

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Interdisziplinärem Schwerpunkt  
Neuroonkologie

**Stellenwert des operativen Eingriffs auf das Überleben nach  
Progression und Gesamtüberleben in der  
Progressionsbehandlung höhergradiger hirneigener  
Tumoren**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät der  
Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Rang, Julia, geb. Gohde**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. Dr. G. Tabatabai  
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 26.08.2022

Für meine Familie.

# Inhaltsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Primäre Hirntumoren.....	1
1.1.1. Inzidenzen.....	2
1.1.2. Klassifikation der Gliome.....	3
1.1.3. Histopathologie.....	6
1.1.4. Molekulare Klassifikation.....	6
1.2. Glioblastom.....	8
1.2.1. Klinik und Diagnostik.....	9
1.2.2. Resektion und operative Bildgebung.....	10
1.2.3. Strahlentherapie.....	13
1.2.4. Chemotherapie.....	13
1.2.4.1. Übersicht.....	13
1.2.4.2. Kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid.....	14
1.3. Progression.....	15
1.3.1. Re-Resektion.....	15
1.3.2. Re-Bestrahlung.....	16
1.3.3. Intensiviertes Temozolomid.....	16
1.3.4. Best supportive care.....	17
<b>1.4. Zielsetzung</b> .....	<b>18</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1. Studiendesign.....	19
2.2. Teilnehmer.....	19
2.3. Variablen.....	21
2.4. Datenanalyse.....	23
2.5. Statistische Analyse.....	23
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1. Primärsituation.....	24
3.1.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs.....	25
3.1.2. Histologische und molekulare Charakterisierung der Tumoren.....	28
3.1.3. Überlebenszeitanalyse.....	29
3.1.4. Multivariate Analyse.....	30
3.2. Progression.....	31
3.2.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektives in der ersten Progression.....	32
3.2.2. Histologische und molekulare Charakteristika.....	34
3.2.3. Überlebenszeitanalyse.....	35
3.2.4. Univariate Analyse weiterer Variablen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und Überlebens nach Progression.....	43
3.2.5. Multivariate Analysen der Re-Resektion.....	43
3.2.6. Analyse der Kovariablen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS).....	44
3.2.7. Analyse der Kovariablen in Bezug auf das Überleben nach Progression (PPS).....	45
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>47</b>
4.1. Diskussion des Patientenkollektivs.....	48
4.1.1. Gesamtkollektiv.....	48
4.1.2. Patientenkollektiv Progression.....	49
4.2. Progressionsresektion und Ausmaß auf das Gesamtüberleben und das	

Überleben nach Progression.....	50
4.3. Prognostische Einflussgrößen für das Gesamtüberleben sowie für das Überleben nach Progression.....	52
4.3.1. Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression.....	52
4.3.2. Einfluss des Karnofsky-Indexes auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression.....	53
4.3.3. Einfluss der Primärtherapie auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression.....	54
4.3.4. Einfluss des Methylierungsstatus der MGMT auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression .....	54
4.4. Limitationen der Studie .....	55
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>67</b>
<b>8. Veröffentlichung.....</b>	<b>68</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kohorten Diagramm .....	20
Abbildung 2: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n= 512) .....	29
Abbildung 3: Überlebenszeit nach Progression (n= 80) .....	36
Abbildung 4: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des MGMT- Status	37
Abbildung 5: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des KPS .....	39
Abbildung 6: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit der Therapiemodalität .....	41
Abbildung 7: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit der Prognosegruppe .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation Gliome, 2016 .....	4
Tabelle 2: Karnofsky-Index.....	22
Tabelle 3: Klinische Daten Gesamtkollektiv (n = 512).....	27
Tabelle 4: Klinische Daten Progressionskollektiv (n = 222).....	33
Tabelle 5: Einfluss des Resektionsausmaßes hinsichtlich Gesamtüberleben und Überleben nach Progression.....	44
Tabelle 6: Kovariablen im OS, Cox-Regressionsanalyse.....	45
Tabelle 7: Kovariablen im PPS Cox-Regressionsanalyse.....	46

## Abkürzungsverzeichnis

1p/19q Ko-Deletion	Verlust der Chromosomen 1p/19q
ACNU	1-[(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoharnstoff)
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
BCNU	1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff)
CCNU	1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff)
CI	Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EOR	Resektionsausmaß
GBM	Glioblastom
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KOF	Dosierung pro Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Index
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase Gen
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PET	Positronenemissionstomographie
PPS	Post Progression Survival
RCT	Kombinierte Radiochemotherapie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionstomographie
TMZ	Temozolomid
VEGF	Vascular Endothel Growth Factor
WHO	World Health Organization

