6 des Guanins der DNS zuständig.

Im Rahmen epigenetischer Vorgänge kann es zu einer Außerkraftsetzung des MGMT-Gens durch Hypermethylierung des Promoters kommen. Die Folge sind verringerte DNS-Reparaturvorgänge.

Hieraus entsteht ein therapeutischer Nutzen im Sinne eines vermehrten Ansprechens auf das im Rahmen der Chemotherapie applizierte Alkylanz Temozolomid. Die Wirkung des Chemotherapeutikums ist die Alkylierung an der Position O6 des Guanins. In Folge der Temozolomid-Applikation kommt es zu Zytotoxizität und Apoptose der Tumorzellen.^{29, 30}

1.2.6.2 1p/19q - Deletion

Ein Verlust der Allele (loss of heterozygosity) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q) kommen bei ca. 2/3 aller oligodendroglialen

Tumoren vor. Mittels einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder eines Mikrosatelliten-PCR-basierten Nachweises kann der Allelverlust detektiert werden.⁵⁷

In retrospektiven und klinischen Studien NOA-04, RTOG-Studie 9402 und EORTC-Studie 26951 konnte bei Tumoren mit 1p/19q-Deletionen eine längere Progressionsfreiheit und ein längeres Gesamtüberleben festgestellt werden.^{61, 62, 63, 64}

In Langzeitergebnissen der RTOG 9402 und EORTC 26951 Studie wurde ein vermehrtes Ansprechen auf Procarbazin, CCNU und Vincristin kombiniert mit einer Bestrahlung bei Neoplasien mit 1p/19q-Deletion nachgewiesen.^{65, 66}

1.2.6.3 Mutationen IDH1/IDH2

Punktmutationen im IDH1-Gen (Arg 132), seltener im IDH2-Gen (Arg 172) treten bei ca. 80 Prozent der Gliome Grad II und III sowie sekundären Glioblastomen auf. Bei primären Glioblastomen sind Mutationen dieser Gene mit 5-10 Prozent seltener. IDH-Mutationen korrelieren zwar mit besseren Prognosen, zeigen aber bislang keine therapeutischen Konsequenzen auf.^{57, 67}

Für die Differentialdiagnostik bei niedriggradigen Gliomen ist die Analyse von IDH Mutationen hilfreich.⁶⁸

1.2.7 Definition Karnofsky performance status scale (Karnofsky-Index)

Der Karnofsky-Index ist eine im Jahre 1949 entwickelte Skala, welcher die Lebensqualität hinsichtlich symptombezogener Einbußen der Aktivität und der Selbstversorgung von Tumorpatienten bewerten soll. Er versucht die Verminderung der Lebensqualität der Tumorpatienten zu objektivieren.

Der Karnofsky Performance Status ermöglicht eine Einschätzung der Prognose von Tumorpatienten. Er gilt als prognostisches Kriterium. Je höher der Ausgangsstatus des jeweiligen Patienten ist, desto günstigere Voraussetzungen ergeben sich hinsichtlich Therapiechancen, Überlebenszeit etc.. Realistische Therapieziele könnten hierdurch initiiert und angestrebt werden.³²

1.2.8 Therapiemöglichkeiten

Die primäre Therapie eines hochmalignen Glioms besteht aus einer möglichst maximalen Tumorresektion, gefolgt von einer Radiatio der erweiterten Tumorregion und simultaner Chemotherapie. Anschließend sollte eine konsolidierende Chemotherapie erfolgen.⁵⁷

1.2.9 Operative Therapie

Laut Leitlinien der DGN ist die operative Intervention eine wichtige diagnostische sowie idealerweise zugleich therapeutische Maßnahme. Auf eine Intervention sollte nur verzichtet werden, wenn das Risiko eines Eingriffs ungünstiger eingestuft wird als der Gewinn der Diagnosesicherung. Die histologische Sicherung sowie eine zügige Reduktion der Tumormasse durch Exstirpation wird angestrebt. Diese bewirkt eine Verminderung des intrakraniellen Drucks und eine Linderung der Symptomatik. Eine Komplettresektion ist aufgrund des diffusen Wachstums v.a. bei höhergradigen Astrozytomen häufig nicht möglich, woraus die hohe Rezidivrate von hochmalignen Gliomen zu resultieren scheint.

Eingeschränkt wird die operative Therapie durch Infiltration des malignen Gewebes in überlebenswichtige Strukturen, beispielsweise das Corpus callosum oder den primären Motorkortex. In solchen Fällen ist nur eine Teilresektion möglich.

Bei 20-30 Prozent aller Patienten wird keine Resektion durchgeführt. Hier liegen die Raumforderungen ungünstig lokalisiert, bzw. multipel verteilt vor, oder der Patient befindet sich in einem für die Operation zu schlechtem Allgemeinzustand. Hier wird von einer Exstirpation abgesehen und lediglich eine stereotaktische Biopsie zu diagnostischen Zwecken entnommen.

Grundsätzlich besteht das Ziel darin zusätzliche neurologisch-klinische Einbußen bei maximal möglicher Resektion zu vermeiden.

Für eine Funktionserhaltung sind mikrochirurgische Operationstechniken mit Monitoring von Hirnfunktionen notwendig.

Eine Wachresektion in Lokalanästhesie in Kombination mit Monitoring-Methoden wie die Ableitung von motorisch sowie somatosensorisch evozierten Potenzialen und brain mapping gewährleisten eine Schonung von wichtigen funktionellen Hirnarealen.

Intraoperative Neuronavigation, Ultraschalldiagnostik, Magnetresonanztomographie und fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure können während der Operation dabei helfen das Ausmaß der Gliomresektion zu erhöhen. Kubben et al. 2011 und Senft et al. 2011

konnten einen positiven Nutzen der intraoperativen MRT aufzeigen. Bei Senft et al. konnten 96 Prozent aller Tumoren, welche mithilfe intraoperativer MRT entfernt wurden, vollständig reseziert werden. Ohne den Einsatz einer MRT wurden nur 68 Prozent aller Tumoren in toto reseziert. Stummer et al. 2006 konnten einen Vorteil der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-ALA beschreiben. Hier zeigte sich eine Komplettresektion von 65 Prozent unter fluoreszenzgestützter Resektion, wohingegen ohne Inanspruchnahme von 5-ALA nur 36% in toto exstirpiert werden konnten.

Eine Überprüfung des Resektionsstatus sowie ein Ausschluss von Frühkomplikationen finden durch das postoperative MRT innerhalb von 72 Stunden nach Eingriff statt. Bei Kontraindikationen ist ein CT mit und ohne KM möglich.

Die bessere Prognose ergibt sich bei einer möglichst vollständigen Resektion.

9, 24, 57, 58, 59, 60

1.2.10 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie gehört bei jedem Glioblastom, insofern kein Rezidiv und keine bereits vorangegangene Bestrahlung erfolgt ist, zum Therapieschema. Eine Gesamtdosis von 60 Gray wird empfohlen. Bei relevanten Komorbiditäten kann z.B. eine alleinige Bestrahlung mit 3 Gy Einzeldosis bis zu 45 Gy durchgeführt werden.^{85, 86} Bei anaplastischen Astrozytomen ist die Radiatio, wie in Abbildung 3 aufgezeigt, ebenfalls ein obligater Bestandteil der Therapie.

Die unten stehende Abbildung 3 stellt den aktuellsten Stand, vor Veröffentlichung dieser Arbeit, der postoperativen Therapie dar. Der Behandlungszeitraum der hier aufgeführten Patientengruppe lag zwischen 2004 und 2012 dementsprechend vor Veröffentlichung des folgend aufgeführten Therapieschemas.⁵⁷

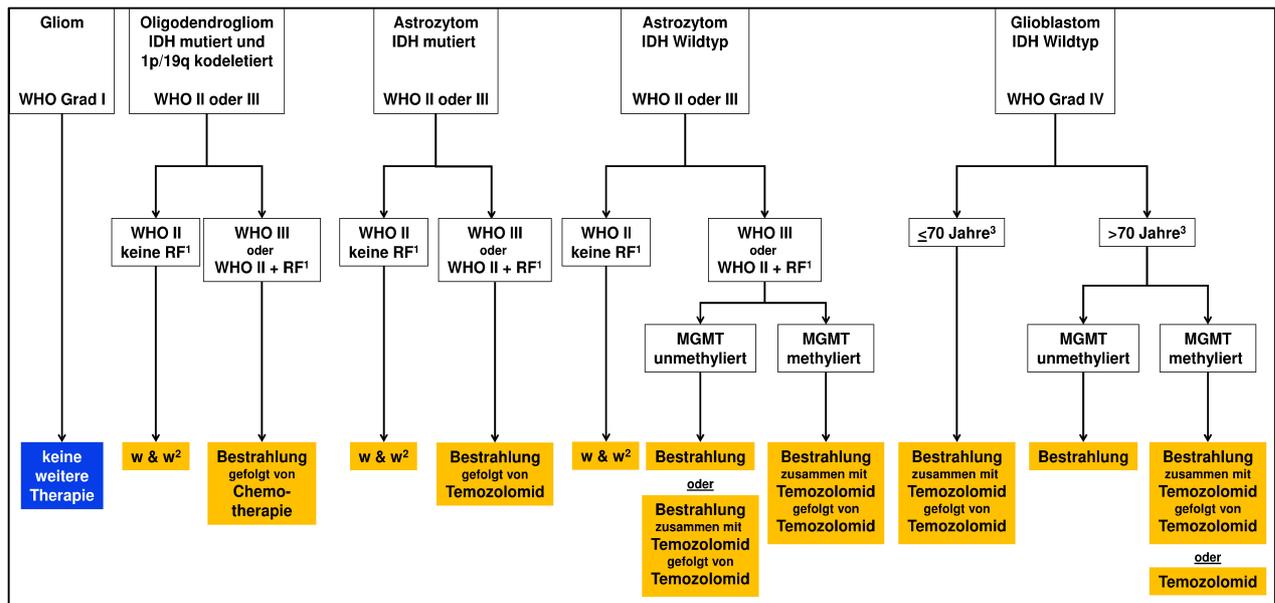


Abbildung 3 - Algorithmus postoperativer Therapien bei Gliome WHO II bis IV

Quelle: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@view/html/index.html#ID0EARAG> - Abbildung 5 (18.07.2018)

1.2.10.1 Lagerung

Der Patient befindet sich in Rückenlage. Für die möglichst exakte, tägliche Lagerung am Linearbeschleuniger wird dem Patienten eine individuelle thermoplastische Maske angefertigt. In dieser zumeist 5-Punkt Maske wird der Kopf des Patienten fixiert, so dass bei der täglichen Lagerungsungenauigkeiten von regelhaft weniger als 4 mm entstehen.^{40, 8}

1.2.10.2 Zielvolumenkonfiguration

Eine Planungs-CT der Tumorregion ist für die Zielvolumenkonfiguration notwendig. Durch die Computertomographie wird eine dreidimensionale Planung möglich. Die Konturierung der Zielvolumina und Risikostrukturen erfolgt in der Regel mit der Planungs-CT, häufig unter Zuhilfenahme weiterer Bildgebung (MRT) durch Bildfusion.

Die Zielvolumina (CTV – Clinical Target Volume) werden konturiert. Das Planungszielvolumen setzt sich aus dem Clinical Target Volume und einem Sicherheitsaum zusammen. Der Sicherheitsaum soll Ungenauigkeiten bei der täglichen Lagerung kompensieren. Das Clinical Target Volume beinhaltet das makroskopisch sichtbare

Tumorvolumen (GTV – Gross Tumor Volume) sowie Areale, die angrenzend an das GTV liegen und eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen mikroskopischen Tumorbefall aufweisen und orientiert sich an anatomischen Grenzen.^{7, 8, 39, 87}

1.2.10.3 Bestrahlungsplanung

Konformale dreidimensionale Bestrahlungsplanung

Basierend auf das Planungs-CT wird mithilfe der Zielvolumenkonfiguration ein konformaler dreidimensionaler Bestrahlungsplan erstellt.

Ein Dosisminimum von 95 Prozent sowie ein Dosismaximum von 107 Prozent sollten im PTV nicht Unter-, bzw. Überschritten werden, um einen Hochdosisbereich zu gewährleisten.^{7, 39, 87}

Intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung - IMRT

Die Intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung ist eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Radiotherapie.

Die intensitätsmodulierte Bestrahlung erfolgt durch eine inverse Planung. Bei der Planung komplex geformter Zielvolumina mit Risikoorganen in unmittelbar räumlicher Nähe ist die IMRT von Vorteil. Es werden dem Planungsprogramm Dosisvorgaben der einzelnen Bereiche erteilt. Das Planungsprogramm erstellt hieraus einen individuellen Bestrahlungsplan. Die Einstrahlrichtung wird in viele kleine Segmente unterteilt. Hierdurch kann im Einzelfall durch Dosisverteilung die Intensität eines Behandlungsstrahls, der durch Risikoorgane verläuft, minimiert werden. Die im Zielvolumen fehlende Strahlendosis kann aus anderen Bestrahlungsrichtungen aufgesättigt werden. Dadurch können Risikostrukturen vor der zu hohen Strahlenintensität mit strahlentoxischen Nebenwirkungen geschützt, und eine ausreichende Dosis im Zielvolumen erreicht werden.

Abbildung 4 veranschaulicht anhand einer Skizze die inhomogene Strahlenintensität zur Berücksichtigung eines Risikoorgans bei intensitätsmodulierter Bestrahlung im Vergleich zu einer konventionellen Bestrahlung mit homogenen Bestrahlungsfeldern. Durch vermehrte Bestrahlungsrichtungen werden größere Volumina an Gewebe niedrigdosiert mitbestrahlt.^{8, 41,}

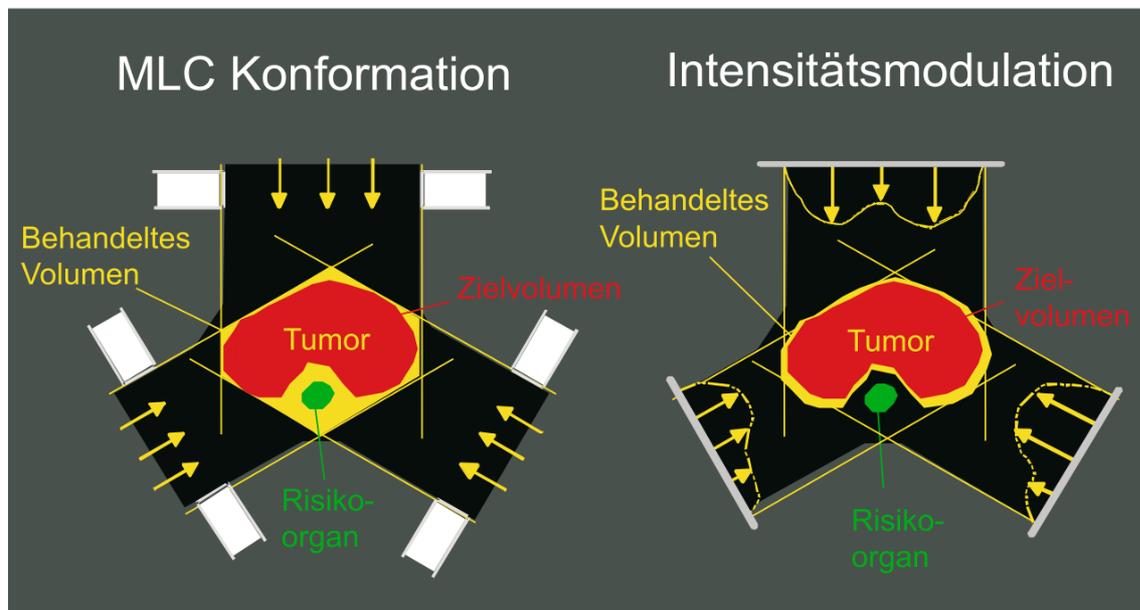


Abbildung 4 - Vergleich des Behandlungsvolumens konventionelle 3D-konformierende Technik zu Intensitätsmodulierter Technik

QuelleQuelle: Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al: Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; Kapitel 14. Abb.14.1

VMAT – Volumetric Arc Therapy

Die VMAT Bestrahlungstechnik ist eine weiterentwickelte Form des IMRT. Die Bestrahlungsplanung erfolgt ebenfalls invers. In der Regel ist die Planqualität vergleichbar mit der IMRT. Die Gantry rotiert um den Patienten. Durch die Rotation erzielt die Technik u.a. eine Zeitersparnis.⁸³

1.2.10.4 Technische Durchführung

Die Behandlung erfolgt in der Regel mittels Linearbeschleuniger, der durch magnetische und elektrische Felder einen Elektronenstrahl hoher kinetischer Energie erzeugt. Durch den Aufprall des Elektronenstrahls auf eine Schwermetallanode entsteht Bremsstrahlung mit ultraharten Photonen, welche einen guten Tiefendosisverlauf für perkutane Bestrahlung aufweisen. Therapeutisch eingesetzt werden in der Regel Energien von 4 bis 15 MeV.⁸⁴

Die Multi-Leaf-Kollimatoren sind kleine Lamellen, die sich im Kopf des Linearbeschleunigers befinden und sich zwischen Strahlungsausgang und Bestrahlungsobjekt verschieben. Sie halten Strahlung zurück und sorgen für individuelle Feldbegrenzung.^{7, 39}

1.2.10.5 Fraktionierung

Es wird zwischen hypofraktionierter, normofraktionierter und hyperfraktionierte Bestrahlung unterschieden.

Bei der normofraktionierten Bestrahlung bzw. konventionellen Fraktionierung, welche bei der Behandlung von anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen Anwendung findet, wird eine tägliche Strahlendosis von 1,8 bis 2,0 Gray appliziert. Eine Gesamtstrahlendosis zwischen 55 und 60 Gray, entsprechend 30 Einzeldosen, wird angestrebt.

Bei hypofraktionierter Bestrahlung werden Einzeldosen über 2 Gray wie bspw. 3 Gy x 15 Einzeldosen auf 45 Gy appliziert und somit ggf. die Behandlungszeit bis zum Erreichen einer Gesamtdosis reduziert.^{85, 86}

Bei der Hyperfraktionierung wird eine größere Anzahl kleinerer Fraktionen eingesetzt. Die Dosen der einzelnen Fraktionen betragen weniger als 1,8 Gray. Die Gesamtbehandlungszeit bleibt jedoch gleich.

Im Rahmen diverser Studien wurden verschiedene Möglichkeiten hinsichtlich der Dosierung und Fraktionierung untersucht (EORTC in Phase II, RTOG Studie 8302). Weder in der hypofraktionierten, noch in der hyperfraktionierten Bestrahlung von Glioblastomen war ein signifikanter Überlebensvorteil erkennbar. Bei Gesamtdosen unter 55 Gray wurden Einbußen der Überlebenszeit, bei Gesamtdosen über 60 Gray eine Häufung von radiogenen Spättoxizitäten nachgewiesen.^{43, 44, 72 8, 45}

1.2.10.6 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Akute und subakute (early delayed) Nebenwirkungen:

Abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens werden akute und subakute (early delayed) Nebenwirkungen von Spätfolgen unterschieden.

Abgesehen von den, das umliegende Gewebe betreffenden, radiogenen Nebenwirkungen wie Alopezia, Radiodermatitiden etc., gibt es bei der Bestrahlung des Gehirns strahleninduzierte Schäden, die direkt das Hirnparenchym betreffen.

Primär das Encephalon betreffende akute und subakute Nebenwirkungen, die während oder unmittelbar nach der Bestrahlung auftreten, sind in der Regel auf Gefäßdilatationen und erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. Es kommt zu einer Ausbildung von Ödemen. Symptomatisch äußert sich der daraus resultierende erhöhte intrakranielle Druck in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit und Fatigue-Symptomatik.