## **1. Einleitung**

Gliome sind primäre hirneigene Tumore neuroepithelialen Ursprungs. Sie machen 28% aller hirneigenen Tumoren und sogar 82% aller malignen Hirntumoren aus. Gliome entwickeln sich aus Gliazellen, welche gemeinsam mit Neuronen das Nervensystem bilden. Sie werden entsprechend einer WHO-Klassifizierung in unterschiedliche Malignitätsgrade (I-IV) eingestuft, wobei man ab Gruppe III von höhergradigen Tumoren spricht. Je nach Entität wird zwischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen oder ependymalen Tumoren unterschieden. Mit 55% ist das Glioblastom der häufigste Vertreter der Gliome mit einer nach wie vor schlechten Prognose. Es gilt weiterhin als unheilbar und die medizinische Behandlung dient als eine palliative Therapie, um neurologische Ausfälle zu vermeiden und die mediane Überlebenszeit, die aktuell bei knapp anderthalb Jahren liegt, zu verlängern (Skardelly et al. 2017; Gilbert et al. 2014). Goldstandard in der Primärtherapie eines höhergradigen Glioms stellt die maximal sichere Tumoresektion mit anschließender Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit einer konkomitanten und adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid dar (Stupp Schema) (Weller 2014; Stupp et al. 2005). Doch auch nach einer solchen Therapie tritt für gewöhnlich innerhalb von sechs bis zwölf Monaten eine Progression auf. Für die Progressionstherapie wurde bislang noch kein Standard definiert. Das Therapiekonzept wird auf individueller Basis erstellt. Wie auch in der Primärtherapie besteht hier die Möglichkeit, sowohl auf operative als auch auf chemo- und strahlentherapeutische Maßnahmen zurückzugreifen. Der präoperative klinische Zustand, gemessen am Karnofsky-Index (aus dem Englischen Karnofsky Performance Status Scale), das Alter, das molekulare Profil und die Operabilität des Tumors sind die wichtigsten Prädiktoren des Gesamtüberlebens und stellen im klinischen Alltag entscheidende Einflusskriterien für die Planung der individuellen chirurgischen und radio- oder chemotherapeutischen Therapien dar (Hegi et al. 2005; Stupp et al. 2005).

### **1.1. Primäre Hirntumoren**

Zu den primären Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks zählen Neoplasien, die primär im zentralen Nervensystem entstehen, das heißt, alle

Tumoren, die vom Hirn- oder vom Rückenmark selbst oder den angrenzenden Hirnhäuten ausgehen. Davon zu differenzieren sind sekundäre Hirntumoren, die sich aufgrund von Metastasierung aus einem extrakraniellen Primärtumor gebildet haben. Neubildungen, die von den Hirn- oder Spinalnerven ausgehen, zählen zu den Tumoren des peripheren Nervensystems. Primäre Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks umfassen eine große Vielfalt verschiedener Entitäten. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wachstumsverhaltens, des Ansprechens auf die Behandlung und ihrer Prognose. Die Einstufung eines jeweiligen Tumors sowie die Einschätzung seiner biologischen Wertigkeit erfolgt klassischerweise durch eine histologische und heutzutage zusätzlich durch eine molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes. Diese Klassifikation ist eine wichtige Voraussetzung für die Abschätzung der Prognose und der richtigen Wahl der Therapie (Tonn et al. 2010).

### **1.1.1. Inzidenzen**

Die Inzidenz aller Hirn- und ZNS-Tumoren liegt bei ca. 28-29/100.000 Einwohner/Jahr, die der Subgruppe der Gliome bei 5-6/100.000 Einwohner pro Jahr (Weller 2014). Die Prävalenz an Hirntumoren liegt bei ca. 60/100.000 Einwohnern. In der Gesamtpopulation adulter Neoplasien spielen die Hirntumoren mit einem Anteil von ca. 10 % nur eine untergeordnete Rolle. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren hingegen sind die Hirntumoren, die an den weitesten verbreiteten Neoplasien. Hier liegt die Inzidenz bei 5-6/100.00 Einwohner. Gliome machen ca. 27 % aller Hirntumoren aus (Ostrom et al. 2015). Bei den Hirntumoren liegt eine charakteristische Altersverteilung vor. Das Auftreten der verschiedenen Hirntumoren unterliegt einer unterschiedlichen, aber spezifischen Altersverteilung. So beobachtet man typischerweise das Auftreten von pilozytischen Astrozytomen, Medulloblastomen und anderen embryonalen Tumoren vorwiegend unter dem 20. Lebensjahr, wohingegen WHO-Grad-II Gliome den Altersgipfel bei 30-40 Jahren, WHO-Grad-III-Gliome bei 35-45 Jahren und Glioblastome bei über 65 Jahren zeigen (Masuhr und Neumann).

### **1.1.2. Klassifikation der Gliome**

Bis in das Jahr 2007 wurden Gliome entsprechend der WHO (World Health Organization) (Louis et al. 2007) in ihre Malignitätsgrade I bis IV eingeteilt. Bei den Malignitätsgraden I und II spricht man von niedriggradigen Tumoren, die Gruppierung III und IV wird als höhergradig bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine histologische Klassifikation basierend auf dem Wachstumsverhalten, dem zellulären Ursprung und der Zellzusammensetzung des Tumors. Im Jahr 2016 wurden die WHO-Kriterien aktualisiert und hinsichtlich der molekulargenetischen Veränderungen erweitert, da diese eine herausragende Rolle in Bezug auf die Diagnostik und Prognose darstellen (Louis et al. 2016). Auf Grundlage dieser im Jahr 2016 revolutionierten Klassifikation und als Reaktion auf die damit einhergehenden Veränderungen, definierte die European Association of Neuro-Oncology die Rolle der wichtigsten Therapiemodalitäten der Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie. Die diagnostische Komponente basiert hier auf der WHO-Klassifikation von 2016 sowie auf Empfehlungen des „Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumour Taxonomy - Not Officially WHO“ (cIMPACT-NOW) (Weller et al. 2021) . Tabelle 1 zeigt die WHO-Klassifikation 2016 der Gliome (Louis et al. 2016).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation Gliome, 2016 (Louis et al. 2016)

Tumorentität/Variante	WHO Grad
<b>Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren</b>	
Diffuses Astrozytome, IDH-mutiert	II
Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mutiert	II
Diffuses Astrozytom, IDH-Wildtyp	II
Diffuses Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified (NOS))	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp	III
Anaplastisches Astrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
Glioblastom, IDH-Wildtyp	IV
Riesenzell-Glioblastom	IV
Gliosarkom	IV
Epitheloides Glioblastom	IV
Glioblastom, IDH-Mutation	IV
Glioblastom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	IV
Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M mutiert	IV
Oligodendrogliom, IDH-Mutation und 1p/19q kodeletiert	II
Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert	III
Anaplastisches Oligodendrogliom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III

<b>Tumorentität/Variante</b>	<b>WHO Grad</b>
Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	II
Anaplastisches Oligoastrozytom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	III
<b>Andere astrozytäre Tumoren</b>	
Pilozytisches Astrozytom Pilomyxoides Astrozytom	I
Subependymales Riesenzell-Astrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
<b>Ependymale Tumore</b>	
Subependymom	I
Myxopapilläres Ependymom	I
Ependymom Papilläres Ependymom Klarzelliges Ependymom Tanzytisches Ependymom	II II II
Ependymom, C11orf95-RELA Fusion positiv	II o. III
Anaplastisches Ependymom	III
<b>Andere Gliome</b>	
Choroides Gliom des dritten Ventrikels	II
Angiozentrisches Gliom	I
Astroblastom	I

### **1.1.3. Histopathologie**

Gliome gehören in die Gruppe der hirneigenen Tumoren neuroepithelialen Ursprungs. Es lassen sich bei den diffusen Gliomen drei Untergruppen unterscheiden, basierend auf die histopathologisch im Vordergrund stehende Zelllinie. Zum einen die Astrozytome, zum anderen die Oligoastrozytome oder Mischgliome und die Oligodendrogliome. Das WHO-Grading der Gliome zeigt die Malignität des jeweiligen Tumors an und gliedert sich in vier Grade. Während WHO-Grad-I-Tumore (beispielsweise das pilozytische Astrozytom) gut abgegrenzt sind, eine geringe Proliferationsrate haben und durch eine vollständige Resektion geheilt werden können, wachsen Grad II-Tumoren diffus in das angrenzende Gewebe und weisen eine erhöhte Zelldichte auf. Als Beispiele für diese Gruppe sind hier das diffuse Astrozytom, sowie die bereits oben erwähnten Oligoastrozytome und Oligodendrogliome zu nennen. Kennzeichnend für die dritte Gruppe (WHO-Grad III) ist eine zusätzlich erhöhte Mitoserate sowie eine zunehmende nukleäre Atypie. Hierunter fallen das anaplastische Astrozytom, das anaplastische Oligodendrogliom und das anaplastische Oligoastrozytom. Das Glioblastom (WHO-Grad IV) ist die prognostisch ungünstigste Form der Gliome. Neben den oben genannten charakteristischen Zellveränderungen der WHO-Grade I-III sind zusätzlich für diesen Tumor Gefäßproliferationen und zentrale Tumornekrosen bezeichnend. Der Tumor zeigt häufig eine rasche Progression und die meisten Patienten versterben innerhalb von zwei Jahren (Kleihues 2007).

### **1.1.4. Molekulare Klassifikation**

Die molekulare Signatur eines Tumors ist häufig aussagekräftiger für die Prognose als die histopathologische Diagnose. Die jüngste Version der WHO-Klassifizierung berücksichtigt daher neben der histologischen Entität des Tumors auch molekulare Veränderungen. Die heutige Einteilung erfolgt nun neben der Differenzierung in vier Grade in eine Gruppierung aller Tumoren mit den gleichen prognostischen Markern und erlaubt somit eine rasche Prognosestellung. Für diffuse Gliome (WHO-Grad II-IV) sind das Auftreten von Mutationen im Gen für die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH), das Auftreten einer

1p19q-Deletion sowie die epigenetische Methylierung des O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT) Genpromotors wichtige, die Prognose bestimmende Faktoren. Man unterscheidet zwischen einem prognostischen Faktor, der ein begleitender Kofaktor ist und den Krankheitsverlauf unabhängig von der angewandten Therapie beeinflusst (z. B. junges Alter, guter Karnofsky-Index, geringes Resttumorvolumen). Ein prädiktiver Faktor hingegen definiert das Ansprechen auf eine bestimmte Therapieform, wie z. B. Strahlentherapie oder Chemotherapie.

Unter anderem stellen Mutationen im IDH-Gen einen prädiktiven Faktor für das Überleben dar. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im IDH-Gen zu 68 % in diffusen Astrozytomen, zu 69 % in Oligodendrogliomen, zu 78 % in Oligoastrozytomen und zu 88 % im sekundären Glioblastom auftreten (Balss et al. 2008). Beim klinisch primären Glioblastom hingegen kommt diese Mutationen nur bei ca. 5 % der Tumoren vor. Das Vorhandensein von IDH-Mutationen könnte demzufolge auf eine Differenzierung zwischen primären und sekundären Glioblastom hinweisen (Balss et al. 2008) bzw. auf unterschiedliche zugrundeliegende Pathologien. In der Regel sind Patienten mit einer IDH-Mutation jünger und haben unter anderem deswegen zusätzlich eine bessere Prognose (Nobusawa et al. 2009). Der kombinierte Verlust genetischen Materials auf Chromosom 1p und 19q (Kodeletion) bei Patienten mit diffusem oder anaplastischem Oligodendrogliom konnte als weiterer wichtiger prognostischer Marker identifiziert werden, der mit einem längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist (Brat et al. 2015).