Subakute Komplikationen können in einem Zeitfenster zwischen sechs und zwölf Wochen post Radiatio auftreten. Es kann zu Fatigue-Symptomatik und Bewusstseinsstörungen bis zur Somnolenz kommen.

Das Ausmaß der radiogenen Nebenwirkungen ist abhängig von der Höhe der Einzeldosen, sowie der applizierten Gesamtdosis. Akute und subakute Nebenwirkungen zählen zu den deterministischen Strahlenschäden. Die Schwere des Schadens nimmt mit der Dosis der Bestrahlung zu.⁷⁰ Durch normofraktionierte Bestrahlung und adjuvanter Gabe von Glukokortikoiden sind beschriebene Folgen der Therapie selten geworden. In den meisten Fällen sind die auftretenden Symptome infolge akuter bzw. subakuter Strahlenkomplikationen reversibel.⁴⁶

Spätkomplikationen:

Spätkomplikationen der Gehirnbestrahlung können Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auftreten und sind häufig progredient und irreversibel. Sie treten häufig erst ab einem Zeitraum von 6 Monaten nach Bestrahlung auf.

Zu den Spätkomplikationen gehört die Leukenzephalopathie, welche sich durch Gangataxie, Gedächtnisverlust und Inkontinenz manifestiert und Folge der Degeneration der weißen Substanz ist.

Radionekrosen treten in weit unter einem Prozent auf. Hohe Einzelbestrahlungs-, Gesamtbestrahlungsdosen sowie Re-Bestrahlungen sind Risikofaktoren für radiogene Gewebenekrosen. Anhängig von der Lokalisation variiert das klinische Bild. Selten kann es

neben Gewebnekrosen zu Ödemen, Gliosen, Atrophien, Thrombosen, Blutungen etc. kommen.⁴⁶

Spätkomplikationen sind in der Regel deterministische Strahlenschäden. Es können auch stochastische Strahlenschäden auftreten. Im Gegensatz zu den deterministischen Strahlenschäden ist das Risiko von der Dosis, die Ausprägung jedoch nicht von der Dosis abhängig.

Pseudoprogession:

Nach Radiatio, vor allem aber nach konkomitanter Radiochemotherapie kann es zu einer therapieinduzierten Pseudoprogession kommen. Die Pseudoprogession ist ein in der Bildgebung auffälliges Kontrastmittelenhancement, welches einem Tumorprogress ähnelt, aber keinem entspricht. Die Pseudoprogession tritt zumeist 1-3 Monate posttherapeutisch auf. Als Ursache wird eine lokale Reaktion angenommen, die mit einem Ödem, einer Entzündungsreaktion, Hypoxie und einer temporären Insuffizienz der Blut-Hirn-Schranke einhergeht. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einem Tumorprogress ist erschwert.^{46, 47, 48}

Nach Leitlinie der DGN 2015 darf im Rahmen der ersten MRT-Untersuchung nach Bestrahlung differentialdiagnostisch neben einem echten Progress eine Pseudoprogession nicht ausgeschlossen werden. Es sollte die laufende Therapie fortgeführt und binnen 4-8 Wochen eine Verlaufskontrolle erfolgen.⁵⁷

1.2.11 Simultane Chemotherapie

Die kombinierte Radiochemotherapie ist bei Astrozytomen Grad IV ein Bestandteil der meisten Therapieschemata. Indikation ist, vor allem durch die erhöhte Ansprechrate auf Temozolomid, eine nachgewiesene MGMT-Promotor-Methylierung. Sofern keine Kontraindikationen, wie Leber- oder Niereninsuffizienz, schwere Erkrankungen kardialer sowie pulmonaler Genese und ein KPS unter 70% bestehen, wird die Chemotherapie simultan mit der Radiatio nach operativer Exstirpation oder stereotaktischer Biopsie verabreicht.⁵⁷

Laut Leitlinien 2015 der DGN besitzen drei Chemotherapieprotokolle mit den in Abbildung 5 aufgezeigten Substanzen einen sicheren Stellenwert.⁵⁷

Temozolomid besitzt eine Bioverfügbarkeit von nahezu 100%. Als alkylierendes Zytostatikum ist es in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und einen ausreichenden Wirkspiegel im Zentralen Nervensystem zu erzielen.

Das häufigste Schema der Temozolomidapplikation ist das „Stupp-Schema“. Nach diesem Schema werden 75 mg Temozolomid pro Quadratmeter Körperoberfläche an sieben Tagen pro Woche über insgesamt 6 Wochen verabreicht.²⁵

Einige Studien wurden im Rahmen der Glioblastombehandlung an den hier aufgeführten Patienten durchgeführt.

Das Therapieschema nach RNOP-09 ging aus einer Regensburger Phase II Studie hervor.²⁷ Hier wurde hinsichtlich synergistisch, prognostisch günstigen Effekten von pegyliertem liposomalen Doxorubicin geforscht. Zusätzlich zum klassischen Temozolomidschema nach „Stupp“ wurde einmalig vor der Radiatio 20 mg pegyliertes liposomales Doxorubicin verabreicht.

Ein weiteres häufig durchgeführtes Chemotherapie-Protokoll mit Behandlungszeiträumen im Jahr 2010 war die CENTRIC-Studie. Im Rahmen dieser weltweit durchgeführten Phase III Studie wurde zusätzlich zur regulären Gabe von Temozolomid nach Stupp zwei mal wöchentlich Cilengitide i.v. verabreicht. Cilengitide ist ein $\alpha\beta 3$ - und $\alpha\beta 5$ - Integrininhistor. Eingeschlossen wurden Patienten mit methyliertem MGMT-Promotorstatus.

Bei älteren Patienten über dem 65. Lebensjahr wurde durch die NOA-08 Studie und die Nordic Trial Studie gezeigt, dass der MGMT-Promotor-Status zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollte. Ältere Patienten mit MGMT-Promotor Methylierung sollten mit Temozolomid oder konkomitant Radiochemotherapiert werden, während bei negativem MGMT-Promotor-Status alleinige ggf. hypofraktionierte Radiotherapie das Therapieschema der Wahl ist.^{55, 74, 75}

In die Glarius-Studie wurden Patienten mit negativer MGMT-Promotor Methylierung einbezogen. Aufgrund des verringerten Ansprechens auf das Alkylanz Temozolomid wurden die Patienten in einem Vergleichsarm mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen simultan zur Radiatio behandelt. Anschließend wurde Bevacizumab 10 mg/kg mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Irinotecan 125 mg/m² ohne enzyminduzierte Antiepileptika appliziert.

Im Rahmen der CeTeG-Studie wurde der Patientengruppe mit positivem MGMT-Promotor kombiniert zum TMZ-Schema das Alkylanz CCNU (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea) appliziert.^{9, 25, 26, 27, 57, 69}

1.2.12 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie dient der Remissionerhaltung bzw. der Progressionsfreiheit. Nach sechswöchiger simultaner Radiochemotherapie und anschließender vierwöchiger Pause wird bei den meisten Patienten eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Eine vorangegangene simultane Chemotherapie ohne ausgeprägte Nebenwirkungen wird vorausgesetzt.⁵⁷

Die adjuvante Chemotherapie des Glioblastoms erfolgte als Monotherapie mit Temozolomid. Die Regel sind sechs bis 12 Zyklen.

Auch hier werden nach „Stupp-Schema“ im ersten Zyklus 150 mg pro m² Körperoberfläche Temozolomid an Tag 1-5 appliziert. In den folgenden fünf Zyklen wird die Dosis auf 200 mg/m² KOF an Tag 1-5 alle 28 Tage erhöht.^{25, 28}

Eine Erhöhung der Dosis erfolgt, wenn hämatologische Kriterien eingehalten und Toxizitäten in vordefinierten Grenzen bleiben.^{25, 28}

Protokoll	Dosierung
Temozolomid	Temozolomid 150–200 mg/m ² KOF D 1-D5 p. o. x 4 Wochen
CCNU	Verschiedene Schemata, z.B. CCNU oral 110 mg/m ² KOF x 6 Wochen
PCV	<ul style="list-style-type: none"> • Procarbazin 60 mg/m² p. o. KOF D8–D21 • CCNU 110 mg/m² KOF p. o. D1 • Vincristin 1.4 mg/m² KOF i.v. (maximal 2 mg) D8 +D29 x (6-)8 Wochen

Abbildung 5 - Chemotherapieprotokolle in der Gliombehandlung. Leitlinien der DGN 2015 © DGN 2015 (Quelle 57)

1.2.13 Prognose

Die Prognose hochmaligner Astrozytome ist bisher relativ eingeschränkt. Bis 2005 hatten sich die vorherigen 50 Jahre an der medianen Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren beim anaplastischen Astrozytom, und von neun bis zwölf Monaten beim Glioblastom multifforme wenig geändert. Therapiestandard für das Glioblastom war bis dato die größtmögliche Exstirpation des Primarius mit anschließender adjuvanter Radiatio.

Seit der Studie nach Stupp et al im Jahr 2005 zeigten sich signifikant verlängerte Überlebensdaten.

Unter Applikation von Temozolomid zeigte sich ein mittleres Überleben von 14,6 Monaten im Vergleich zu 12,1 Monaten mit alleiniger Bestrahlung des Tumors.

Nach 2 Jahren lebten unter den mit Temozolomid therapierten Patienten noch 26,4%, während unter alleiniger Strahlentherapie nur noch 10,4% aller Patienten lebten.

Patientenalter, WHO-grading des Primarius, postoperativer Karnofsky-Performance Status und mentale Beschaffenheit des Patienten beeinflussen hierbei wesentlich Überlebenszeit sowie Toleranz der anschließenden adjuvanten Therapie.

Die Masse des postoperativ noch verbleibenden Tumorrestgewebes ist ebenfalls ein zu berücksichtigender Prognosefaktor. Eine unmittelbare Schwierigkeit stellt das diffuse Wachstum des Tumors dar, welches eine komplette Resektion aller entarteten Zellen des Gliagewebes so gut wie unmöglich macht.^{9, 25, 31}

1.2.14 Rezidive

Das Rezidiv des malignen Glioms ist nicht einheitlich definiert. Neu auftretende neurologische, tumorspezifische Symptome, sowie eine Progression der Raumforderung über 50% des Vorbefundes in der Bildgebung sprechen für ein Tumorrezidiv. Die Definition des Rezidivs in dieser Arbeit ist in Kapitel „Patienten, Material und Methode“ zu finden.³³

Nach Tumorresektion mit anschließender konkomitanter Radiochemotherapie kommt es dennoch in den meisten Fällen zu einem Lokalrezidiv. Rezidive maligner Gliome treten in 80-90% aller Fälle in einem Bereich von 2 cm um die ursprüngliche Lokalisation auf. In einer Studie von Liang et al 1991 rezidierten alle 42 Patienten in o.g. Lokalisation. Ausgeschlossen ist nicht, dass sich in seltenen Fällen ein Glioblastomrezidiv auch in Form einer diffusen Infiltration an anderen Orten des Gehirns äußern kann.^{35, 36, 37, 34, 78}

In einer Studie zu Dosisescalationen wurden Patienten mit insgesamt 90 Gray bestrahlt. Die Anzahl an Lokalrezidiven nahm ab (84,2% zu 30,8%), während jedoch die Anzahl an Strahlennekrosen und weiter von der Primärlokalisierung entfernten Rezidiven zunahm.⁷⁹

Die Differenzierung von Tumorrezidiv und oben genannter behandlungsbedingter Pseudoprogression (s. Kapitel „Nebenwirkungen der Radiotherapie“) erschwert die Diagnosestellung eines Rezidivs.

Zur Behandlung der rezidivierenden malignen Gliome gibt es keine einheitlichen Therapieschemata. Das Schema wird unter Rücksichtnahme der Vorbehandlung konstruiert. Die Leitlinien der DGN 2015 empfehlen die Überprüfung einer Indikationsstellung bezüglich einer Re-Operation. Eine Bestrahlung bei bereits vorbestrahlten Patienten kommt je nach Größe des Rezidivs und dem zeitlichen Abstand des Rezidivs zum Erstmalignom infrage. Hypofraktionierte Verfahren, stereotaktische Präzisionsbestrahlung oder intensitätsmodulierte Radiotherapie sind in Erwägung zu ziehen. Auch eine erneute Chemotherapie kann bei Tumorrezidiven durchgeführt werden. Ein Vorteil von Temozolomid gegenüber Protokollen mit Nitrosoharnstoffen wie PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin) konnte nicht belegt werden. Verschiedene Studien zeigen Vor- und Nachteile von Nachresektion, adjuvanter Chemotherapie und Nachbestrahlung, sowie kombinierten Therapieschemata auf.^{38, 57, 71}

2 Patienten, Material und Methode

Zunächst wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg das Einverständnis für die Auswertung der Daten und Veröffentlichung dieser Arbeit gegeben.

Die Basis für die vorliegende retrospektive Studie bilden die archivierten Daten von 94 Patienten der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg, bei denen in dem Zeitraum von August 2004 bis August 2012 eine Behandlung eines Astrozytoms höherer Malignität erfolgte.

2.1 Patientenauswahl

Die Patientenauswahl wurde mit Hilfe der Neueinstellungslisten, der drei Linearteilchenbeschleuniger des Universitätsklinikums Regensburg, getroffen. Sämtliche Patienten, welche hinsichtlich ihres hochmalignen Glioms von August 2004 bis August 2012 strahlentherapeutisch behandelt wurden, wurden hier aufgeführt.

Es wurden ausschließlich Patienten mit Astrozytomen des WHO Grads III oder IV einbezogen. Auf Grund teils deutlich unterschiedlicher Überlebensraten wurde diese bestehende Klassifikation 2016 hinsichtlich der Miteinbeziehung genetischer Mutationen, epigenetischer Veränderung, Patientenalter sowie Tumorlokalisierung überarbeitet. Da der Behandlungszeitraum unseres Patientenkollektivs vor Überarbeitung der Klassifikation von 2016 lag, wurde unsere Patientengruppe nach Klassifikation von 2007 eingeteilt.^{5,6}

Eingeschlossen wurden die Patienten, die mit 30 Einzeldosen von 1,8 oder 2 Gray, folglich einer Gesamtbestrahlung von ca. 60 Gray, bestrahlt wurden und bei denen keine Vorbestrahlung durchgeführt wurde.

Patienten, bei denen es zu einem vorzeitigen Abbruch der Bestrahlung kam, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Zur Ermittlung der Patientendaten wurden Mikrofilme sowie Patientenakten im Zentralarchiv der Universitätsklinik Regensburg aufgearbeitet.

Den Krankenakten ließen sich Arztbriefe, Protokolle zu Radio- und Chemotherapie, radiologische und histopathologische Befunde sowie Operationsprotokolle und Dokumente von Nachsorgeuntersuchungen entnehmen.

Ergänzend wurden mittels der Unternehmenssoftware SAP klinikinterne Daten der Universitätsklinik Regensburg verwendet.

CT und MRT Bilder aus externen Praxen und Kliniken wurden angefordert und mit einbezogen.

2.3 Statistische Auswertung:

Die Patientendaten wurden in eine Datentabelle (Microsoft Excel 2011®) übernommen.

Anschließend wurden die Daten in das Programm SPSS 20.0 ® übertragen und Tabellen, Diagramme sowie Graphen erstellt.

Bei metrischen Variablen wurde mit Hilfe des T-Tests ein signifikanter Zusammenhang überprüft. Für nominale Variablen wurde der Chi²-Test verwendet. Bei ordinal skalierten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Lag der p-Wert für den Fehler 1. Ordnung unter 5%, so wurde eine statistisch signifikante Abhängigkeit angenommen.

Überlebensstatistiken wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und des Log-Rank-Tests sowie des Breslow-Tests analysiert.

Patienten ab dem 65. Lebensjahr wurden mit Patienten unter 65 Jahren verglichen. Die Altersabstufung wurde gewählt, da in vorbestehenden Studien Patienten ab dem 65. Lebensjahr als separate Gruppe aufgeführt wurden.⁵⁵

2.4 Resektionsstatus

Die Resektion wurde als Komplettresektion gewertet, wenn der Resektionsrand tumorfrei und kein Kontrastmittelenhancement in der Bildgebung festgestellt werden konnte.

Alle weiteren Resektionen wurden als Teilresektion gewertet.

2.5 Erfassung der Rezidive und Progression

In dieser Arbeit wurde ein Tumorwachstum in Form eines Tumorprogresses und Rezidivs nach Komplet- bzw. Partialremission gleich gewertet.

Daten von Patienten, bei denen ein Rezidiv oder Progress auftrat, wurden erhoben. Das progressionsfreie Überleben sowie Rezidivkurven konnten erstellt und Zeiträume der rezidivfreien Intervalle hinsichtlich weiterer Variablen miteinander verglichen werden.

Magnetresonanztomographische Bilder, welche im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bis einschließlich März 2014 erhoben wurden, wurden in die Auswertung mit einbezogen. Diese Bilder wurden in das Planungsprogramm OTP (Oncentra External Beam© - Masterplan Version 4.5.2) importiert und mit den Planungs-Computertomographien der Erstbestrahlung durch Bildfusion verglichen.

Bei 30 Rezidivpatienten wurden die MRT Bilder des Rezidivtumors mit dem jeweiligen Planungs-CT zur Bestrahlung bei Erstdiagnose verglichen. Die Konturierung erfolgte in der Regel mittels eines cMRT mit KM in der T1-Wichtung, in der sich das Rezidivtumorgewebe gut vom umliegenden Gewebe abhob.

Erhoben wurde das Rezidivvolumen, welches die Größe der Rezidivtumoren in Kubikzentimetern aufzeigt. D50 ist die im Rahmen der Therapie des Primärtumors im Median applizierte Dosis auf das Rezidivtumorareal. Ebenso wurde der Mittelwert, die minimal sowie maximal applizierte Strahlendosis auf das Rezidivtumorareal errechnet.

Anhand dieser Daten ließ sich die Lokalisation des Rezidivtumors mit der Lage des Primärtumors und der vorherigen Zielvolumenkonfiguration vergleichen. Dargestellt werden konnte hierdurch, ob sich das Tumorrezidiv im ehemaligen Zielvolumen befand. Nach Empfehlung der ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements – <http://www.icru.org> Report 50 & Report 62 (22.11.2016)) wurde bei den Patienten im Rahmen der Therapie des TumorsGlioms ein GTV oder alternativ die Resektionshöhle konturiert. Zuzüglich eines Sicherheitssaums von 6 mm bis 2 cm wurde ein CTV erstellt.