MGMT ist ein DNA-Reparaturprotein das Alkylgruppen von der O-(6)-Position des Guanins entfernt. MGMT nimmt hierbei die Alkylgruppe auf und wird damit inaktiviert und anschließend durch neues MGMT ersetzt. Die Expression von MGMT hängt unter anderem vom Methylierungsstatus des MGMT-Promotors selbst ab, denn nur wenn dessen Promotor unmethyliert ist, wird MGMT exprimiert. Ist der MGMT-Promotor methyliert, erfolgt keine MGMT-Expression. Hier liegt der Ansatz der Chemotherapie mit Temozolomid. Dessen Wirkung beruht auf der Alkylierung von DNA, welche für die Tumorzellen toxisch wirken. Da MGMT die DNA-Schäden repariert, welche durch die Chemotherapie

verursacht wurden, wirkt ein hoher MGMT-Spiegel der Wirksamkeit einer Therapie mit Alkylantien wie Temozolomid entgegen. Die MGMT-Methylierung ist daher ein wichtiger prognostischer Faktor um die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen wie Temozolomid einzuschätzen (Hegi et al. 2005). Die Standard-Radiochemotherapie mit TMZ zeigt so z.B. ein medianes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit GBM mit nicht-methylierten Promotor von 5,3 Monaten, wohingegen Patienten mit GBMs mit methylierten MGMT-Promotor 10,3 Monate aufweisen. Korrespondierend hierzu liegt das Gesamtüberleben ebenfalls bei Patienten mit methyliertem MGMT mit 21,7 Monaten deutlich höher als bei Patienten mit unmethyliertem MGMT mit 12,7 Monaten (Hegi et al. 2005).

## **1.2. Glioblastom**

Das Glioblastom manifestiert sich überwiegend de novo ohne klinische, radiologische oder histopathologische Hinweise auf eine Vorstufe (WHO-Grad I-III) des primären Glioblastoms. Histologisch handelt es sich bei den Glioblastomen um sehr zellreiche heterogene Tumoren. Neben einer ausgeprägten Anaplasie sind flächenhafte oder strichförmige Nekrosen und Neoangiogenesen kennzeichnend. Die Gefäßproliferationen werden durch den vascular endothel growth factor (VEGF) induziert, welcher durch Tumorzellen sezerniert wird. Man geht heute davon aus, dass sich bestimmte histologische Eigenschaften auf den Krankheitsverlauf auswirken. Das Vorhandensein von Nekrosen gilt als negativer prognostischer Faktor (Miller et al. 2006), wohingegen eine oligodendrogliale Komponente auf eine bessere Prognose hinweist (He et al. 2001). Für das molekulargenetische Profil typisch sind Amplifikationen und Deletionen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Eine Überexpression von EGFR wird in 35-40 % nachgewiesen. Der Verlust der heterozygoten Form von Chromosom 10q kann bei 70 % der untersuchten Glioblastome nachgewiesen werden. Das p16<sup>ink</sup>-Gen ist bei etwa einem Drittel durch Deletion inaktiviert (Ohgaki und Kleihues 2007). Das seltenere sekundäre GBM entwickelt sich nach heutigem Kenntnisstand durch eine maligne Progression, über das anaplastische Astrozytom (WHO-Grad III) als

Zwischenstufe, aus einem diffusen Astrozytom (WHO-Grad II). Patienten, die an einem sekundären Glioblastom erkranken, haben eine bessere Prognose als Patienten mit primärem Glioblastom, was unter anderem auch mit dem durchschnittlich jüngeren Erkrankungsalter korreliert (ca. 45 Jahre bei Diagnose) (Oghaki et al. 2004).

Das Glioblastom (GBM) ist einer der prognostisch ungünstigsten Hirntumoren. Die meisten Patienten sterben bereits innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung (Kleihues 2007). Die 2-Jahres-Überlebensrate nach kombinierter Radiochemotherapie liegt bei knapp 14 %, nach fünf Jahren leben noch ca. 5 % der Erkrankten (Ostrom et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Resektion als unabhängiger Prädiktor die mediane Überlebenszeit signifikant beeinflusst, sofern eine makroskopische Komplettresektion erzielt werden konnte, bei der jedoch die umliegenden Hirnareale geschont und neurologische Defizite vermieden wurden (Marko et al. 2014).

### **1.2.1. Klinik und Diagnostik**

Psychische Veränderungen können erste Anzeichen eines Hirntumors sein. Der Betroffene ist antriebslos und frühere Interessen und Aufgaben werden belanglos. Abhängig von der Lokalisation und dem steigenden intrakraniellen Druck, als Folge des klinischen Stadiums der Erkrankung, können Kopfschmerzen, Ataxie, Schwindel, Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Diplopie) und Synkopen Hinweise auf einen Hirntumor sein. Epileptische Anfälle treten bei jedem zweiten Erkrankten im Verlauf der Erkrankung auf; in 15-20 % stellen sie sogar das Initialsymptom eines Hirntumors dar (Davis 2016).

Neben einer Anamneseerhebung ist auch die Fremdanamnese zur Beurteilung neuropsychologischer Veränderungen von großer Bedeutung. Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor ist die MRT-Untersuchung mit und ohne Kontrastmittel die Methode der Wahl. Die Kernspinuntersuchung ist hierbei sensitiver als die Computertomographie und lässt häufig bereits eine wahrscheinliche Artdiagnose zu. Im MRT erscheinen Glioblastome als kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen von inhomogener Struktur mit zentraler Nekrose infolge regressiver Veränderungen, oft von einem perifokalen

Ödem begleitet. Das EEG gibt Hinweise für eine etwaig erhöhte Krampfbereitschaft und dient bei symptomatischen Anfällen der weiteren Therapieplanung. Im Angiogramm zeigt sich oft eine pathologische Vaskularisierung des Tumors mit früher venöser Drainage. Die Erstellung eines für den Patienten individuell optimalen Behandlungskonzepts setzt eine pathologische Diagnose voraus. Der operative Eingriff dient folglich zumeist zugleich diagnostischen sowie therapeutischen Zwecken. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kann im Bedarfsfall z. B. eine stereotaktische Biopsie durchgeführt werden, rein um die histologische und molekulargenetische Diagnose zu ermöglichen. Sie führt bei mehr als 90 % aller Patienten zu einer sicheren Diagnose (Grasbon-Frodl et al. 2007).