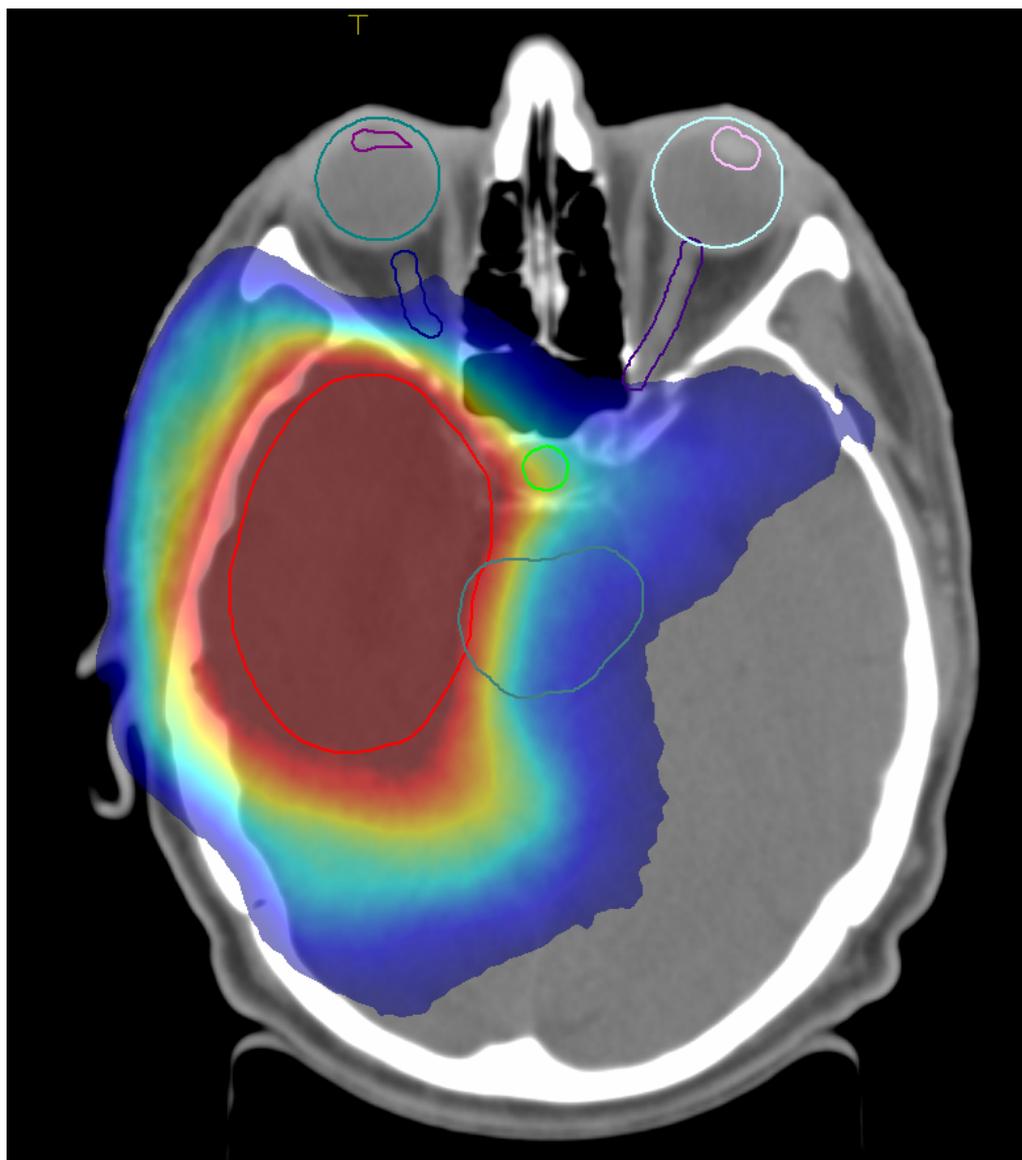


Abbildung 6 – Bestrahlungsplan (Rot: GTV)

Quelle: UKR

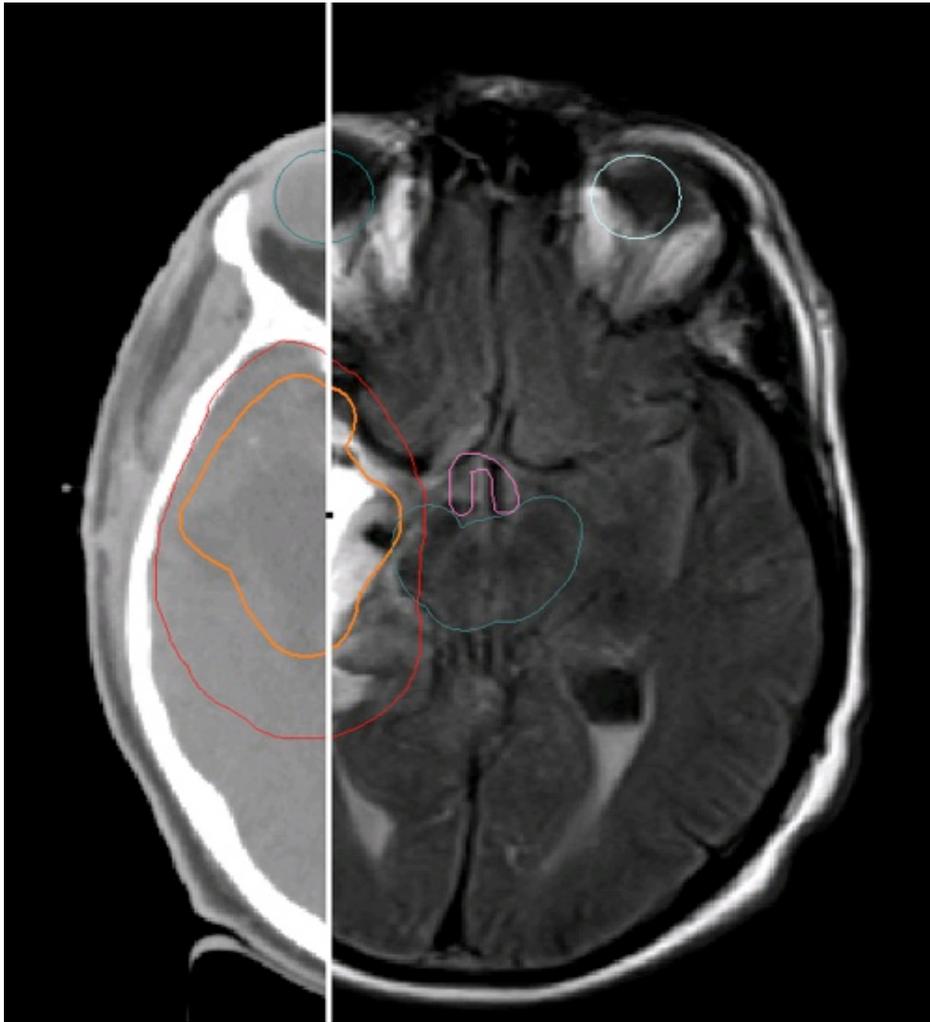


Abbildung 7 – Fusion von Planungs-CT und MRT

Quelle: UKR

2.6 Überlebensdaten

Ergänzende Angaben zu Sterbedaten und Todesursachen wurden vom Tumorzentrum Regensburg e.V. eingeholt.

Von den insgesamt 94 Patienten verstarben 76 bis März 2014. Drei weitere Patienten waren lost to follow-up.

Die Sterbedaten wurden erhoben. Die Überlebenszeit in Monaten wurde berechnet und Überlebenskurven in Korrelation mit einzelnen Variablen aufgezeigt.

Das mediane Follow-Up aller Patienten lag bei 16,2 Monaten. 25-, sowie 75-Perzentilen waren bei 9,0 Monaten bzw. 24,2 Monaten. Der kürzeste Zeitraum betrug 0,8 Monate, der Längste 95,7 Monate. Der arithmetische Mittelwert lag bei 20,2 Monaten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

3.1.1 Patientenkollektiv, Alter und Geschlechterverteilung

24 Patienten der insgesamt 94 Patienten (25,5%) waren in eine Therapiestudie oder multizentrischen interventionellen Studie eingeschlossen.

60,6 % der Patienten waren männlichen 39,4% weiblichen Geschlechts.

Der jüngste Patient war 25 Jahre und der älteste Patient 82 Jahre alt mit einem Median von 57,0 Jahren.

Tabelle 1 - Patientencharakteristika

	Patienten männlich	Patienten weiblich
Gesamtanzahl	57	37
Alter min in J.	28	25
Alter max in J.	79	82
Median in J.	55	57
25-Perzentile in J.	48	50
75-Perzentile in J.	66	68

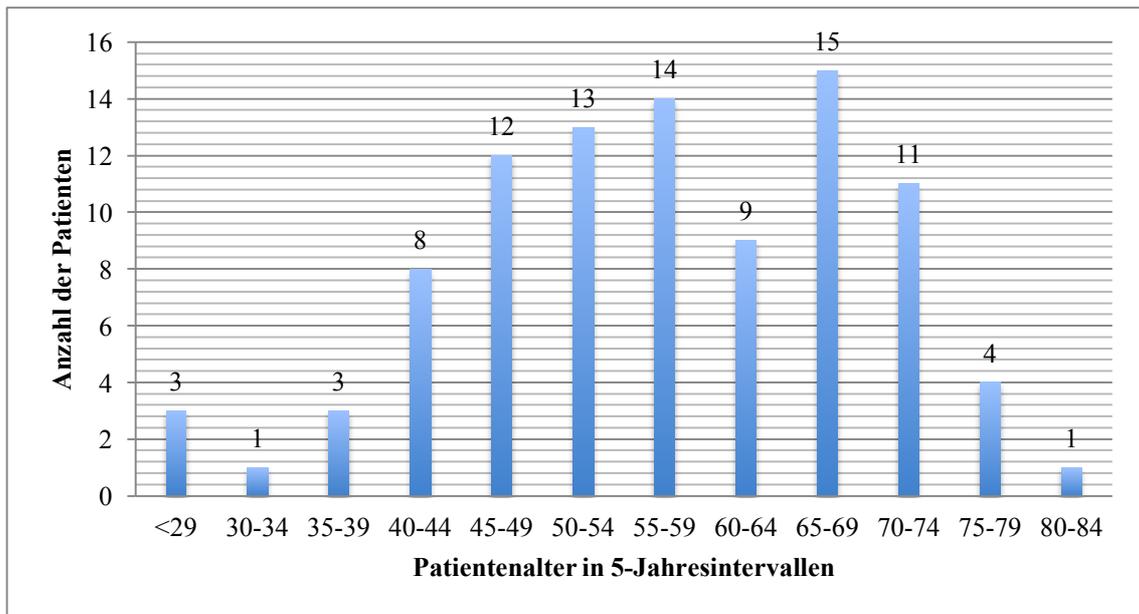


Abbildung 8 - Altersstruktur der Patienten

In Abbildung 8 ist ein Anstieg ab der vierten Lebensdekade erkennbar.

27,7 Prozent, also die meisten neu diagnostizierten Erkrankungen zeigen sich in dem Zeitraum zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Weitere 26,6 Prozent der Patienten mit neu diagnostizierten Gliomen befanden sich zwischen dem 65. und dem 75. Lebensjahr.

3.2 Tumorcharakteristik

3.2.1 Tumorklassifikation

Von den 94 Tumorpatienten hatten, nach Tumorklassifikation der WHO, 14,9% der Patienten ein anaplastisches Astrozytom und 85,1% ein Astrozytom Grad IV.

Bei 9,6% der Patienten entwickelte sich das maligne Gliom aus einer niedrigmaligneren Form.

3.2.2 Tumorlokalisation

Die Tabelle 2 - Tumorcharakteristika veranschaulicht die Lage des Primärtumors im Encephalon. Am häufigsten traten diese im Großhirn, vorwiegend im Frontal- sowie

Temporallappen auf. Seltener lokalisiert war das Malignom im Parietal- und Okzipitallappen. Ausnahmen waren Raumforderungen ausgehend von Kleinhirn, Hirnstamm und Thalamus. Mit 61,7 Prozent waren die malignen Gliome größtenteils in der rechten Hirnhemisphäre lokalisiert. Linksseitig zeigten sich 38,3 Prozent der Primärtumoren. Bei insgesamt 10 Patienten, vorwiegend bei Lokalisation im Frontallappen, führte die Raumforderung zu einer Mittellinienverlagerung des Großhirns.

Tabelle 2 - Tumorcharakteristika

Lokalisation	Prozentual	Absolut	WHO ³	WHO ⁴
Frontallappen	40,4%	38	5	33
Temporallappen	38,3%	36	5	31
Parietallappen	11,7%	11	3	8
Okzipitallappen	6,4%	6	0	6
Hirnstamm	1,1%	1	1	0
Zerebellum	1,1%	1	0	1
Thalamus	1,1%	1	0	1
Anzahl gesamt	100%	94	14	80

3.3 Klinik

3.3.1 Erstsymptomatik

Im vorliegenden Patientenkollektiv äußerten sich die Raumforderungen anhand klinischer Symptomatik bereits vor radiologischer sowie histologischer Diagnosestellung. In der Regel traten bei einem Patienten mehrere Symptome auf.

Abbildung 9 zeigt die Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome im Patientenkollektiv.

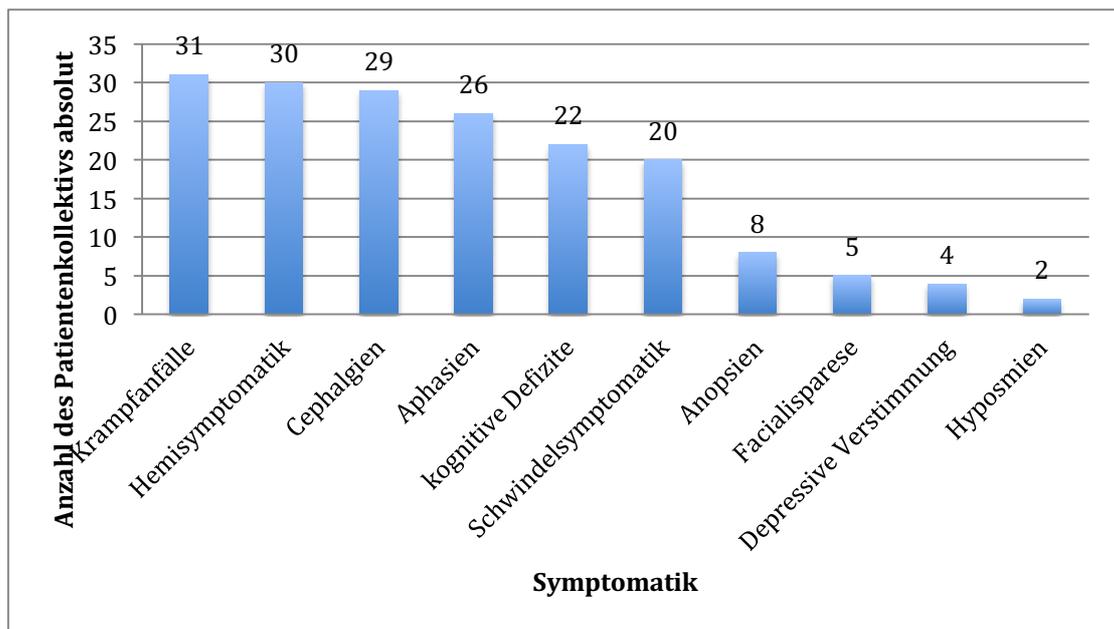


Abbildung 9 – Erstsymptomatik des Patientenkollektivs absolut (n)

Epileptische Anfälle stellten, mit bei 33 Prozent aller Patienten, das am häufigsten aufgetretene Symptom dar. Beinahe ebenso häufig zeigten sich Halbseitensymptomatik, Kopfschmerzen und Aphasien.

Weitere Erstsymptome sind in der Abbildung 9 – Erstsymptomatik des Patientenkollektivs – aufgeführt.

3.4 Therapie

3.4.1 Neurochirurgisch operative Therapie

Das Ausmaß der operativen Therapie richtete sich nach der Lokalisation, der Größe des Tumors und der Infiltration der Raumforderung in überlebenswichtige Strukturen.

Tabelle 3 – Operative Intervention (Absolutzahlen)

Makroskopisch komplette Resektion	Teilresektion	Stereotaktische Biopsien
n = 48	n = 31	n = 15

Tabelle 3 – Operative Intervention – zeigt, dass bei 51 Prozent aller Patienten eine makroskopische Komplettresektion vorgenommen werden konnte. Der Resektionsrand war bei diesen Patienten tumorfrei. Es konnte kein Kontrastmittelenhancement in der postoperativen Bildgebung festgestellt werden.

Bei 33 Prozent des Patientenkollektivs wurde eine Teilresektion durchgeführt.

Die restlichen 16 Prozent wurden stereotaktisch biopsiert.

3.4.2 Bestrahlung

3.4.2.1 Bestrahlungsplanung

Abbildung 10 Bestrahlungsplanung des Patientenkollektivs zeigt, dass von den insgesamt 94 bestrahlten Patienten 24 Patienten invers geplant wurden.

Die nicht invers geplanten Patienten, entsprechend 74,5 Prozent aller Patienten unterzogen sich ab 2004 bis einschließlich 2011 einer Strahlentherapie.

Invers geplant wurden 24 Patienten (25,5 Prozent). Seit 2010 wurden vermehrt die Bestrahlungstechniken IMRT und VMAT eingesetzt. Von den Intensitätsmoduliert geplanten Patienten wurden 12 Personen mittels VMAT und 12 Personen IMRT bestrahlt.

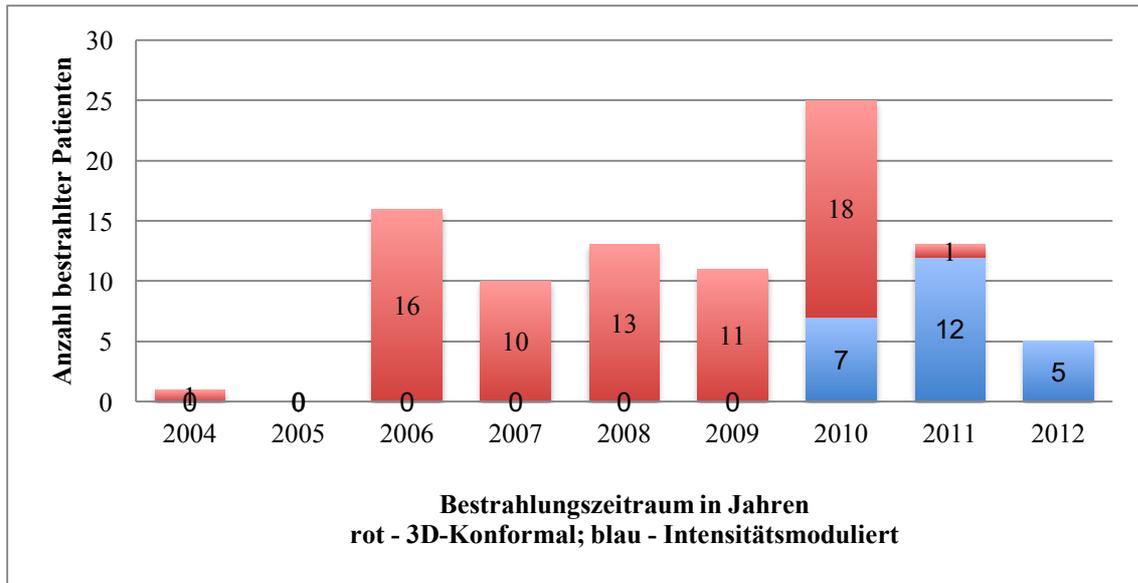


Abbildung 10 – Bestrahlungsplanung des Patientenkollektivs

3.4.3 Chemotherapie

3.4.3.1 Simultane Chemotherapie

Bei 74 Patienten wurde eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Bei den restlichen 20 Patienten wurde keine Chemotherapie appliziert.

Im hier vorliegenden Patientenkollektiv kamen 5 verschiedene Chemotherapieprotokolle zum Einsatz.