Neuroimaging durch Positronenemissionstomografie (PET) dient der nicht-invasiven Bewertung des Tumors und ermöglicht eine auf den Patienten angepasste Therapie, da eine genaue Diagnose und Abgrenzung von lebensfähigem Tumorgewebe für die Behandlungsplanung und den Behandlungserfolg wesentlich sind. Die molekulare Bildgebung mit PET wird zunehmend in der Neuroonkologie eingesetzt, da sie zusätzliche Stoffwechsellinformationen des Tumors liefert. Verschiedene molekulare Prozesse wurden als nützlich erachtet, wie Glukoseverbrauch, Expression von Aminosäuretransportern, Proliferationsrate, Membranbiosynthese und Hypoxie (La Fougère et al. 2011).

### **1.2.2. Resektion und operative Bildgebung**

Nach Diagnosestellung mittels MRT oder CT wird der neurochirurgische Eingriff unter Zuhilfenahme moderner supportiver Verfahren durchgeführt. Abhängig von der Lokalisation, des Karnofsky-Indexes, des Alters des Patienten und der präoperativen Diagnostik wird entweder eine offene Tumorsektion oder eine offene oder stereotaktische Biopsie durchgeführt. Ziel des offenen chirurgischen Eingriffs besteht darin, neben der histologischen Diagnosesicherung, eine möglichst extensive sichere Tumorsektion, eine Entlastung des Hirndrucks sowie die bestmögliche Wiederherstellung der neurologischen Funktionen zu

erreichen. In bisherigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine makroskopische Kompletresektion (> 98 %) (Lacroix et al. 2001) mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht. So konnte z. B. gezeigt werden, dass eine subtotale ca. 80 %ige Resektion mit einer Gesamtüberlebenszeit von 12,5 Monaten und eine Kompletresektion hingegen mit ca. 16 Monaten assoziiert ist (Sanai et al. 2011).

Eine eindeutige Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Hirngewebe ist auch unter mikrochirurgischen Bedingungen häufig schwierig, da die Infiltrationszone häufig ödematös verändert erscheint und einzelne Tumorzellen im angrenzenden Hirngewebe nicht erkannt werden. Zur intraoperativen Tumorlokalisierung dienen die Neuronavigation, der intraoperative Ultraschall, die intraoperative Magnetresonanztomografie (MRT), Ultraschalldiagnostik sowie fluoreszenzgestützte Verfahren (Weller 2014). In der Fluoreszenzchirurgie wird die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) verwendet. 5-ALA ist eine Vorstufe des Häm in der Hämbiosynthese. Es konnte gezeigt werden, dass 5-ALA, eine farblose Aminosäure, im Tumorgewebe spezifisch der fluoreszierenden Hämvorstufe Protoporphyrin IX synthetisiert und akkumuliert wird. Operationsmikroskope wurden so modifiziert, dass unter Verwendung von speziellen Lichtquellen und Filtern eine gezielte fluoreszenzgestützte Resektion klinisch erfolgreich eingesetzt werden kann. Das Protoporphyrin-IX-haltige Tumorgewebe nimmt im Blaulicht dabei eine intensiv rote Farbe an, während gesundes Hirngewebe bläulich erscheint, was eine Differenzierung zwischen randständigem, infiltrierendem Tumorgewebe und nichtneoplastischem Gewebe ermöglicht (Stummer et al. 2001). Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure sowohl die Rate der Kompletresektion als auch die progressionsfreie Überlebenszeit um sechs Monate verbessert (Stummer et al. 2006). Durch das intraoperative MRT ist eine Kontrolle des Resektionsausmaßes während des operativen Eingriffs möglich, wodurch gegebenenfalls identifizierte Resttumoranteile noch im Rahmen der Operation entfernt werden können. Zusätzlich kann eine etwaige Neuronavigation aktualisiert werden und der während der Operation aufgetretene *Brain-Shift*, d. h. die Verlagerung des Gehirns durch intraoperativen