Tabelle 4 – Simultane Chemotherapien

keine CT	"Stupp-Schema"	"RNOP-09"	"CENTRIC"	"GLARIUS"	"CeTeG"
	Temozolomid 75mg/qm Körperoberfläche über 6 Wochen	"Stupp" + einmalig 20 mg pegyliertes liposomales Doxorubicin vor Bestrahlung	"Stupp" + Integrin- Inhibitor "Cilengitide" 2x/Woche	Bevacizumab und Strahlentherapie gefolgt von Bevacizumab plus Irinotecan	"Stupp" + CCNU (Lomustin) an Tag 1
21,3 % Gesamt	53,2% Gesamt	13,8% Gesamt	7,4% Gesamt	3,2% Gesamt	1,1% Gesamt
	67,6% aller durchgeführten n CT	17,6% aller durchgeführten CT	9,4% aller durchgeführten n CT	4,0% aller durchgeführten CT	1,4% aller durchgeführten CT

Der größte Teil mit 50 Patienten (53,2 Prozent gesamt; 67,6 Prozent aller durchgeführten Chemotherapien) wurde nach dem „Stupp-Schema“ therapiert. ²⁵

Insgesamt 13 Patienten (13,8 Prozent gesamt; 17,6 Prozent aller durchgeführten Therapien) wurden nach der RNOP-09-Studie behandelt. ²⁷

Sieben weitere Patienten (7,4 Prozent bzw. 9,4 Prozent) wurden nach der CENTRIC-Studie therapiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit positivem MGMT-Promotor-Status.

Weitere drei Patienten wurden nach der Glarius-Studie und einer nach Behandlungsprotokoll der CeTeG-Studie therapiert.

20 Patienten erhielten keine begleitende Chemotherapie zur Radiatio. Sieben von ihnen waren Patienten über 65 Jahre mit fehlender MGMT-Promotor Methylierung. Bei weiteren sechs Patienten lag ein anaplastisches Astrozytom vor, weshalb gegen die Gabe einer Chemotherapie entschieden wurde. Bei vier von den 20 Patienten lagen nach damaliger Leitlinienempfehlung organbedingte Kontraindikationen vor. Die restlichen drei Patienten gehörten einer Studiengruppe an, welche keine Chemotherapie erhielt.

3.4.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Bei 64 Prozent der Patienten wurde nach vierwöchiger Pause eine adjuvante Chemotherapie über mindestens 6 Zyklen mit 150-200 mg Temozolomid / m² appliziert.⁶⁹

3.4.4 Therapeutische Nebenwirkungen

Bei 83 der 94 Patienten trat mindestens eine Strahlen-, bzw. Chemotherapie-induzierte Nebenwirkung auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten der therapeutischen Nebenwirkungen konnte nicht aufgezeigt werden. Auch das jeweilige Geschlecht begünstigte das Auftreten von Nebenwirkungen nicht.

Unten stehende Abbildung 11 – Therapeutische Nebenwirkungen – zeigt die absolute Häufigkeit der einzelnen behandlungsinduzierten Folgen. Am häufigsten entwickelten die Patienten im Rahmen der Bestrahlung eine Alopezie und eine Radiodermatitis.

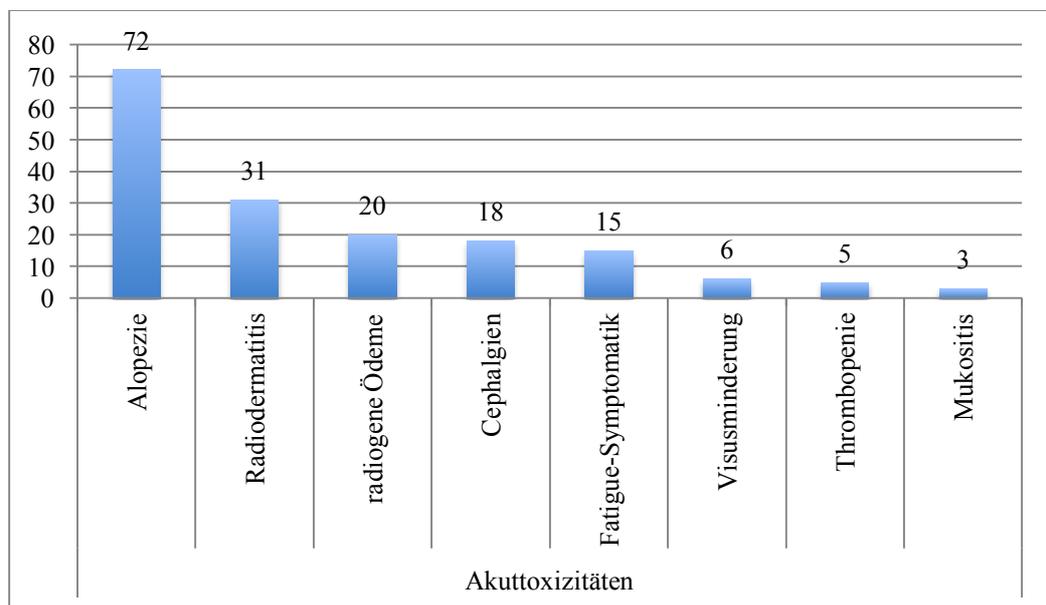


Abbildung 11 – Therapeutische Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen (> CTC 3°) traten nur bei drei Patienten aus dem Kollektiv auf. Bei einem trat eine aufgrund der Chemotherapie induzierte Thrombopenie mit Thrombozytennadir von 45 T/nl auf, bei den anderen beiden Patienten kam es zu einer ausgeprägten Stomatitis mit Soorsuperinfektion.

3.5 Karnofsky performance Status (Karnofsky Index)

Erhoben wurde der Karnofsky performance Status jeweils vor Therapiebeginn, 6 Wochen nach der Therapie sowie im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen.

Der Index wurde zum Zeitpunkt vor Therapiestart mit dem Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung 6 Wochen nach konkomitanten Radiochemotherapie verglichen. Auswirkungen der Therapie sowie der tumorösen Grunderkrankungen auf das Patientenkollektiv sollen so veranschaulicht werden.

Der Karnofsky performance Status veränderte sich bei 43,6 Prozent des Patientenkollektivs nicht. Bei 9,6 Prozent wurde eine Verbesserung festgestellt. Bei den übrigen 46,8 Prozent wurde eine Verschlechterung des KPS notiert.

In unten dargestellter Abbildung 12 – Differenz des Karnofsky-Index zwischen Zeitpunkt vor gegenüber Zeitpunkt nach simultaner Therapie – sind Veränderungen des Karnofsky-Index im Detail zu betrachten. Die Y-Achse stellt die absolute Patientenanzahl dar. Die X-Achse gibt die Differenz des Karnofsky performance Status zum Zeitpunkt vor, zu Zeitpunkt nach der simultanen Therapie, entsprechend nach 6 Wochen, an.

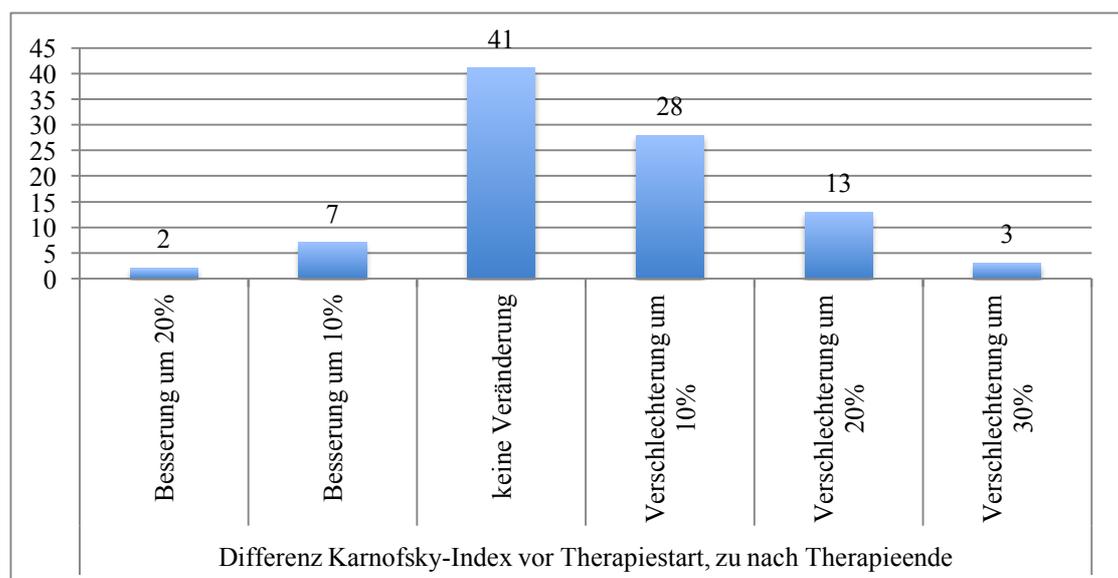


Abbildung 12 - Differenz des Karnofsky-Index zwischen Zeitpunkt vor gegenüber Zeitpunkt nach der simultanen Therapie (6 Wochen)

3.6 Überlebensstatistiken

3.6.1 Gesamtüberleben

Von den insgesamt 94 Patienten sind 76 im Beobachtungszeitraum verstorben.

Die Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs, unabhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorklasse, Therapie, präoperativem Karnofsky-Index etc., stellt unten stehende Abbildung 13 – Überlebenszeit in Monaten – dar.

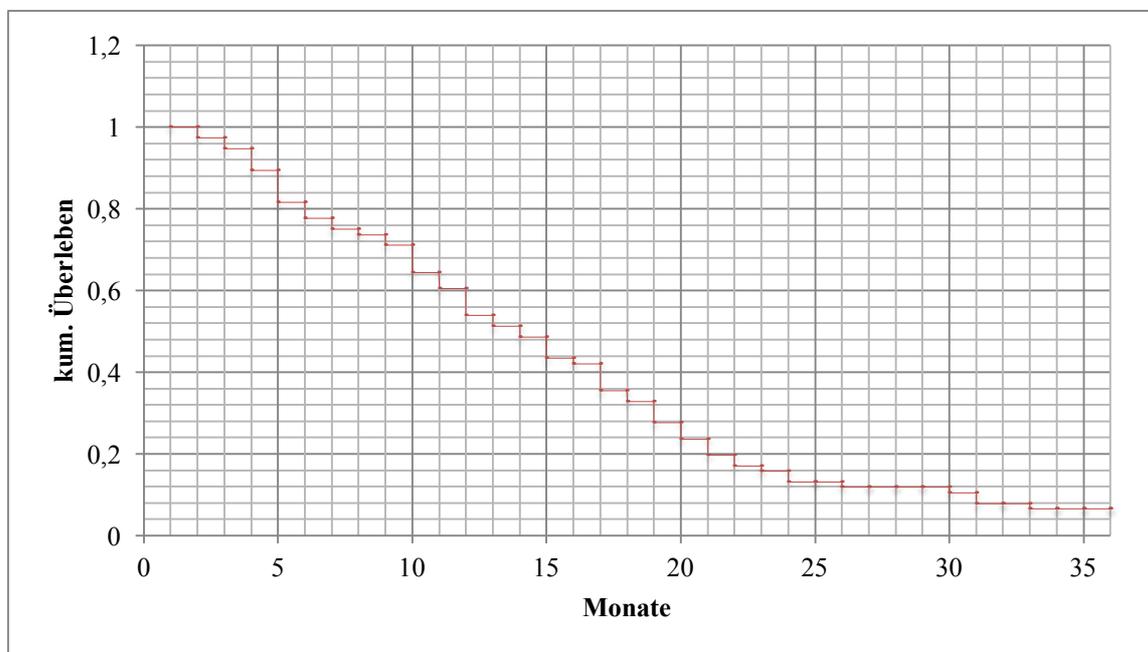


Abbildung 13 – Überlebenszeit in Monaten

Der erste Patient verstarb 1,4 Monate nach Therapiebeginn. Der am längsten überlebende Patient erreichte eine Überlebenszeit von 71,6 Monaten.

Das mediane Überleben lag bei 13,7 Monaten.

Nach einem Jahr lebten noch 55 Prozent aller Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 14 Prozent.

3.6.1.1 Überlebensstatistik im Geschlechtervergleich

Im Geschlechtervergleich zeigten sich keine signifikanten Überlebensvorteile eines jeweiligen Geschlechts ($p=0,538$).

3.6.1.2 Überlebensstatistik hinsichtlich des Alters

Hinsichtlich des Überlebens der Tumorpatienten wurde das Patientenkollektiv in ältere und jüngere Patienten unterteilt. Als Grenzwert wurde das 65. Lebensjahr definiert.

Es zeigte sich ein signifikanter ($p= 0,048$) Überlebensvorteil der jüngeren Patientengruppe, welcher in Abbildung 14 veranschaulicht wird. Nach einem Jahr waren noch 60 Prozent der jüngeren Patientengruppe am Leben, währenddessen von der Patientengruppe ab 65 Jahren die 1-Jahres-Überlebensrate bei 51 Prozent lag. Das junge Patientenkollektiv überlebte im Median 16,2 Monaten wohingegen die älteren Patienten median 11,0 Monate lebten.

Die vier Patienten mit der längsten Überlebenszeit (> 32 Monate) gehörten der jüngeren Patientengruppe an.

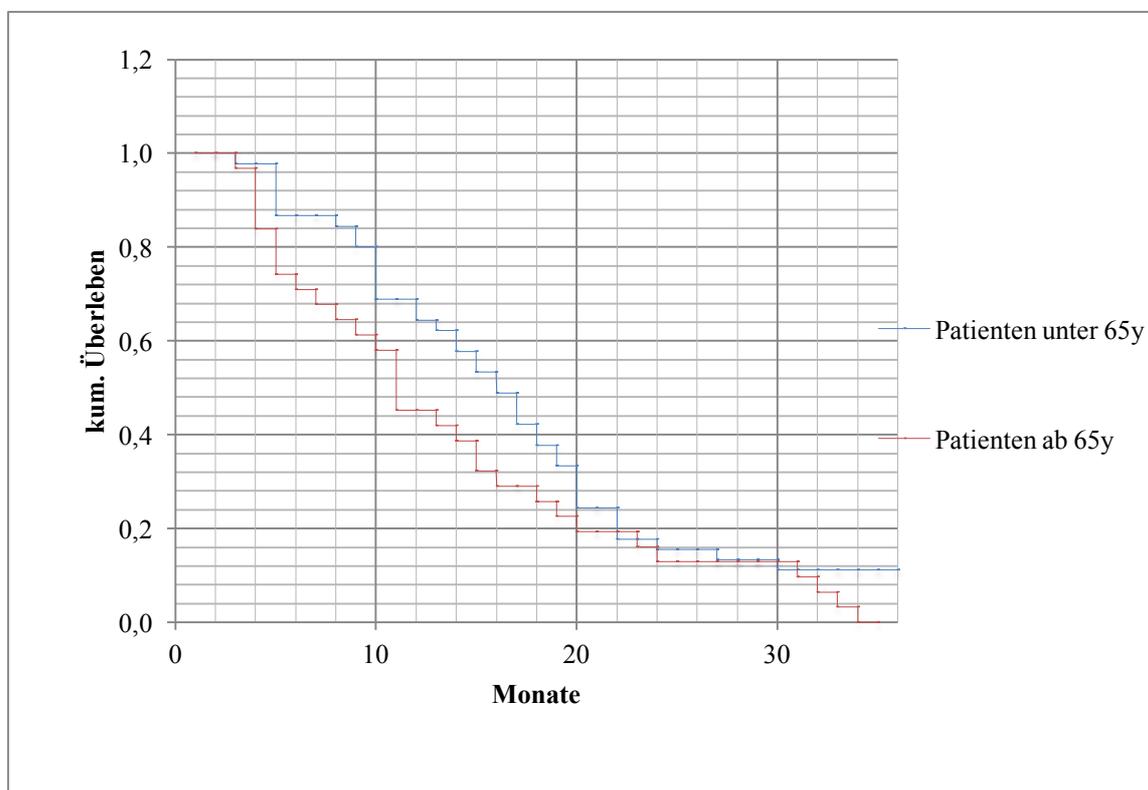


Abbildung 14 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich des Patientenalters (P-Wert: 0,048)

3.6.1.3 Überlebensstatistik hinsichtlich der Tumorklassifikation

Von den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen waren nach einem Jahr noch 87,5 Prozent am Leben. Der erste Patient starb nach 11,6 Monaten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 17,4 Monaten und der Mittelwert bei 25,9 Monaten.

Von den Glioblastompatienten waren nach einem Jahr noch 51 Prozent am Leben. Das mediane Überleben betrug 12,3 Monate und der Mittelwert 14,5 Monate, unabhängig von Therapie und Lebensalter. Signifikanz wurde nicht erreicht. (P-Wert: 0.06).

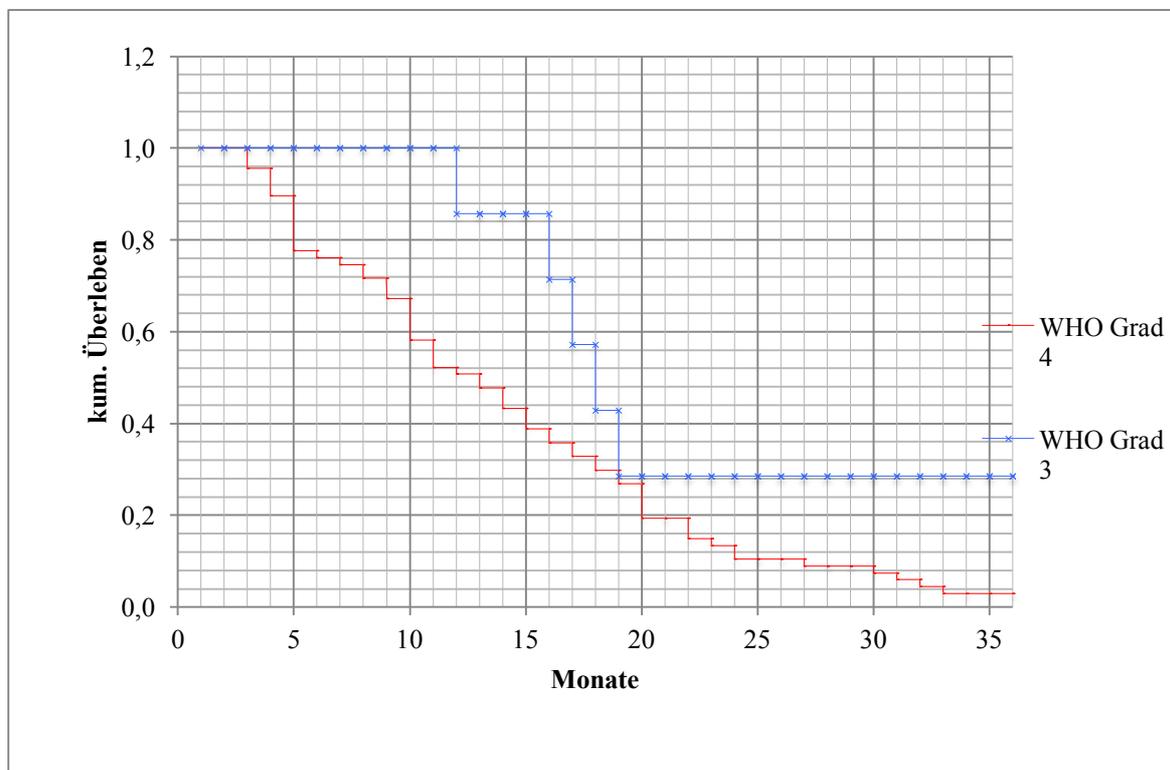


Abbildung 15 - Überlebenszeit im Monaten hinsichtlich Tumorklassifikation (P-Wert: 0,06)

3.6.1.4 Überlebensstatistik hinsichtlich des prätherapeutischen KPS

Abbildung 16 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich des präoperativen KPS – zeigt ein Überlebensdiagramm unter Berücksichtigung des prätherapeutischen Karnofsky-Index.

Es stellte sich heraus, dass das erste Jahr ca. 57 Prozent der Patienten in besserem Allgemeinzustand und ca. 45 Prozent der Patienten mit niedrigerem KPS überlebten. Im Median überlebte die Patientengruppe mit einem KPS von mindestens 80 Prozent 14,7 Monate. Patienten mit schlechterem Ausgangsstatus überlebten 9,8 Monate. Die Ergebnisse waren nicht signifikant (P-Wert: 0,275).