Liquorverlust, Entwässerung des Gehirngewebes und Entfernung von Tumorgewebe, ausgeglichen werden (Orringer et al. 2012). Das Risiko postoperativer sensomotorischer Störungen lässt sich durch das intraoperative elektrophysiologische Monitoring (sensibel und motorisch evozierte Potentiale (SEP/MEP), Elektromyographie (EMG) und Phasenumkehr) deutlich reduzieren. Mit Hilfe des elektrophysiologischen Monitorings ist eine ständige Überwachung der zuvor genannten Funktionen online möglich. Bei Veränderungen dieser Potentiale lässt sich intraoperativ beurteilen, wo die Resektion beendet werden sollte, um neue neurologische Defizite zu vermeiden. Somit ist es dem Operateur möglich, unter Erhaltung der sensomotorischen Funktionen eine hohe Radikalität in diesen anatomischen Regionen zu erreichen (Orringer et al. 2012). Bei Operationen am Gehirn ist aufgrund der engen topografischen Lage unterschiedlicher Hirnareale eine großzügige Resektion mit breitem Sicherheitsabstand nicht ohne weiteres möglich. Dennoch besteht neben dem Erhalt der Funktionalität des umliegenden Gewebes auch der Anspruch, eine makroskopische Kompletresektion zu erreichen. Operationen am offenen Schädel finden in der Regel in Allgemeinanästhesie statt. Wenn jedoch ein eloquentes Hirnareal von der Raumforderung betroffen ist oder wenn dieses in direkter Nähe angrenzt, bietet sich z. B. die Wachoperation als ein mögliches Verfahren an, um beiden Zielen, Radikalität und Erhalt der Sprachfunktion, gerecht zu werden. Diese findet in Lokalanästhesie mit leichter Analgosedierung statt. Nach Eröffnung der Schädelkalotte und der darunterliegenden Dura mater erfolgt am nun freiliegenden Kortex z. B. die Testung der Sprachfunktion. Unter Stimulation eines bestimmten Kortexareals werden dem Patienten, mittels bipolaren Stroms (50 Hz, < 15mA) bestimmte Sprachaufgaben gestellt. Gelingen ihm diese nicht, resultiert daraus die Schlussfolgerung, dass das entsprechende Areal für die getestete Sprachfunktion essenziell ist und nicht entfernt werden sollte. Dieses sogenannte Mapping verringert das Risiko, während der Tumorsektion schwerwiegende Störungen in der Sprachfunktion zu provozieren (Skardelly und Tatagiba 2019).

### **1.2.3. Strahlentherapie**

Die Indikation und Durchführung einer Strahlentherapie richten sich nach der histologischen und molekularen Diagnose sowie verschiedenen anderen Prädiktoren des Überlebens wie Alter, Radikalität der Operation und Karnofsky-Index. In der Regel erfolgt die Festlegung des Zielvolumens anhand prä- und postoperativer Schnittbilder, nativ und mit Kontrastmittel. Je exakter das Zielvolumen definiert wird, desto zielgerichteter kann die Strahlentherapie durchgeführt werden und desto höher ist die Toleranz gegenüber höheren Strahlendosen. Eine Ganzhirnbestrahlung beim Gliom ist heute obsolet, da diese weder zu einer Verbesserung des Behandlungserfolgs führt noch einen Vorteil bezüglich der Überlebenszeit zeigt. Bei der Bestrahlungsplanung wird zusätzlich zum Tumorbett ein Sicherheitsabstand von 0,5-2 cm miteinbezogen (Weller 2014). Als leitliniengerechte Primärtherapie von höhergradigen Gliomen gilt derzeit eine Strahlentherapie in Dosierungen von 54-60 Gy, möglichst 60 Gy, fraktioniert in 30 Einzelanwendungen (1,8-2 Gy-Fractionen) (Laperriere et al. 2002). Die mediane Überlebenszeit kann durch die Therapie um sechs Monate verlängert werden. Mit einer Erhöhung der Dosis über 60 Gy hinaus konnte jedoch keine weitere Verlängerung der medianen Überlebenszeit erzielt werden (Weller 2014).

### **1.2.4. Chemotherapie**

#### **1.2.4.1. Übersicht**

In der Behandlung des malignen Glioms stehen derzeit eine Reihe von Chemotherapeutika zur Verfügung. Neben Temozolomid, dem heutigen leitlinienkonformen Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms, werden auch andere Chemotherapeutika wie beispielsweise Nitrosoharnstoffe eingesetzt. Beide wirken über eine Alkylierung der DNA. Nimustin (ACNU = 1-[[4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoharnstoff) und Carmustin (BCNU = 1,3-Bis(2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff) werden parenteral verabreicht, während Lomustin (CCNU = 1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff)) oral eingenommen werden kann. Unter dieser Therapie können ab der vierten bis sechsten Woche nach der ersten Einnahme Veränderungen des Blutbilds mit z. B. Leuko- und Thrombopenie entstehen. Je nach Behandlungsschema ist eine Dosisreduktion, eine Pausierung oder Wechsel des

Chemotherapeutikums notwendig. Als weitere mögliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Probleme, Leberschäden und im Fall von BCNU auch die Entwicklung von Lungenfibrosen zu nennen (Weller 2014).

#### **1.2.4.2. Kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid**

Die Chemotherapie mit Temozolomid hat in der Therapie von Gliomen einen sicheren Stellenwert. Seit Veröffentlichung der „EORTC-Studie 26981–22981 NCIC“ im Jahr 2005 zur konkomitanten und adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid hatte sich ein neuer Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms definiert (Mirimanoff et al. 2006). Während des gesamten Bestrahlungszeitraums werden hierbei täglich  $75\text{mg}/\text{m}^2$  KOF konkomitant verabreicht. Danach folgt eine adjuvante Therapie, in der  $150\text{--}200\text{ mg}/\text{m}^2$  KOF Temozolomid in einem Zyklus von 28 Tagen an den Tagen eins bis fünf verabreicht wird. Temozolomid verlängert im Median im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie die Überlebenszeit um weitere 2,5 Monate und erhöht die 2-Jahres-Überlebensrate von 10,4 % auf 26,5 % (Stupp et al. 2005). Schwere Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führen, werden unter diesem Chemotherapeutikum nicht häufig (10-15 %) beobachtet (Skardelly et al. 2017; Stupp et al. 2005). Hauptnebenwirkung können hier gastrointestinale Beschwerden sowie Myelosuppressionen drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn sein. In seltenen Fällen kann es zu Leberschäden oder einer Temozolomid-induzierten Alveolitis, welche zum Abbruch der Therapie führen würde, kommen (Weller 2014).