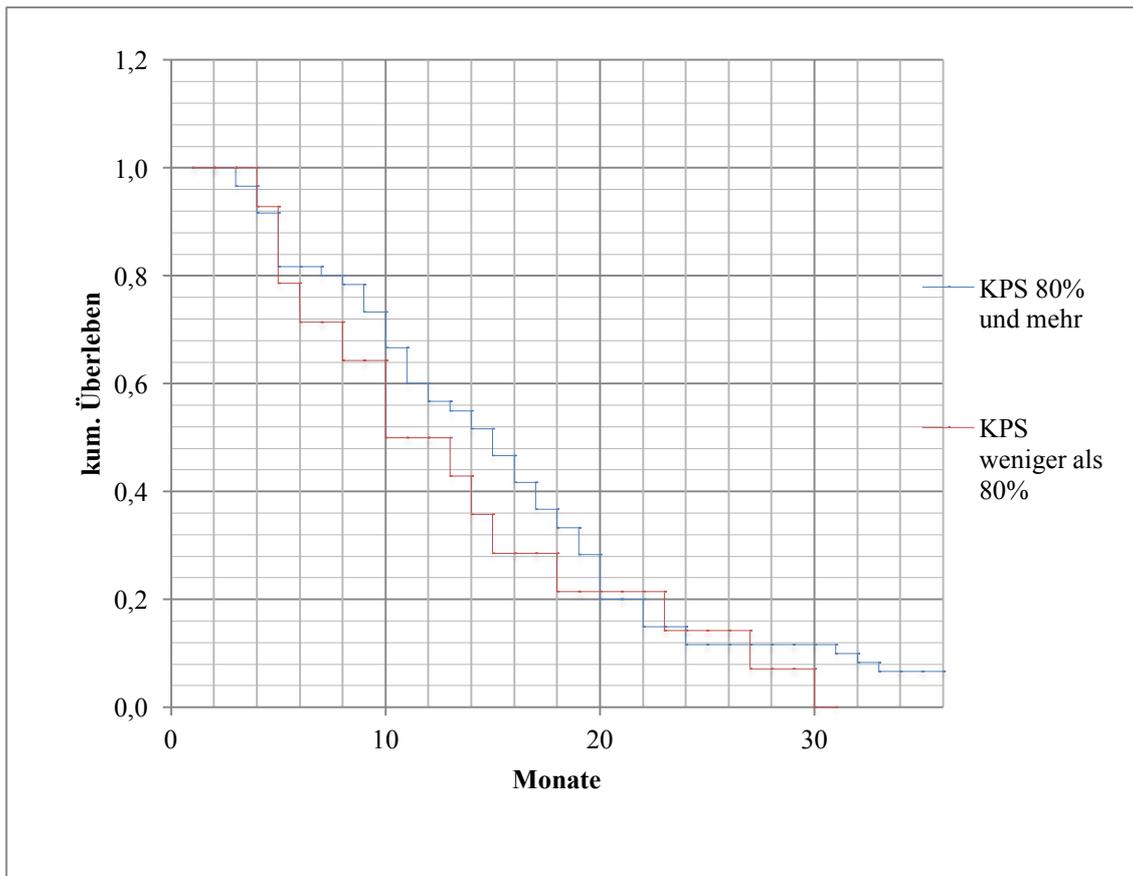


Abbildung 16 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich des prätherapeutischen KPS (P-Wert: 0,275)

3.6.1.5 Überlebensstatistik hinsichtlich vorheriger operativer Therapie

Eine längere Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit makroskopischer Komplettresektion verglichen mit Patienten mit Teilresektion konnte nicht festgestellt werden. Beide Gruppen überlebten im Median 14,9 Monate.

Die biopsierte Patientengruppe überlebte im Median 9,3 Monate. Es zeigten sich kein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Gruppe makroskopischer Komplettresektionen (P-Wert: 0,454).

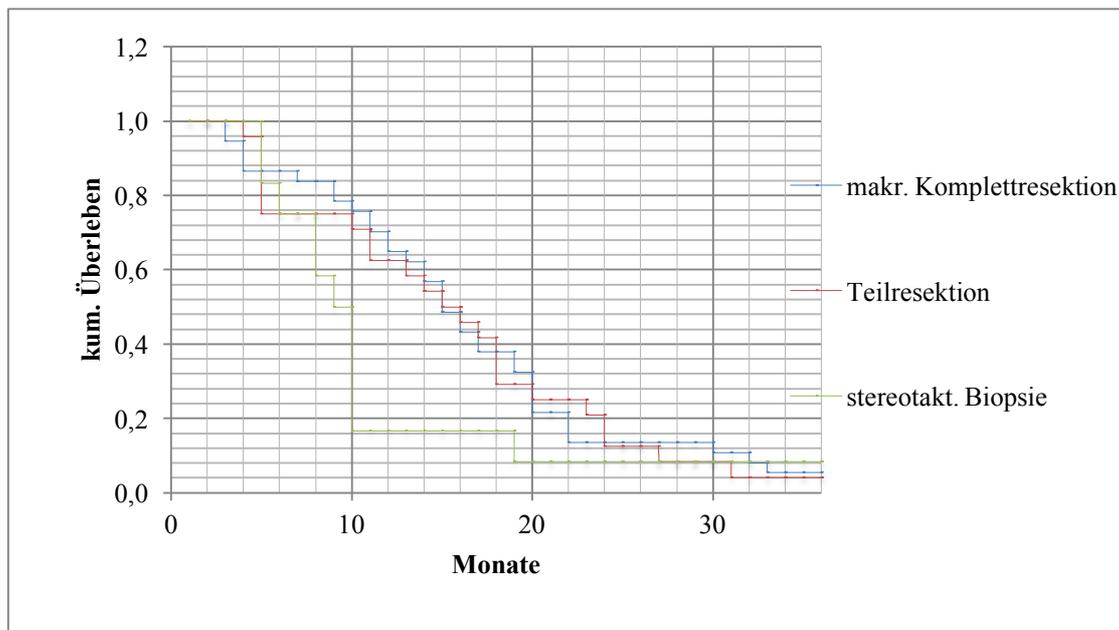


Abbildung 17 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich der Resektion (P-Wert: 0,454)

3.6.1.6 Überlebensstatistik hinsichtlich simultaner Chemotherapie

Die simultane Gabe einer Chemotherapie zeigte signifikante Ergebnisse (P-Wert: 0,038). Abbildung 18 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich Applikation von simultaner Chemotherapie– zeigt die zugehörigen Überlebenskurven.

Die Patienten, denen eine Chemotherapie simultan zur Radiatio appliziert wurde, überlebten im Median 14,8 Monate. Verglichen zu einer medianen Überlebenszeit von 4,5 Monaten in der Patientengruppe, die keine simultane Chemotherapie erhielt, zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

Die 1-Jahres-Überlebensrate der chemotherapierten Patientengruppe lag bei 61 Prozent. Nach zwei Jahren waren noch 16 Prozent am Leben. Im Vergleich lebten noch ca. 23 Prozent der

Patienten ohne begleitende Chemotherapie nach einem Jahr. Nach 2 Jahren lebte noch ein Patient dieser Patientengruppe.

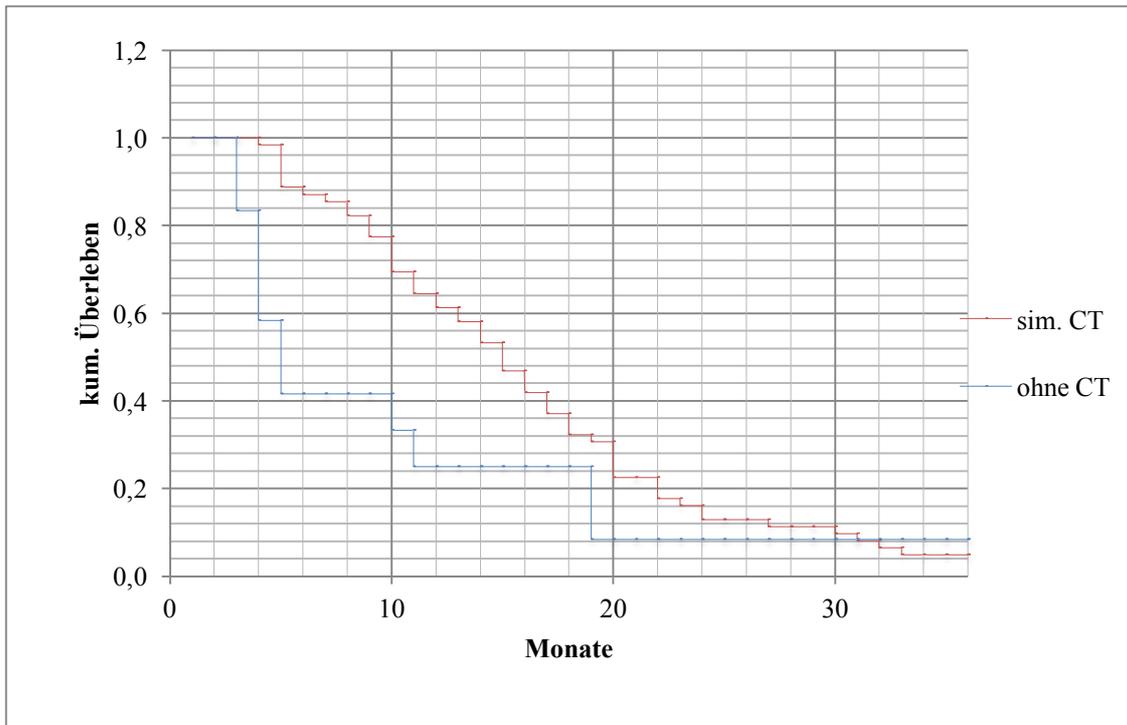


Abbildung 18 – Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich Applikation von simultaner Chemotherapie (P-Wert: 0,038)

3.6.1.7 Überlebensstatistik hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie nach RCT

Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie erhielten, zeigten ebenfalls signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit.

Die Patientengruppe zeigte ein medianes Überleben von 16,2 Monaten. Gegensätzlich zeigten sich bei den Patienten, die anschließend keine adjuvante Chemotherapie erhielten, eine Überlebenszeit von Median 6,7 Monaten (P-Wert: 0,01).

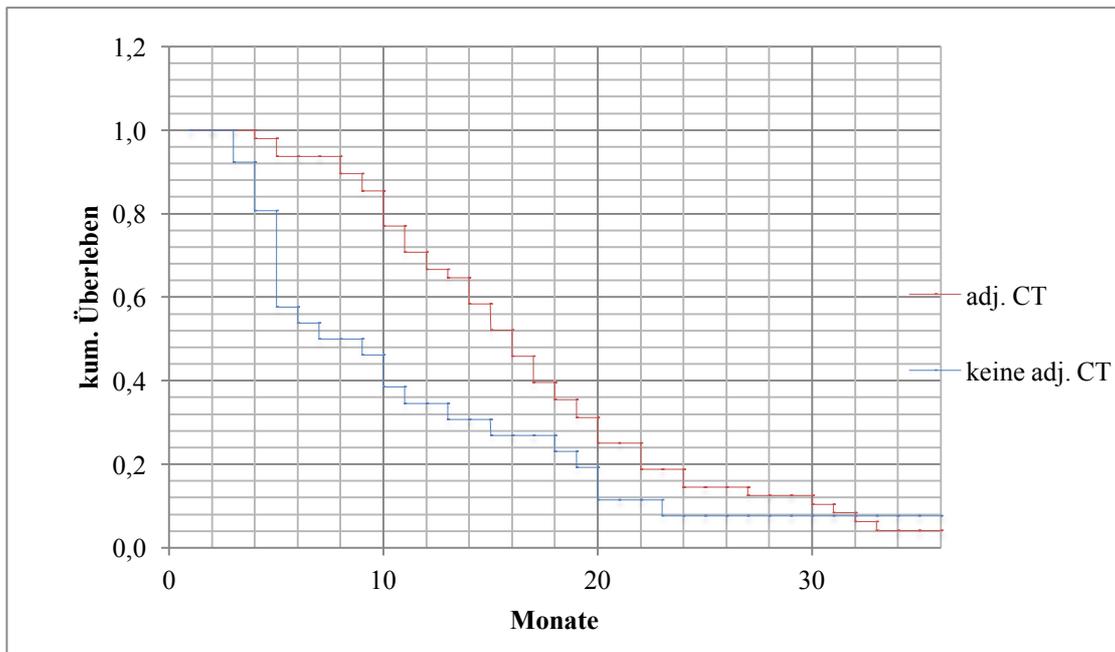


Abbildung 19 - Überlebenszeit in Monaten hinsichtlich der Gabe von adjuvanter Chemotherapie (P-Wert: 0,01)

3.7 Tumorprogressionen

3.7.1 Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben lag nach einem Jahr bei 25 Prozent und nach 2 Jahren bei 9 Prozent.

Tumorprogression zeigte sich mit einer Spanne zwischen 1,4 Monaten und 82,3 Monaten. Der Median betrug 7,5 Monate.

Der Zeitraum zwischen Therapie des Primärtumors und Ausbildung der Progression wird in unten stehender Abbildung 20 – Progressionsfreies Überleben – veranschaulicht.

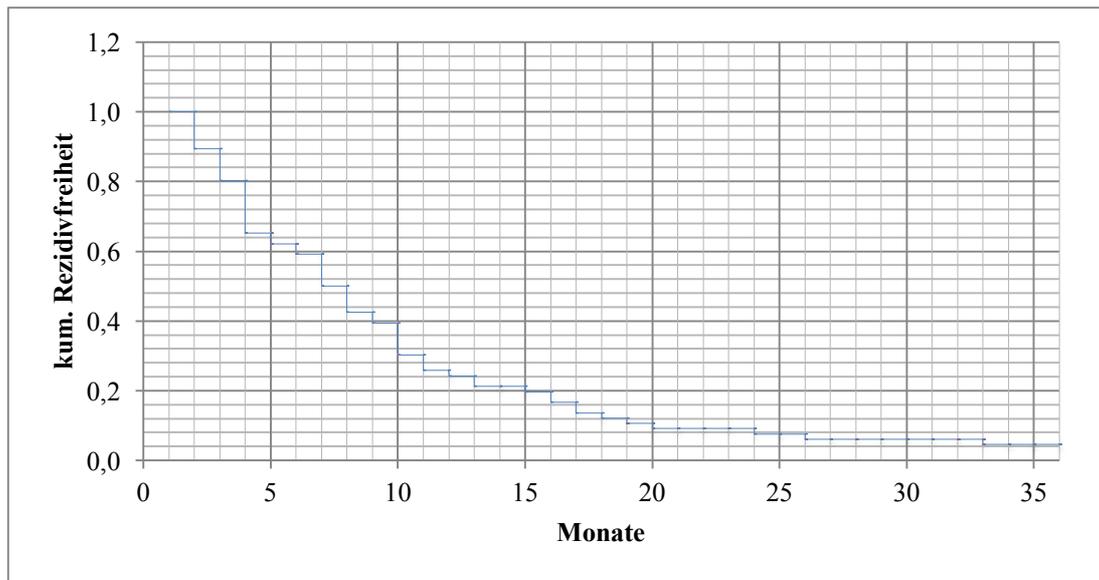


Abbildung 20 – Progressionsfreies Überleben

3.7.2 Überlebensstatistik ab dem Zeitpunkt einer Tumorprogression

Ab dem Zeitpunkt einer Progression zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 25,6 Wochen (5,9 Monaten). Die mittlere Überlebenszeit lag bei 31,5 Wochen (7,3 Monaten) wie in Abbildung 21 - Überlebenszeit in Monaten nach Diagnose eines Tumorprogresses – dargestellt.

Nach einem Jahr lebten noch 18,6 Prozent der Patienten mit einem Tumorprogress.

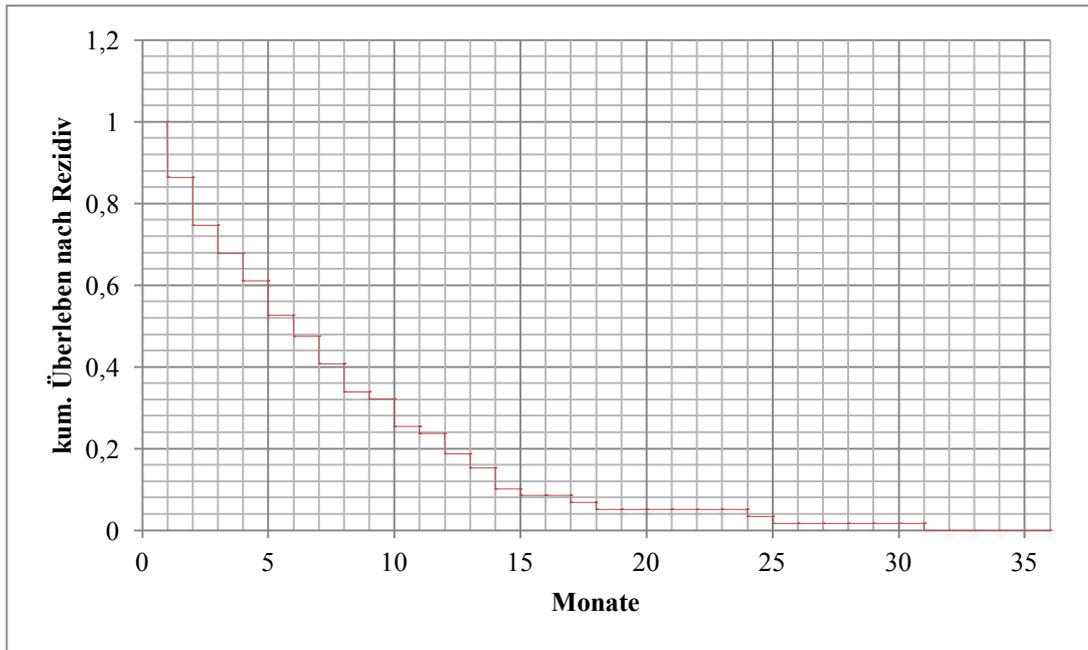


Abbildung 21 - Überlebenszeit in Monaten nach Diagnose eines Tumorprogresses

3.7.3 Progressionsfreiheit im Geschlechtervergleich

Im Geschlechtervergleich traten Tumorprogresses nicht signifikant später bei Männern als bei Frauen auf. (P-Wert = 0,613).

3.7.4 Progressionsfreiheit hinsichtlich des Alters

Zur Auswertung der Progression in Bezug auf das Patientenalter wurden die Patienten in ein Kollektiv jüngerer und ein Kollektiv älterer Patienten aufgeteilt und miteinander verglichen.

In Abbildung 22 wird der Vergleich veranschaulicht. Die mediane Progressionsfreiheit des jüngeren Patientenkollektivs lag bei 8,3 Monaten, die der älteren Patientengruppe im Median bei 4,6 Monaten. Die Ergebnisse erreichten das Signifikanzniveau nicht (P-Wert: 0,052).