Das Therapiekonzept bei älteren Glioblastom-Patienten richtet sich nach dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors. In den Studien NOA-08 und Nordic trial zeigte sich, dass der MGMT-Status beim GBM einen prädiktiven Faktor in der Behandlung von älteren Patienten darstellt. In beiden Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer methylierten MGMT-Genpromotorregion besser von einer adjuvanten Temozolomidtherapie profitieren, wohingegen Patienten mit unmethylierter MGMT-Genpromotorregion eine höhere Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Radiotherapie aufweisen.

In der Studie Nordic trial wurde zudem die Radiotherapie mit hypofraktionierter Bestrahlung als Standardtherapie bei Patienten ohne Methylierung des MGMT-Promotors etabliert (Weller et al. 2012). Aktuell zeigte die Studie von Perry et al., dass auch Patienten im Alter von über 65 Jahren von einer konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid profitieren (Perry et al. 2017). Herlinger et al. untersuchten in einer 2019 veröffentlichten Studie, die Wirksamkeit einer Lomustin-Temozolomid-Kombinationstherapie im Vergleich zur Standard-Temozolomid-Therapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor. Die Studiengruppe zeigte, dass die mediane Gesamtüberlebenszeit unter einer Lomustin-Temozolomid-Kombinationstherapie von 31,4 Monaten mit Temozolomid auf 48,1 Monate verlängert werden konnte (Herlinger et al. 2019).

### **1.3. Progression**

#### **1.3.1. Re-Resektion**

Der therapeutische Stellenwert der Operation in der Primärtherapie eines höhergradigen Glioms ist unumstritten. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine makroskopische Komplettresektion ist längst durch Studien belegt (Stummer et al. 2006). Die Rolle einer Re-Operation im Falle einer Progression ist hingegen noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studien lieferten kontroverse Daten hinsichtlich eines Benefits für den Patienten (Suchorska et al. 2016).

Park et al. Haben einen Score zur Klassifizierung der Prognose anhand der Faktoren KPS, Größe des Progressionstumors und eloquenten Lage des Tumors untersucht und unterteilten die Studienkohorte schließlich in drei Gruppen. In der günstigsten Gruppe wurde ein medianes Überleben nach Re-Resektion von 9,2 Monaten festgestellt. Das mediane Überleben in der schlechtesten Gruppe lag bei 1,9 Monaten. Dieser Score ist eine Möglichkeit, den Patienten besser über dessen gesundheitliche Situation und Prognose nach einer erneuten Resektion aufzuklären (Arko et al. 2010).

Ergebnisse einer Nebenauswertung der prospektiven DIRECTOR-Studie zeigten keinen nennenswerten Benefit einer Re-Operation nach Progressionsdiagnose (PFS 1,8 Monate vs. 1,9 Monate). Allerdings konnte festgestellt werden, dass

eine vollständige Resektion der Progression im Vergleich zu einer inkompletten Resektion zu einer Verlängerung des postoperativen Überlebens (12,9 Monate versus 6,5 Monate) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine vollständige Resektion führte (Suchorska et al. 2016). Das Ausmaß der Zytoreduktion erhöht das Risiko postoperativer Defizite. Mit dem sogenannten NIHSS-Score lassen sich neurologische Ausfälle prä- und postoperativ bewerten. Oppenlander et al. zeigten, dass sich das Ausmaß der Resektion negativ auf den NIHSS-Score des Patienten auswirkt. Daher sollte stets eine Balance zwischen einer Verlängerung der Überlebenszeit und dem Risiko neurologischer Ausfälle angestrebt werden (Oppenlander et al. 2014).

### **1.3.2. Re-Bestrahlung**

Neben einer Re-Operation besteht auch die Möglichkeit einer weiteren Bestrahlung. Unterschiedliche Dosierungen sind möglich, z. B. 18 x 2 Gy oder auch weniger Einzelanwendungen mit höheren Einzelfractionen. Die bisher einzige prospektive Studie konnte keine Effektivität der Re-Bestrahlung mit 18 x 2 Gy zeigen. Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten lag bei 3,8 %, das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,5 Monaten (Wick et al. 2014). In einer prospektiven Phase-II-Studie zur stereotaktischen Zweitbestrahlung von Progressionspatienten wurde bei 36 Patienten die biologische Bildgebung (Aminosäure-PET oder SPECT) in der Zielvolumendefinition berücksichtigt. Sie zeigten im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, bei denen das Zielvolumen nur mithilfe von CT und MRT definiert wurde, ein signifikant längeres medianes Überleben: neun Monate im Vergleich zu fünf Monate mit Strahlentherapie allein und elf versus sechs Monate mit Strahlentherapie plus Temozolomid (Weller 2014).