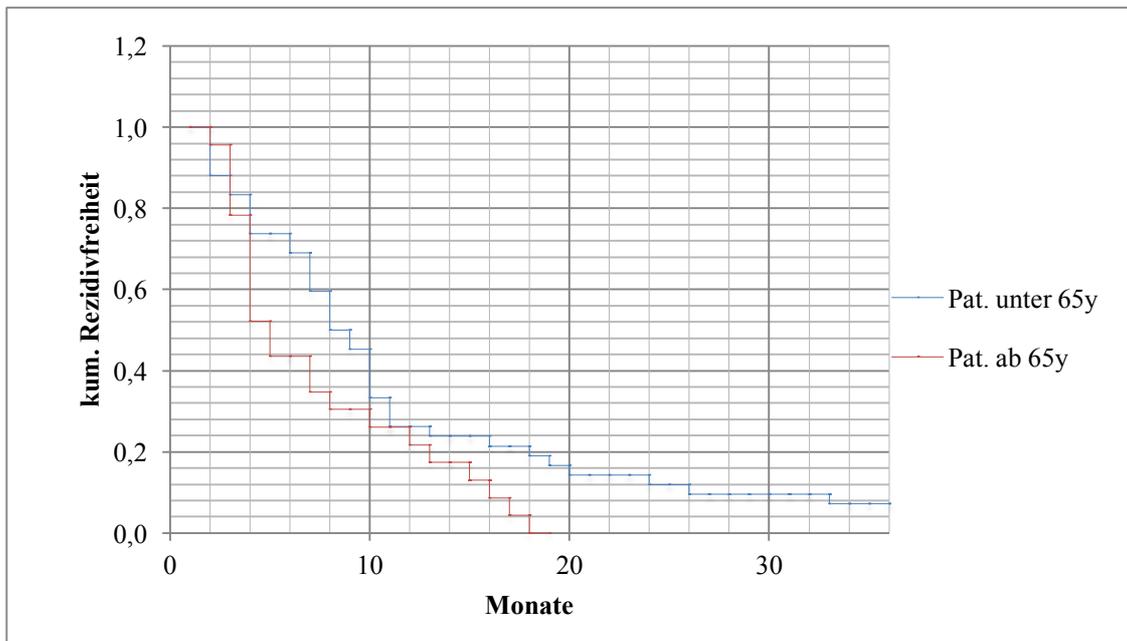


Abbildung 22 - Zeitraum Progressionsfreiheit in Monaten hinsichtlich des Patientenalters (P-Wert: 0,052)

3.7.5 Progressionsfreiheit hinsichtlich vorheriger operativer Therapie

Die medianen Zeiträume bis zur Ausbildung eines Tumorprogresses liegen in diesem Vergleich sehr nahe beieinander. Nach makroskopischer Totalresektion liegt die mediane Zeit bei 7,8 Monaten, nach Teilresektion bei 7,2 Monaten sowie nach Biopsie bei 7,1 Monaten. Signifikanz wurde nicht erreicht (P-Wert = 0,841).

3.7.6 Progressionsfreiheit hinsichtlich simultaner Chemotherapie

Die Patienten, welche simultan zur Radiatio keine Chemotherapie erhielten, wurden hinsichtlich der Progressionsfreiheit mit der Patientengruppe verglichen, bei welcher konkomitant eine Chemotherapie appliziert wurde.

Für die Patientengruppe, denen eine Chemotherapie verabreicht wurde, zeigten sich insgesamt keine längeren Zeiträume ohne Ausbildung einer Tumorprogression, als bei den Patienten, bei denen auf die Gabe einer simultanen Chemotherapie verzichtet wurde.

Die mediane Progressionsfreiheit lag bei den Patienten mit simultaner Chemotherapie bei 7,5 Monaten, während bei der anderen Patientengruppe Progressionen im Median bereits nach 6,7 Monaten auftraten. Eine Signifikanz ergab sich nicht (P-Wert = 0,979).

3.7.7 Progressionsfreiheit hinsichtlich vorheriger adjuvanter Chemotherapie

Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie im Anschluss an die simultane Radiochemotherapie erhielten, zeigten keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Progressionsfreiheit (P-Wert = 0,226).

Bei Patienten, die anschließend eine adjuvante Chemotherapie erhielten, wurde eine mediane Progressionsfreiheit von 7,7 Monaten verzeichnet. Im Vergleich dazu lag das Auftreten von Rezidiven ohne adjuvante Chemotherapie im Median bei 4,3 Monaten.

3.7.8 Progressionsfreiheit hinsichtlich der Tumorklassifikation

Unter Berücksichtigung der Tumorklassifikation zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Progressionsfreiheit (P-Wert = 0,74). Patienten mit einem Tumor Grad III hatten im Median eine Progressionsfreiheit von 10,4 Monaten. Die Patienten mit WHO Grad 4 Tumor waren im Median nach 6,7 Monaten in einer Progression. Eine Veranschaulichung bietet Abbildung 23 - Progressionsfreiheit hinsichtlich Tumorklassifikation.

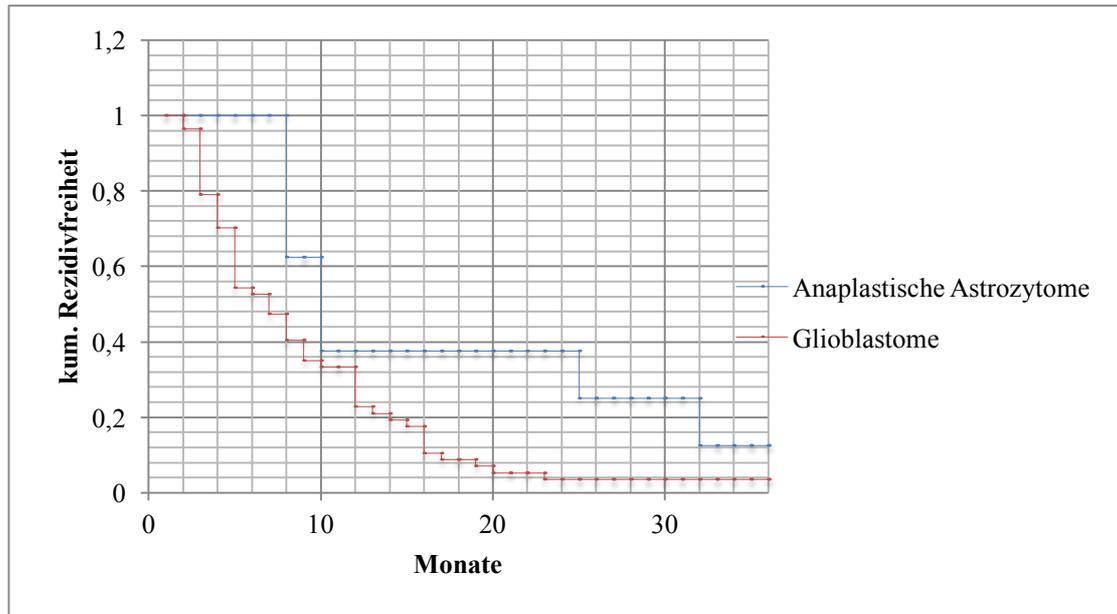


Abbildung 23 - Progressionsfreiheit hinsichtlich Tumorklassifikation (P-Wert: 0,74)

3.8 Rezidivtherapie

Eine Therapie des Rezidivtumors wurde bei insgesamt 35 Patienten durchgeführt.

Tabelle 5 - Rezidivtherapie 1

Rezidivtherapie	Ohne Re-Operation	mit Re-Operation	Gesamt CT
Procarbacin + CCNU	8	5	13
Temozolomid	12	6	18
Gesamt OP		11	

Tabelle 5 zeigt die verschiedenen Therapieregimes der Rezidivtumore. Insgesamt wurde ein Rezidiv bei 33 Patienten mittels Chemotherapie behandelt. Zwei Chemotherapie-Protokolle wurden für das Tumorrezidiv eingesetzt: Zum einen die erneute Behandlung mit Temozolomid, zum anderen ein Schema mit Procarbacin und dem Nitrosoharnstoff CCNU. Bei 11 der 33 Patienten wurde zuvor eine erneute operative Intervention durchgeführt. Bei zwei anderen

wurde zusätzlich bestrahlt. Bei insgesamt 4 Patienten wurde eine Re-Bestrahlung durchgeführt, welche bei einem Patienten bei einer Gesamtdosis von 18 Gy abgebrochen wurde.

3.9 Rezidivlokalisierung

Tabelle 6 – Rezidivlokalisationen – stellt tabellarisch die 30 ausgewerteten Rezidive dar. Im Median waren die 30 Rezidivtumoren 61,49 ccm groß. Dabei lagen die Tumorumfänge zwischen 5,05 ccm und 384,9 ccm. Nur zwei Patienten hatten ein Rezidivtumorumfang von mehr als 200 ccm. Bei neun Patienten war das Volumen zwischen 100 und 200 ccm. Die restlichen 19 Patienten hatten eine Tumorgröße von unter 100 ccm.

Das mediane, initiale Tumorumfang hatte eine Größe von 206,3 ccm und ist im Durchschnitt größer als die Umfänge der Rezidive. Das kleinste aller initialen Glioblastome hatte ein Volumen von 77,3 ccm, das größte Glioblastom zeigte eine Größe von 389,2 ccm.

Verglichen wurden die Überlappungsumfänge der initialen Malignome mit den Rezidivtumoren. Das mediane Überlappungsumfang lag bei 43,15 ccm. Bei einem medianen Umfang der Rezidive von 61,49 ccm zeigten sich 70,2 Prozent des Rezidivtumorumfangs im Median betrachtet im ehemaligen Tumorbett (GTV).

Alle Patienten hatten eine Maximaldosis von annähernd 60 Gy im Areal des Tumorzidivs.

Die kleinste mediane Strahlendosis auf das Tumorzidivareal lag bei 38,7 Gy (Patient 10). Hier zeigte sich das Tumorzidiv gänzlich außerhalb des ehemaligen Zielvolumens.

Im Median lag das Tumorzidiv in einer Strahlendosis von annähernd 59,2 Gy und somit tendenziell bei nahezu allen Rezidivpatienten im ehemaligen Zielvolumen von 60 Gy Gesamtdosis. Bei 27 Patienten lag ein Wachstum vor, wo das Rezidiv-Glioblastom zu mindestens 95 Prozent des Gesamtvolumens im ehemaligen Tumorbett lag, und nur bei 3 der 30 Patienten (Patient 2, 10 und 21), bei denen große Teile des Rezidivs außerhalb des ehemaligen Tumorzieldvolumens lagen.

Die mittlere Dosis wich bei fast allen Patienten unwesentlich von der medianen Dosis ab.

Tabelle 6 – Rezidivlokalisationen

Patient mit Rezidiv	Volumen Rezidiv (ccm)	D50 (Gy)	Min (Gy)	Max (Gy)	Mittlere Dosis (Gy)	PTV initial (ccm)	Überlappungsvolumen Rez. zu Prim.(ccm)
1	19,1	59,2	57,5	62,2	59,3	153,7	19,0
2	79,3	54,6	9,5	59,8	55,0	77,3	43,2
3	122,3	59,3	3,6	65,3	53,5	206,9	77,8
4	209,6	57,8	6,0	63,7	46,2	211,1	105,9
5	197,9	59,6	21,7	63,4	58,9	317,8	177,0
6	193,0	58,7	2,1	64,1	51,7	172,1	105,0
7	24,7	60,0	29,5	62,1	55,8	160,7	16,1
8	8,7	59,2	29,4	61,1	57,6	127,3	5,3
9	45,6	59,0	35,0	62,5	58,5	258,0	42,7
10	169,8	38,7	2,6	63,1	39,1	123,3	37,9
11	34,6	59,0	39,2	61,7	59,0	165,0	30,6
12	179,7	59,6	10,7	64,9	57,1	189,8	135,9
13	33,5	59,7	23,1	62,4	56,9	80,5	25,2
14	42,0	60,4	55,3	61,0	60,4	301,4	41,6
15	384,9	57,2	12,5	59,94	53,4	289,6	216,7
16	180,6	58,8	3,5	63,8	54,3	182,9	114,8
17	8,8	61,2	59,7	62,7	61,2	389,2	8,7
18	18,6	59,6	54,8	63,6	59,6	130,0	18,2
19	179,3	59,9	26,3	63,1	58,8	265,7	154,4
20	66,1	57,9	32,7	59,7	59,9	158,3	58,7
21	163,0	56,2	15,4	60,0	58,2	260,3	141,9
22	47,5	59,1	52,4	60,0	58,9	205,7	47,2
23	27,3	59,1	27,3	60,9	57,7	156,4	20,6
24	73,2	58,1	57,3	59,3	59,1	212,1	0
25	73,8	60,0	46,0	62,1	59,9	219,8	73,2
26	50,1	57,6	45,2	59,8	56,7	219,5	47,0
27	11,4	58,0	56,9	59,9	57,1	312,7	8,8
28	173,8	59,5	11,8	64,4	54,9	239,1	115,6
29	5,1	59,9	57,8	61,7	60,0	353,1	4,9

30	56,9	59,7	24,6	63,3	57,1	152,6	43,1
Patient mit Rezidiv	Volumen Rezidiv (ccm)	D50 (Gy)	Min (Gy)	Max (Gy)	Mittlere Dosis (Gy)	PTV initial (ccm)	Überlappungsvolumen Rez. zu Prim.(ccm)

3.10 Ausbildung eines Rezidivs hinsichtlich initialer Zielvolumina

Wie in der ICRU Stellungnahme empfohlen, wurde bei den Patienten im Rahmen der Therapie des Glioms ein GTV oder alternativ die Resektionshöhle konturiert. Mit einem Sicherheitssaum von 6 mm bis 2 cm wurde ein CTV erstellt und an die anatomischen Gegebenheiten angepasst. Bei Fixierung mittels thermoplastischem 5-Punkt Maskensystem wurde eine Lagerungsunsicherheit von 4 mm angenommen und entsprechend ein PTV generiert.⁸⁷

Gruppirt lag bei 9 Patienten ein CTV-GTV/Resektionshöhle Saum von weniger als 1 cm, bei 8 Patienten ein Saum zwischen 1 und 1,5 cm sowie bei 12 Patienten ein Saum von über 1,5 cm vor.

Vergleicht man die drei oben genannten Fälle (Patient 2, 10, 21) mit den relativ größten Anteilen der Rezidive außerhalb des ehemaligen Zielvolumens, so zeigt sich dass bei Patient 10 mit einem Rezidiv außerhalb des ehemaligen CTV ein Sicherheitssaum von unter einem Zentimeter vorlag. Die Patienten 2 und 21 mit ebenfalls vergleichsweise großen Rezidivvolumina außerhalb des ehemaligen Tumorbetts jedoch wiesen Sicherheitssäume von mehr als 1,5 cm auf.

Unten stehende Abbildung 22 zeigt den Sicherheitssaum von CTV auf GTV/Resektionshöhle anhand eines Diagramms.

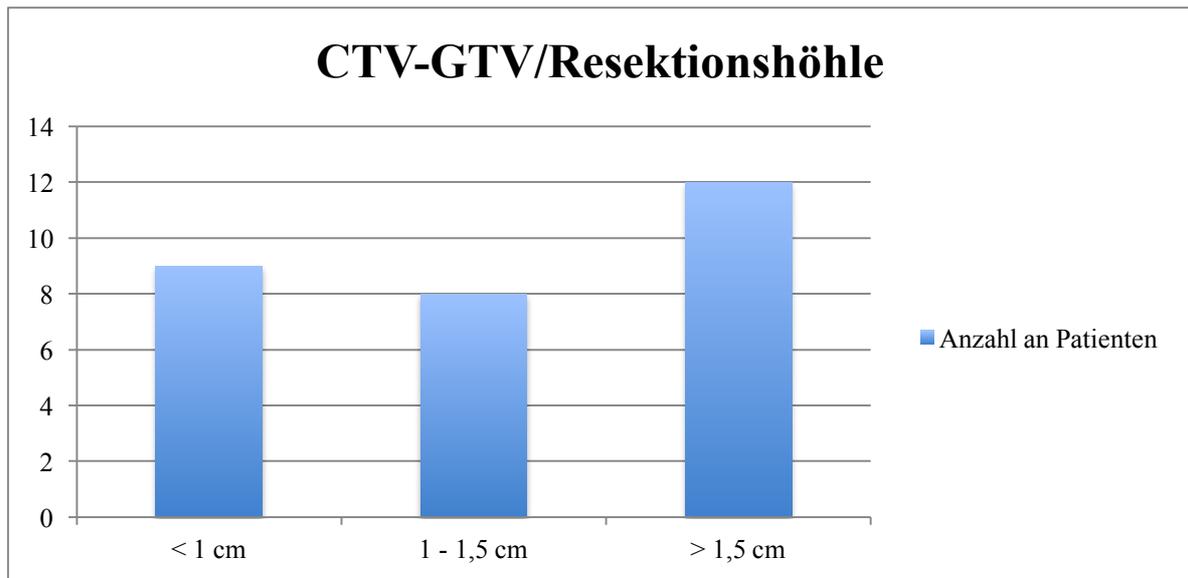


Abbildung 24 – CTV-GTV/Resektionshöhle

4 Diskussion

Die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug im Median 13,7 Monate. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der EORTC und NCIC Studie von 2005, in der mit postoperativ konkomitanter Radiochemotherapie ein medianes Überleben von 14,6 Monaten erzielt werden konnte. Anders als in der EORTC und NCIC Studie erhielten 20 der 94 Patienten unserer Patientengruppe keine simultane Chemotherapie, welches eine niedrigere mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs von 13,7 Monaten erklären könnte.²⁵

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Geschlechterverteilung

Bei vorliegender Patientengruppe lag eine Verteilung von 61 Prozent Männern zu 39 Prozent Frauen vor. Bei Zülch et al liegt eine geschlechtsspezifische Verteilung von 6:4 männlich zu weiblich vor. Mit den Ergebnissen von Zülch et al ist unser Patientenkollektiv hinsichtlich des Geschlechts in etwa übereinstimmend.⁴⁹

Die Geschlechterverteilung ist beim Glioblastom nicht aussagekräftig, da das Risikoprofil ionisierende Strahlen und genetische Prädisposition in Deutschland bei einem jeweiligen Geschlecht nicht überwiegt. Des Weiteren war ein jeweiliges Geschlecht in der Auswertung des Kollektivs hier nicht im Vorteil hinsichtlich längerer Lebenserwartung bzw. Zeit bis zur Ausbildung eines Tumorprogresses.

4.1.2 Patientenalter

Der von Zülch et al beschriebene Altersgipfel zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr zeigt eine Übereinstimmung mit der in dieser Arbeit aufgeführten Patientengruppe, in welcher 56 der insgesamt 94 Patienten in dieser Altersspanne erkrankten.⁴⁹

Prospektive Studien, im Gegensatz zu unserer retrospektiven Auswertung, sind aufgrund von Einschlusskriterien der jeweiligen Studien nicht vergleichbar.⁸⁰

In Studien wie der NOA-08 Studie wurde sich mit therapeutischen Möglichkeiten von älteren Patienten auseinander gesetzt und hat dementsprechend ein Patientenkollektiv mit deutlich höherem Durchschnittsalter.⁵⁵

Die in der hier aufgeführten Statistik einbezogenen Patienten wurden nicht von Beginn an nach Alter selektiert. Es wurden Patienten ab dem 65. Lebensjahr mit Patienten unter 65 Jahren verglichen. Die Überlebenszeit der jüngeren Patientengruppe zeigte sich mit einem Median von 16,2 Monaten signifikant länger, als bei der älteren Gruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 11,0 Monaten. Dies könnte sich dadurch erklären lassen, dass die Gabe von Chemotherapeutika bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr seltener erfolgte und der Allgemeinzustand (KPS u.a.) im höheren Alter vermindert ist.

Das Patientenalter erbrachte hinsichtlich der progressionsfreien Zeiträume keine signifikanten Vorteile, verfehlte das Signifikanzniveau allerdings nur knapp a.e. auf Grund des relativ kleinen Kollektivs (P-Wert = 0,052).

4.2 Tumorcharakteristik

4.2.1 Ätiogenese

Hinsichtlich der Ätiogenese zeigten sich ähnliche Ergebnisse zwischen dem Patientenkollektiv und den Studiendaten von Wiestler et al (1999). Demnach entstehen 5-10 Prozent aller Glioblastome aus primären Tumoren geringeren Grades. Auch in diesem Patientenkollektiv waren 9,6 Prozent aller hochmalignen Gliome aus einer niedrigmaligneren Form genesen. Laut Wiestler et al waren diejenigen Patienten mit malignisierten Gliomen jüngeren Alters. Mit einem Altersdurchschnitt von 55 Jahren lagen die Patienten im hier aufgeführten Kollektiv mit malignisiertem Glioblastom nur 2 Jahre unter dem Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs.⁵³

4.2.2 Malignitätsgrad

Von den insgesamt 94 Patienten hatten 14,9 Prozent ein Anaplastisches Astrozytom. Die restlichen 85,1 Prozent wiesen ein Glioblastom auf. In der EORTC-Studie von 2005 hatten hingegen 92-93 Prozent ein Glioblastom und 3-4 Prozent ein Anaplastisches Astrozytom. Die

restlichen Patienten aus der Studie von 2005 zeigten ergebnisloses Material oder andere pathologische Befunde.²⁵

In der hier aufgeführten Statistik zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die an einem anaplastischen Astrozytom litten gegenüber denen, die ein Glioblastom aufwiesen. Die mediane Überlebenszeit lag bei 17,4 Monaten versus 12,3 Monaten. Da die Gruppe mit anaplastischen Astrozytomen nur aus 14 Patienten besteht und einen kleinen Anteil an der Gesamtgruppe bildet, stellt sich die Frage, ob die Aussagekraft des knapp verfehlten Signifikanzniveaus bei sonst eindeutigen Werten nicht eingeschränkt ist. ($p=0,06$)

Die Progressionsfreiheit imponierte bei Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom mit 10,4 Monaten im Breslow und Tarone-ware Test signifikant länger als bei Patienten mit einem Glioblastom. Bei Grad IV Tumoren lag die mediane Progressionsfreiheit bei 6,7 Monaten. Der Log Rank Test zeigte allerdings keine Signifikanz.

4.2.3 Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Tumorlokalisation stimmen die Ergebnisse teilweise mit vorherigen Studienergebnissen überein. Wüllenweber et al (1992) wertete 1.181 Patienten mit Glioblastomen aus. Die häufigste Lokalisation des Glioblastoms war der Temporallappen mit 34 Prozent, gefolgt vom Frontallappen mit Lokalisation von 31 Prozent aller Raumforderungen. In der von uns untersuchten Kohorte waren die meisten Tumoren mit 40,4 Prozent im Frontallappen lokalisiert. An zweiter Stelle folgte mit 38,3 Prozent der Temporallappen als Manifestationsort. Seltener waren Raumforderungen im Okzipitallappen mit 6,4 Prozent zu finden. In der Studie von Wüllenweber et al waren 19 Prozent der Neubildungen im Okzipitallappen lokalisiert. Im Parietallappen zeigten sich prozentual gesehen ähnliche Ergebnisse mit 12 Prozent bei Wüllenweber et al gegenüber 11,7 Prozent in der hier untersuchten Kohorte. Bei Wüllenweber et al lag eine geringe Tendenz zur rechten Hirnhemisphäre von 53,47 Prozent vor. Mit 62,38 Prozent waren auch in diesem Kollektiv mehr Tumoren in der rechten Hirnhälfte vorzufinden.⁵⁴

4.3 Klinik

Hinsichtlich der klinischen Äußerungen der malignen Gliome stellten sich kleine Abweichungen heraus. In Studien von Chang, Parney, Huang et al waren Kopfschmerzen mit über 50 Prozent und Krampfanfälle mit über 20 Prozent die weitaus häufigsten Symptome. In Studien von Frankel et al und Roth et al zeigten sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sogar Kopfschmerzen bei 73-86 Prozent sowie epileptische Äußerungen bei 26-32 Prozent aller Patienten. In der hier aufgeführten Patientengruppe zeigten sich bei 31 Prozent Cephalgien und bei 33 Prozent Epilepsien. Dennoch waren es die beiden häufigsten Symptome. Weitere Symptome wie Sprach- und Sprechstörungen, motorische Einschränkung, Gedächtnisstörungen, kognitive Defizite oder Persönlichkeitsstörungen waren von der Lokalisation des Tumors abhängig.^{50, 17, 18}

Die prozentualen Abweichungen zur bisherigen Literatur können auf ggf. fehlende Dokumentation in Patientenakten zurückzuführen sein. Tatsache ist, dass Cephalgien und epileptische Äußerungen die beiden am häufigsten festgestellten Erstsymptome eines hochmalignen Glioms, sowohl in alten Studien, als auch in dem ausgewerteten Patientenkollektiv sind.

4.3.1 Karnofsky Performance Status

Der Karnofsky Performance Status wurde vor und nach der konkomitanten Radiochemotherapie erhoben. Der KPS war bei 43,6 Prozent des Patientenkollektivs gleich. Bei 9,6 Prozent wurde eine Verbesserung festgestellt, bei den restlichen 46,8 Prozent wurde eine Verschlechterung des KPS 6 Wochen nach Therapiebeendigung im Vergleich zu Therapiestart verzeichnet. In der Regel ist bei geringer Tumorlast in diesem kurzen Zeitraum keine wesentliche Besserung zu erwarten.

Auf die Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben nahm der prätherapeutische Karnofsky-Index keinen signifikanten Einfluss.

4.4 Therapie

4.4.1 Neurochirurgisch operative Therapie

Hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorresektion zeigten sich folgende Ergebnisse. Patienten, bei denen sich postoperativ kein Kontrastmittelenhancement zeigte hatten ebenso eine mediane Überlebenszeit von 14,9 Monaten, wie Patienten, bei denen der Tumor lediglich teilreseziert wurde. Bei stereotaktisch biopsierten Tumoren zeigte sich im Median eine Überlebenszeit von 9,3 Monaten. Der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit wurde makroskopisch komplett reseziert. Möglich ist, dass dieser Patient Multimorbidität aufwies und nicht an den Folgen des intrakraniellen Wachstums verstarb. Verglichen mit der Multicenterstudie von Stummer et al überlebten Patienten ohne kontrastmittelaufnehmende Tumorrreste im Median 16,7 Monate im Gegensatz zu 11,8 Monaten bei Patienten mit Resttumorgewebe. Das Ergebnis war signifikant. Unklar blieb in dieser Studie jedoch, ob eine Teilresektion gegenüber einer stereotaktischen Biopsie einen Überlebensvorteil erbrachte.⁵¹

Die operative Resektion brachte neben lebensverlängernden Maßnahmen vor allem eine Besserung der klinischen Beschwerden aufgrund Verminderung der Tumorlast mit sich.⁵²

Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Ausmaß der operativen Intervention waren die Ergebnisse nicht signifikant. Bekannt ist, dass durch diffuses Wachstum der entarteten Zellen eine R0-Resektion praktisch unmöglich ist.^{9, 24} Dies könnte die Nahe beieinander liegenden medianen progressionsfreien Zeiträume, 7,8 Monaten nach makroskopischer Totalresektion zu 7,2 Monaten nach Teilresektion und 7,1 Monaten nach Biopsie, erklären. Die längste Progressionsfreiheit mit 82,3 Monaten wurde nach makroskopischer Komplettresektion erzielt. Der kürzeste Zeitraum wurde mit 1,4 Monaten notiert und wurde ebenfalls makroskopisch komplett reseziert.

Betrachtet man unsere Patientengruppe in Zusammenschau der verschiedenen Resektionsausmaße ist eine Komplettresektion klinisch sowie prognostisch die für den Patienten beste Therapieoption und die partielle Resektion eine besser Therapieoption als die stereotaktische Biopsie. Der Grund wird hierfür ist, dass die Tumorlast möglichst minimalisiert wird.

4.4.2 Radiotherapie

Bei allen anaplastischen Astrozytomen und Glioblastompatienten ist eine Radiatio im Anschluss an die Operation obligat, gerade da die erhöhte Migrationsfähigkeit von Gliomzellen eine R0-Resektion praktisch unmöglich machen und immer von Resttumorgewebe ausgegangen werden muss. Die Indikation sowie Durchführung der RT richtete sich nach der feingeweblichen Sicherung eines malignen Astrozytoms und nach prognostischen Werten wie Patientenalter, KPS sowie Radikalität der vorgeschalteten Operation. Bei Patienten mit eingeschränkten Bedingungen wie KPS < 70 und/oder älteren Patienten über 70 Jahren war eine Hypofraktionierung mit 5x 3Gy Radiatio durchführbar.^{9, 24}

Die Überlebenszeit der hier bestrahlten Patienten lag, da jeder Patient der hier vorliegenden Gruppe bestrahlt wurde, genau wie das Überleben der Gesamtgruppe im Median bei 13,7 Monaten.

Die Bestrahlung unserer Patientengruppe wurde insgesamt gut toleriert und war gut durchführbar. Die Toxizität der Radiatio war insgesamt sehr gering. Schwerwiegende Nebenwirkungen (> CTC 3°) traten nur bei drei Patienten aus dem Kollektiv auf. Bei zwei Patienten kam es zu einer ausgeprägten Stomatitis mit Soorsuperinfektion, vermutlich verstärkt durch Begleitmedikation wie bspw. Steroiden. Eine vollständige Durchführung der Bestrahlung konnte dennoch erfolgen.

In einer älteren Studie von Walker et al (1979), welche die Ergebnisse von drei Studien der Brain Tumor Study Group zusammenfasste, konnte gezeigt werden, dass bei 270 Patienten eine postoperative Bestrahlung von 60 Gy über 30 Tage an fünf Tagen der Woche die mediane Überlebenszeit von 18 Wochen ohne Radiotherapie auf 42 Wochen mit Radiotherapie verlängern konnte. Weitere Patienten wurden mit 50 Gray und 55 Gray Gesamtdosis bestrahlt. Hier zeigten sich Überlebenszeiten von 28 Wochen und 36 Wochen. Alle Patienten wurden zuvor operiert und waren hinsichtlich Patientenalter, Histologie und Karnofsky-Index vergleichbar. Der initiale KPS war etwas besser als in unserer Patientengruppe. Im Vergleich zu unserem gesamten Patientenkollektiv zeigte sich ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben. Eine begleitende Chemotherapie mittels Temozolomid war zum damaligen Zeitpunkt jedoch noch nicht verfügbar. Verglichen mit unserer Patientengruppe, die lediglich eine Radiatio ohne simultane Chemotherapie erhielt, war das mediane Überleben mit ca. 20 Wochen bedeutend kürzer. Ein entsprechend schlechter KPS, hohes Alter sowie andere Kontraindikationen für eine

begleitende Chemotherapie können das kürzere Überleben in unserer Patientengruppe erklären.
79

Laperierre et al (2002) konnte ebenfalls einen Überlebenszeitgewinn von fast 6 Monaten durch postoperative Radiatio mit Gesamtdosen zwischen 54 und 60 Gy bei 30 Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy aufzeigen. Eine Eskalation der Dosis über insgesamt 60 Gy zeigte keinen Zugewinn der Überlebenszeit. Hier bleibt die Frage, ob eine höhere Dosierung einen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bringt.⁷²

In der Studie von Stupp et al wurde eine mediane Überlebenszeit von 12,1 Monaten bei alleiniger postoperativer Strahlentherapie aufgezeigt. Das im Vergleich zur hier aufgeführten, lediglich bestrahlten Patientengruppe kürzere Überleben von 4,5 Monaten könnte ebenfalls dadurch erklärt werden, dass in der prospektiven Studie strengere und anders gewichtete Einschlusskriterien galten als bei unserem retrospektiv ausgewerteten Patientenkollektiv. Des Weiteren besteht die Gruppe der alleinig bestrahlten Patienten bei uns nur aus 20 Personen, was die Aussagekraft der Auswertung weiter einschränkt.²⁵

Die NOA-08 Studie berücksichtigte ein Patientengut höheren Alters. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten über 65 Jahren, die eine alleinige Radiotherapie erhielten, keine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit hatten als Patienten, welche eine alleinige Chemotherapie nach „Stupp-Schema“ erhielten. Unter weiterer Differenzierung zeigten sich jedoch Überlebensvorteile hinsichtlich des MGMT-Promotor Status, der sich durch die NOA-08 Studie vor allem hinsichtlich der Therapieentscheidung bei älteren Patienten als hilfreicher Marker herausstellte.⁵⁵

Unser alleinig bestrahltes Patientenkollektiv wies ein nur 8 Monate kürzeres progressionsfreies Intervall auf als die Gruppe mit konkomitanter Radiochemotherapie. Die Ergebnisse waren allerdings bei weitem nicht signifikant.

4.4.3 Simultane Chemotherapie

Eine begleitende Chemotherapie erbrachte in der hier untersuchten Patientengruppe eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im Vergleich lag die Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten ohne simultane CT bei einem Median von 4,5 Monaten, während dessen der Median bei Patienten mit simultaner CT 14,8 Monate betrug. Obwohl bei ca. 30% der nicht chemotherapierten Patienten ein mit besserer Prognose einhergehendes

Astrozytom Grad III vorlag war die Überlebenszeit mit simultaner Chemotherapie dennoch signifikant länger. Patienten mit insgesamt schlechtem Allgemeinzustand und Patienten höheren Alters erhielten ebenfalls keine Chemotherapie, was die Differenz des Gesamtüberlebens von 14,8 Monaten zu 4,5 Monaten gut erklären könnte.

Auch bei Stupp et al konnte eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit aufgezeigt werden. Die Patientengruppe ohne konkomitante Chemotherapie überlebte im Median 12,1 Monate, während die Gruppe mit Gabe von Temozolomid im Median 14,6 Monate, und somit 2,5 Monate länger lebte. Aussagekräftiger waren die 2 Jahres Überlebensraten dieser Studie. 26,5 Prozent aller Patienten mit konkomitanter Therapie lebten noch nach 2 Jahren, während aus der anderen Patientengruppe nur noch 10,4 Prozent lebten. Die Studie von Stupp et al berücksichtigte jedoch nur Patienten mit einem Glioblastom. Nach unserer hier durchgeführten Chemotherapie lebten nach 24 Monaten nur noch 10 Prozent nach Gabe einer simultanen CT.

25

Laut Hegi et al. (2005) zeigten Patienten, bei denen eine MGMT-Promotor Methylierung nachgewiesen werden konnte, ein besseres Ansprechen auf Temozolomid. In dieser Patientengruppe zeigten sich 2 Jahres-Überlebensraten von 46 Prozent.⁷³

Auf den progressionsfreien Zeitraum nahm die simultane Chemotherapie in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss.

4.4.4 Adjuvante Chemotherapie

Hinsichtlich der anschließenden adjuvanten Chemotherapie konnte schon in der RTOG 0525 Studie von Gilbert et al. die Überlebenszeit und das progressionsfreie Intervall unter Gabe einer adjuvanten CT mit Temozolomid aufgezeigt werden. Je nach MGMT Promotor Status wurde von einem medianen Überleben von 14,9-16,6 Monaten berichtet. Dies stimmt mit dem hier aufgeführten Ergebnis überein, in dem das mediane Überleben nach Applikation einer adjuvanten CT bei 16,2 Monaten lag. Die progressionsfreie Zeit lag bei Gilbert et al. je nach MGMT Promotor Methylierung bei 5,5-6,7 Monaten versus einer Progressionsfreiheit von 7,7 Monaten in unserer Patientengruppe.⁷⁶

4.4.5 Rezidive

Patienten mit einem Rezidiv überlebten im Median 5,9 Monate (ca. 26 Wochen). Nach einem Jahr lebten noch 18,6 Prozent.

Bei 33 Patienten wurde in der Zweitlinie medikamentös (zytostatische Chemotherapie) behandelt. Bei 11 der 33 Patienten wurde zuvor eine Re-OP durchgeführt. Zwei weitere Patienten wurden simultan bzw. sequenziell re-bestrahlt.

4 Patienten erhielten eine Re-Bestrahlung ohne simultane oder sequenzielle Chemotherapie.

Eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit der Rezidivtherapien ist an unserem Kollektiv stark eingeschränkt. Gründe hierfür sind zum einen das kleine Rezidiv-Kollektiv und zum anderen die unterschiedlichen klinischen Situationen, welche den Einsatz verschiedener Therapien bedingten bzw. ermöglichten. So waren manche Rezidive operabel, andere wiederum nicht. Bei einigen Rezidiven bestand die Möglichkeit zur erneuten Bestrahlung. Des Weiteren zeigten sich durch die insgesamt schlechte Prognose nur kleine Überlebensunterschiede, was die Vergleichbarkeit weiterhin einschränkt.

4.4.6 Rezidivlokalisierung

29 der 30 Rezidive überschritten sich mit dem CTV der Bestrahlung des Primärtumors. Das sind 97 Prozent der Fälle in denen man von einem Lokalrezidiv sprechen kann, zumal bei allen diesen Fällen mehr als 60% der Rezidivmasse innerhalb des ehemaligen CTV lagen. Das mediane Überlappungsvolumen des Rezidivs im Vergleich zum initialen Tumorbett (GTV) lag bei 21 Prozent.

Der Sicherheitssaum im Sinne der Differenz CTV-GTV/Resektionshöle lag bei unserem Patientenkollektiv zwischen 0,6 und 2 cm, wobei 2/3 der Patienten einen Sicherheitssaum größer 1 cm aufwiesen.

Das einzige Rezidiv, das komplett außerhalb des ehemaligen Zielvolumens lag, wies einen strahlentherapeutischen Sicherheitssaum von weniger als 1 cm auf. Die übrigen 29 Rezidive – entsprechend 97 Prozent - befanden sich alle innerhalb des ehemaligen CTV. Jedes der 29 das CTV erreichenden Rezidive (97 Prozent) lag mit über 60 Prozent seines Volumens im

ehemaligen CTV. 90 Prozent der Rezidive lagen mit über 95 Prozent ihres Volumens im ehemaligen CTV.

Ob die untersuchten Rezidive aus Tumorzellen innerhalb des ehemaligen CTV entstanden sind lässt sich weder beweisen noch widerlegen. Die zum größten Teil innerhalb des ehemaligen Zielvolumens lokalisierten Rezidivtumoren lassen dies vermuten, wodurch sich die Frage stellt ob die Behandlung mit einer höheren Strahlendosis und die Verkleinerung des Sicherheitssaums zu einer Verringerung der Ausbildung eines Rezidivs führt. Bei Nakagawa et al (1998) konnte gezeigt werden, dass bei einer Gesamtstrahlendosis von 90 Gy eine Reduktion der Lokalrezidive von 84,2 Prozent auf 30,8 Prozent erzielt werden konnte. Zu bedenken ist allerdings die erhöhte Rate von Nebenwirkungen. Bei Nakagawa et al entwickelten 2 von 17 Patienten unter einer Gesamtdosis von 90 Gray radiogen bedingte Hirnnekrosen, ein Patient starb unter der Therapie an Toxizitäten.⁷⁹

Es gibt weitere Auswertungen wie beispielsweise von Choucair et al (1986), wo sich Rezidive in über 90 Prozent in 2-3 cm Nähe zum initialen Tumor befanden. Bei Hochberg und Pruitt (1980) waren 90 Prozent aller Rezidivtumoren, bei Wallner et al (1989) 87 Prozent der Rezidive innerhalb eines Abstands von 2 cm Nähe, entsprechend unseres maximalen Sicherheitssaums, zum initial diagnostizierten und therapierten Tumors. In allen zuletzt genannten Arbeiten wurde dreidimensional und noch nicht mittels IMRT behandelt.^{35, 36, 37}

5 Zusammenfassung

Hochmaligne Gliome sind seltene Tumorerkrankungen, welche jedoch schlechte Lebenserwartungen mit sich bringen. Eine maximale Tumorzelleradikation ist aufgrund von diffusem, mikroskopischem Zellwachstum so gut wie unmöglich. Daher kommt es fast immer zu einem Rezidiv. Studien zu Rezidivlokalisationen gibt es nicht viele, so dass diesem Aspekt in der hier vorgestellten Arbeit ein besonderer Stellenwert zugeteilt wurde.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 94 Patienten mit einem Astrozytom höheren Malignitätsgrades, welche sich von August 2004 bis August 2012 in der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Regensburg in Behandlung befanden und fortführend eine Nachsorgeuntersuchung erhielten, ausgewertet. Von allen 94 Patienten waren 57 männlichen und 37 weiblichen Geschlechts zwischen dem 25. und dem 82. Lebensjahr (Median 57,0 Jahre). 14 Patienten unterlagen einem anaplastischen Astrozytom und 80 Patienten einem Glioblastom. Alle 94 Patienten unterzogen sich einer primären Radiotherapie. Bei 74 Patienten wurde simultan eine Chemotherapie zur Radiatio appliziert. Makroskopisch komplettreseziert wurden 48 Patienten, teilreseziert wurden 31 Patienten und stereotaktisch biopsiert 15 Patienten des Gesamtkollektivs. Das mediane Überleben der Patientengruppe lag bei 13,7 Monaten. Der mediane Zeitraum des Follow-Up lag bei 16,7 Monaten.

Die Durchführbarkeit der Bestrahlung war gut und weitestgehend komplikationslos. Schwerwiegende Nebenwirkungen ($> \text{CTC } 3^\circ$) traten nur bei drei Patienten aus dem Kollektiv auf. Bei dem einen im Rahmen einer medikamenteninduzierten Thrombopenie mit einem Thrombozytennadir von 45 T/nl, bei den anderen beiden Patienten kam es zu einer ausgeprägten Stomatitis mit Soorsuperinfektion. Eine vollständige Durchführung der Bestrahlung konnte dennoch erfolgen.

Bei einer medianen Überlebenszeit von 13,7 Monaten lebten nach einem Jahr noch 55 Prozent aller Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 14 Prozent. Signifikant lebensverlängernd zeigte sich die Gabe einer simultanen Chemotherapie, einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie sowie ein Patientenalter unter 65 Lebensjahren. Ob das Tumorstadium nicht auch ein Parameter für signifikant höhere Lebenserwartung ist, konnte aufgrund der geringen Fallzahl an anaplastischen Astrozytomen hier nicht mit Signifikanz nachgewiesen werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs betrug 7,5 Monate. Nach einem Jahr unterlagen 75 Prozent aller Patienten, nach 2 Jahren 91 Prozent einer Tumorprogression. Signifikant längere Progressionsfreiheit hatten nur Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom gegenüber Patienten mit einem Glioblastom. Die mediane Überlebenszeit ab Zeitpunkt des Progresses betrug 5,9 Monate. Nach einem Jahr lebten nur noch 18,4 Prozent dieser Patienten. Aufgrund des kleinen Rezidiv-Kollektivs, der unterschiedlichen klinischen Situationen, welche den Einsatz verschiedener Therapien bedingten sowie der insgesamt geringen Überlebensunterschiede der Rezidiv-Patienten ist eine Aussage über die Effektivität der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten stark eingeschränkt.

Von den ausgewerteten Rezidiven lag, trotz adäquat durchgeführter Radiotherapie von 60 Gy Gesamtstrahlendosis, bei 97 Prozent ein Lokalrezidiv vor von denen mindestens 60 Prozent der Rezidiv-Tumormasse im CTV des Primärtumors lag. Bei 90 Prozent lag das Rezidiv mindestens zu 95 Prozent im Bestrahlungszielvolumen des vorherigen Tumors. Der Sicherheitssaum lag bei allen Patienten zwischen 0,6 und 2 cm, wovon 2/3 einen Sicherheitssaum von über einem Zentimeter aufwiesen. Das einzige Rezidiv, welches außerhalb des ehemaligen Zielvolumens lag, wies einen strahlentherapeutischen Sicherheitssaum von weniger als 1 cm auf.

6 Quellenverzeichnis

1. Karl F. Masuhr, Florian Masuhr, Marianne Neumann: *Duale Reihe Neurologie – 7. Überarbeitete und erweiterte Auflage*, 2013, Georg Thieme Verlag. Kapitel: *Neuroepitheliale Tumoren*. ISBN 978-3-13-135947-6
2. Martin Trepel: *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*, 7. Auflage 2017, Urban & Fischer (Elsevier) ISBN 978-3-437-41288-2
3. *Digital Neuroanatomy – Georg R. Leichnetz; Department of Anatomy and Neurobiology School of Medicine, Virginia Commonwealth University; 2006*
4. Von Deimling A, Foster R, Krone W. Neurofibromatosis type 1. In: Kleihues P, Cavenee WK. *World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Nervous System. Pathology and Genetics*. Lyon: IARC; 2000 a:216- 18
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
6. „WHO-Klassifikation von Gliomen 2016“, 15. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), Linz, 22.3.18
7. Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al: *Strahlentherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; Kapitel 11 & 14
8. Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al: *Strahlentherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; Kapitel 16
9. Preusser M., et al: *Current concepts and management of glioblastoma 2011*, *Ann Neurol*. 2011 Jul;70(1):9-21
10. Jänisch W (1988). *Pathologie der Geschwülste des Nervensystems. Neuropathologie. Tumoren des Nervensystems*. W Jänisch, D Schreiber, H Güthert. München, Urban & Fischer: 336-343.
11. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 37; 1995: 67-73.
12. Ohgaki H, Kleihues P. *Epidemiology and etiology of gliomas*. *Acta Neuropathol (Berl)* 109 (1); 2005a: 93-108
13. Zülch KJ. *Brain tumors*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1986 ;und Russel DS, Rubinstein LJ. *Pathology of tumors of the nervous system (5th ed.)* Baltimore: Williams Wilkins; 1989a

14. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al. Improving diagnostic accuracy and intraobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*. 1997; 79: 1381-93
15. Walter AW, Hancock ML, Pui CH. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 16; 1998: 3761-3767.
16. Roth und Elvidge s.u. und Jelsma R, Bucy PC. The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. *J Neurosurg* 27; 1967: 388.
17. Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme. Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment. *J Neurosurg* 15; 1958: 489.
18. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme. A clinical survey. *J Neurosurg* 17; 1959: 236.
19. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L. Significance of hemorrhage into brain tumors: Clinicopathological study. *J Neurosurg* 67; 1987: 852.
20. Bragg DG, Osborn AG. CNS imaging of neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21; 1991: 841.
21. Byrne TN. Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 21; 1994: 161
22. Jaeckle KA. Neuroimaging for central nervous system tumors. *Semin Oncol* 18; 1991: 150.
23. Jolesz FA, Schwartz RB, Gutmann CRG (1993). Diagnostic imaging of gliomas. Astrocytomas: Diagnosis and treatment. PM Black, W Schoene, LA Lampson. Boston, Blackwell Scientific.
24. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, Szelényi A, Rapp M, Sabel M. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Nov; 154(11):1981-6.
25. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996
26. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466
27. Beier, Christoph P. und Schmid, Christina und Gorlia, Thierry und Kleinletzenberger, Christine und Beier, Dagmar und Grauer, Oliver und Steinbrecher, Andreas und Hirschmann, Birgit und Brawanski, Alexander und Dietmaier, Christopher und Jauch-Worley, Tanja und Kölbl, Oliver und Pietsch, Torsten und Proescholdt, Martin A. und Rümmele, Petra und Muigg, Armin und Stockhammer, Günther und Hegi, Monika und Bogdahn, Ulrich und Hau, Peter. RNOP-09: pegylated liposomal doxorubicine and prolonged temozolomide in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma--a phase II study *BMC Cancer*. 2009; 9: 308
28. Fachinformation TEMODAL® - MSD Sharp & Dohme GmbH, Januar 2014

29. Gerson SL. *MGMT: Its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. Nat. Rev. Cancer.* 2004;4:296–307.
30. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. *Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. N. Engl. J. Med.* 2000;343:1350–1354
31. Song, Y., et al. (2013)., „Evolutionary etiology of high-grade astrocytomas.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(44): 17933-17938.
32. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, 1949:196.*
33. Barker FG II, Chang SM, Gutin PH, et al: *Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery* 42:709–720, 1998
34. Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, Fike JR, Israel MA, Kun LE, Levin VA, Marton LJ, Packer RJ, Pegg AE, Rosenblum ML, Suit HD, Walker MD, Wikstrand CJ, Wilson CB, Wong AJ, Yung WKA. *Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. J Neurooncol* 16 (3); 1993: 243-272.
35. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH. *Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. J Neurosurg* 22; 1986: 465.
36. Hochberg FH, Pruitt A. *Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology* 30; 1980: 907.
37. Wallner KE, Galicich JH, Krol G. *Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16; 1989: 1405.
38. Lewis C. Hou, M.D.; Anand Veeravagu, B.S.; Andrew R. Hsu, B.S.; Victor C. K. Tse, M.D., Ph.D, *Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Review of Natural History and Management Options. Neurosurg Focus.* © 2006 American Association of Neurological Surgeons 2006;20(4):E5
39. Thilmann C, Oelfke U, Huber P et al. *Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung- neue Perspektiven für die Tumortherapie, Dt. Ärzteblatt* 2006; 103 (48): 3268-3273
40. <http://radioonkologie.charite.de/strahlentherapie/schwerpunkte/hirntumoren> (22.11.2016)
41. Thilmann C, Oelfke U, Huber P et al: *Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung- neue Perspektiven für die Tumortherapie. Dtsch Ärztebl* 2006; 103 (48): 3268- 3273
42. Bijl H, van Luijk P, Coppes R et al. *Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogenous dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 274-281
43. Walker et al., *an analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas; 1979 Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979 Oct;5(10):1725-31

44. MRC Brain Tumor Working Party (1991) A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 64:769-774
45. Gonzales et al., accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme; a dose searching prospective study; *Radiotherapy & Oncology* August 1994 Volume 32, Issue 2, Pages 98–105
46. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology* 2008;9:453–461
47. Wit de MCY et al. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;64;535–537
48. Taal W et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide *Cancer* 113: 2008, 405–410
49. Zülch KJ: *Brain Tumors. Their biology and pathology.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1986, 3rd Edition
50. Chang SM, Parney IF, Huang W et al (2005) Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 293:557–564
51. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 392–401
52. Chang SM, Parney IF, McDermott M et al (2003) Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 98:1175–1181
53. Wiestler OD, Schmidt MC, von Deimling A, Reifenberger G, Deckert-Schluter M, Radner H, Pietsch T, Louis DN. New developments and controversies in the neuropathology of malignant gliomas Molecular pathways in the formation of gliomas. *Front Radiat Ther Oncol* 33 (3); 1999: 123-138.
54. Wüllenweber R, Wassmann H.
Raumfordernde Prozesse der Großhirnhemisphären In: Hopf HCh, Poeck K, Schliack H, Hrsg. Neurologie in Praxis und Klinik. 2.Auflage. Stuttgart Thieme, 1992:7.14-7.23.
55. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial.; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. *Lancet Oncol.* 2012;13: 707 – 715

56. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978 Sep. 49(3):333-43.
57. Deutsche Gesellschaft für Neurologie – S2k Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Gliome, Prof. Dr. Michael Weller, Zürich, www.dgn.org seit: 23. Dezember 2014
58. Senft C, Bink A, Franz K et al. (2011). Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 12: 997-1003
59. Kubben et al. (2011). Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *The Lancet Oncology* 12: 1062-70
60. Stummer et al. (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.
61. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:1473–1479.
62. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:2715–2722.
63. Wick et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.
64. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:2707–2714
65. Cairncross et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. 2013 Jan 20;31(3):337-43.
66. van den Bent et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. 2013 Jan 20;31(3):344-50.

67. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas.* *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):765-73.
68. Hartmann C, Meyer J, Bals J, Capper D, Mueller W, Christians A, Felsberg J, Wolter M, Mawrin C, Wick W, Weller M, Herold-Mende C, Unterberg A, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G, von Deimling A. *Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas.* *Acta Neuropathologica Acta Neuropathol.* 2009 Oct;118(4):469-74.
69. Studienzentrale, Zentrum Neurologie und Neurochirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt (21.11.2016)
70. Bundesamt für Strahlenschutz: www.bfs.de (22.11.2016)
71. Brada et al. *Temozolomid versus Procarbazin, lomustine and vincristine in recurrent high-grade glioma.* *J Clin Oncol* 2010; 28:4601-4608
72. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. *Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review.* *Radiother Oncol.* 2002 Sep;64(3):259-73.
73. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. *MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma.* *N Engl J Med* 2005;352:997–1003
74. Malmström A et al. *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):916-926. Epub 2012 Aug 8
75. Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. *Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing in malignant glioma patients in clinical practice.* *Neuro-Oncology* 2012a;14:iv100–iv108.
76. M. R. Gilbert, M. Wang, K. D. Aldape, R. Stupp, M. Hegi, K. A. Jaeckle, T. S. Armstrong, J. S. Wefel, M. Won, D. T. Blumenthal, A. Mahajan, C. J. Schultz, S. C. Erridge, P. D. Brown, A. Chakravarti, W. J. Curran and M. P. Mehta. *RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM).* *Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 2006*
77. Walker-MD, Strike-TA, Sheline-GE (1979): *An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas.* *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 5(10): 1725-31.
78. Liang-BC, Thornton-AF Jr, Sandler-HM, Greenberg-HS (1991): *Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy.* *J Neurosurg* 75(4): 559-63.

79. Nakagawa-K, Aoki-Y, Fujimaki-T, Tago-M, Terahara-A, Karasawa-K, Sakata-K, Sasaki-Y, Matsutani-M, Akanuma-A (1998): High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(5): 1141-9.
80. Brada-M, Yung-WK (2000): Clinical trial end points in malignant glioma: need for effective trial design strategy. *Seminars in Oncology* 27(3 Suppl 6 (Jun)): 11-19.
81. Herholz, K., et al., Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg*, 1993. 79(6): p. 853-8.
82. Alavi, A., et al., Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. *Semin Nucl Med*, 1986. 16(1): p. 2-34.
83. <http://www.radiotherapie-dresden.de/volumenmodulierte-strahlentherapie-vmat> (22.11.2016)
84. Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al: *Strahlentherapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; Kapitel 1*
85. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients aged over 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916–926.
86. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–1588.
87. <http://www.icru.org> Report 50 & Report 62 (22.11.2016)

7 Abkürzungsverzeichnis

<i>L.</i>	-	<i>Lobus</i>
<i>CT</i>	-	<i>Computertomographie</i>
<i>cMRT</i>	-	<i>craniale Magnetresonanztomographie</i>
<i>Gy</i>	-	<i>Gray (Energiedosis: entspricht Joule/Kilogramm)</i>
<i>TMZ</i>	-	<i>Temozolomid</i>
<i>KPS</i>	-	<i>Karnofsky Performance Status Scale</i>
<i>KM</i>	-	<i>Kontrastmittel</i>
<i>KOF</i>	-	<i>Körperoberfläche</i>
<i>5-ALA</i>	-	<i>5-Aminolävulinsäure</i>
<i>mg</i>	-	<i>Milligramm</i>
<i>m</i>	-	<i>Meter</i>
<i>MeV</i>	-	<i>Megaelektronenvolt</i>
<i>cc.</i>	-	<i>Kubikzentimeter</i>
<i>cm</i>		<i>Zentimeter</i>
<i>mm</i>		<i>Millimeter</i>
<i>BCNU</i>		<i>Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea</i>
<i>RT</i>		<i>Radiotherapie</i>
<i>CTV</i>		<i>Clinical target volume</i>
<i>GTV</i>		<i>Gross tumor volume</i>
<i>ICRU</i>		<i>International commission on Radiation Units and Measurements</i>
<i>w&w</i>		<i>watch & wait</i>
<i>RF</i>		<i>Risikofaktoren</i>

8 Tabellenverzeichnis

<i>TABELLE 1 - PATIENTENCHARAKTERISTIKA</i>	<i>28</i>
<i>TABELLE 2 - TUMORCHARAKTERISTIKA.....</i>	<i>30</i>
<i>TABELLE 3 – OPERATIVE INTERVENTION (ABSOLUTZAHLEN).....</i>	<i>32</i>
<i>TABELLE 4 – SIMULTANE CHEMOTHERAPIEN</i>	<i>34</i>
<i>TABELLE 5 - REZIDIVTHERAPIE 1</i>	<i>48</i>
<i>TABELLE 6 – REZIDIVLOKALISATIONEN.....</i>	<i>50</i>

9 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 – ANATOMIE DES ENCEPHALON. ANSICHT VON LATERAL	2
ABBILDUNG 2 - ANATOMIE DES ENCEPHALON. SAGITTALSCHNITT; ANSICHT VON MEDIAL	3
ABBILDUNG 3 - ALGORITHMUS POSTOPERATIVER THERAPIEN BEI GLIOME WHO II BIS IV	12
ABBILDUNG 4 - VERGLEICH DES BEHANDLUNGSVOLUMENS KONVENTIONELLE 3D-KONFORMIERENDE TECHNIK ZU INTENSITÄTSMODULIERTE TECHNIK	14
ABBILDUNG 5 - CHEMOTHERAPIEPROTOKOLLE IN DER GLIOMBEHANDLUNG. LEITLINIEN DER DGN 2015 © DGN 2015 (QUELLE 57)	19
ABBILDUNG 6 – ZIELVOLUMENKONFIGURATION (ROT: GTV/RESEKTIONSHÖHLE ; GRÜN: CTV)	25
ABBILDUNG 7 - ALTERSSTRUKTUR DER PATIENTEN	29
ABBILDUNG 8 – ERSTSYMPTOMATIK DES PATIENTENKOLLEKTIVS ABSOLUT (N)	31
ABBILDUNG 9 – BESTRAHLUNGSPLANUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	33
ABBILDUNG 10 – THERAPEUTISCHE NEBENWIRKUNGEN	35
ABBILDUNG 11 - DIFFERENZ DES KARNOFSKY-INDEX ZWISCHEN ZEITPUNKT VOR GEGENÜBER ZEITPUNKT NACH DER SIMULTANEN THERAPIE (6 WOCHEN)	36
ABBILDUNG 12 – ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN	37
ABBILDUNG 13 – ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN HINSICHTLICH DES PATIENTENALTERS (P-WERT: 0,048)	38
ABBILDUNG 14 - ÜBERLEBENSZEIT IM MONATEN HINSICHTLICH TUMORKLASSIFIKATION (P-WERT: 0,06)	39
ABBILDUNG 15 – ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN HINSICHTLICH DES PRÄTHERAPEUTISCHEN KPS (P-WERT: 0,275)	40
ABBILDUNG 16 – ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN HINSICHTLICH DER RESEKTION (P-WERT: 0,454)	41
ABBILDUNG 17 – ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN HINSICHTLICH APPLIKATION VON SIMULTANER CHEMOTHERAPIE (P-WERT: 0,038)	42
ABBILDUNG 18 - ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN HINSICHTLICH DER GABE VON ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE (P-WERT: 0,01)	43
ABBILDUNG 19 – PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	44
ABBILDUNG 20 - ÜBERLEBENSZEIT IN MONATEN NACH DIAGNOSE EINES TUMORPROGRESSES	45
ABBILDUNG 21 - ZEITRAUM PROGRESSIONSFREIHEIT IN MONATEN HINSICHTLICH DES PATIENTENALTERS (P-WERT: 0,052)	46
ABBILDUNG 22 - PROGRESSIONSFREIHEIT HINSICHTLICH TUMORKLASSIFIKATION (P-WERT: 0,74)	48
ABBILDUNG 23 – CTV-GTV/RESEKTIONSHÖHLE	52