### **1.3.3. Intensiviertes Temozolomid**

In der Primärtherapie hat sich Temozolomid als Standardchemotherapeutikum etabliert, in der Progressionsbehandlung ist dessen Rolle generell nicht etabliert. In einer prospektiven Phase-II-Studie konnten Wick et al. die Wirksamkeit einer intensivierten Dosis Temozolomid gegenüber der Standarddosis nachweisen. Das sogenannte „one week on, one week off“-Schema (Temozolomid 150 mg/m<sup>2</sup>

an den Tagen 1–7 und an den Tagen 15–21, an 28 Behandlungstagen) wurde in Deutschland häufig verwendet. Hier wird die 2,1-fache monatliche Dosis im Vergleich zum Standardschema appliziert. Das PFS betrug nach sechs Monaten 48 % (Wick et al. 2014). In der DIRECTOR-Studie wurde beim GBM nach stattgefundener kombinierter RCT in der ersten Progression die dosisintensivierte Exposition mit zwei verschiedenen Temozolomidprotokollen untersucht. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert. Im ersten Arm wurden die Patienten mit einem dosisintensivierten Schema im wöchentlichen Wechsel mit Temozolomid (one week on 120mg/m<sup>2</sup> pro Tag/ one week off) behandelt. Im anderen Arm erfolgte die Therapie nach dem 21/28-Schema, bei dem auf eine 3-wöchige Temozolomid-Einnahme (80mg/m<sup>2</sup> pro Tag) eine Woche Pause erfolgt. Die Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen, ein Vorteil von Patienten mit positiven Methylierungsstatus des MGMT-Promotors gegenüber Patienten ohne Methylierung konnte jedoch wie erwartet bestätigt werden (PFS-6 39,7 % vs. PFS-6 6,9 %) (Weller et al. 2015).

#### **1.3.4. Best supportive care**

Das primäre Ziel der supportiven Therapie ist eine möglichst optimale Symptomkontrolle, um eine bestmögliche Lebensqualität für die betroffenen Patientinnen und Patienten zu erhalten. Supportive Maßnahmen sollten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeleitet werden, um sowohl dem Patienten als auch seinen pflegenden Angehörigen ausreichend Unterstützung zu bieten. Neben der medikamentösen Therapie stehen auch die detaillierte individuelle Aufklärung und Auseinandersetzung mit der Krankheit im Vordergrund. Im Erkrankungsverlauf entwickeln sich bei Patienten mit hirneigenen Tumoren neurologische Symptome und Defizite, welche sowohl krankheitsbedingt als auch durch therapeutische Maßnahmen wie Radio- und Chemotherapie entstehen können. Neben erhöhtem Hirndruck, Kopfschmerzen und Paresen kommt es bei etwa der Hälfte der Erkrankten zu epileptischen Anfällen. Ein vasogenes Ödem kann die raumfordernde Wirkung des Tumors deutlich verstärken und zur Einklemmung von Hirngewebe führen. In diesem Falle ist die Indikation zur Kortikosteroidtherapie mit Dexamethason gegeben.

Um die große Zahl von Nebenwirkungen wie beispielsweise Schlafstörungen, Stammfettsucht und Blutzuckerentgleisungen möglichst gering zu halten, sollten die Steroide nach Tumorresektion und Rückbildung des Ödems innerhalb einer Woche ausgeschlichen werden. Bei symptomatischen epileptischen Anfällen ist die Indikation zur Gabe von Antikonvulsiva gegeben. Sind postoperativ keine weiteren Anfälle zu verzeichnen, sollte die antikonvulsive Therapie nach spätestens drei Monaten ausgeschlichen werden. Auf eine Erhöhung der Anfallsfrequenz oder Änderung des Anfallsmusters sollte eine klinische und röntgenologische untersuchungsbildgebende Kontrolle erfolgen. Mögliche Ursachen könnten hier eine Tumorprogression, Ödembildung oder auch eine Transformation von benignen zu malignen Tumoren sein (Bloch et al. 2012). Werden Chemotherapeutika wie Temozolomid über längere Zeit oral verabreicht, kommt es häufig zu Übelkeit, welche die Patienten in ihrer Lebensqualität einschränkt. In diesem Fall sind entsprechende Antiemetika indiziert (Weller 2014). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind vor allem die Linderung der Schmerzen und anderer Symptome vorrangig. Die Gabe von Opiaten, gegebenenfalls in Kombination mit Sedativa, kann eine mögliche Therapie darstellen. Zusätzlich wird eine intensive psychosoziale und psychoonkologische Betreuung, wenn nötig auch die Aufnahme auf eine Palliativstation, empfohlen (Weller 2014).

#### **1.4. Zielsetzung**

In der Primärtherapie hat sich bereits ein Standardprozedere etabliert. Nach einer möglichst maximalen Resektion des Tumors erfolgt anschließend eine Radiotherapie mit konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid nach dem sogenannten Stupp-Schema (Weller 2014; Stupp et al. 2005). Mit diesem Behandlungskonzept wird ein medianes Überleben von ca. 14,6 Monaten erzielt (Sanai et al. 2011). Ein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Progressionstherapie liegt derzeit allerdings nicht vor. Es liegen nur wenige Therapiestudien vor, die den Effekt in der Progressionsresektion untersuchen (Oppenlander et al. 2014). Ziel der vorliegenden Studie war es also, den Stellenwert einer Resektion nach Progressionsdiagnose auf das Gesamtüberleben sowie auf das Überleben nach Progression zu untersuchen.

Es wurden Patientendaten aus dem Zeitraum von 2006-2014 erfasst, bei denen ein Glioblastom-WHO-Grad IV oder WHO-Grad III diagnostiziert wurde. Hierfür wurden die elektronischen Patientendaten und Bildmaterial des Universitätsklinikums Tübingen ausgewertet. Die Analyse erfolgte univariat mittels Kaplan-Meier-Kurven. Weitere Analysen für die Gesamtüberlebenszeit und Überlebenszeit nach Progression wurden mittels Cox-Regressionen durchgeführt, in denen wir bei der Bestimmung des Einflusses der Operation die ungleichen Verteilungen der anderen bekannten prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, KPS, das Vorliegen einer IDH-Mutation und den Methylierungsstatus der MGMT, berücksichtigten.

## **2. Material und Methoden**

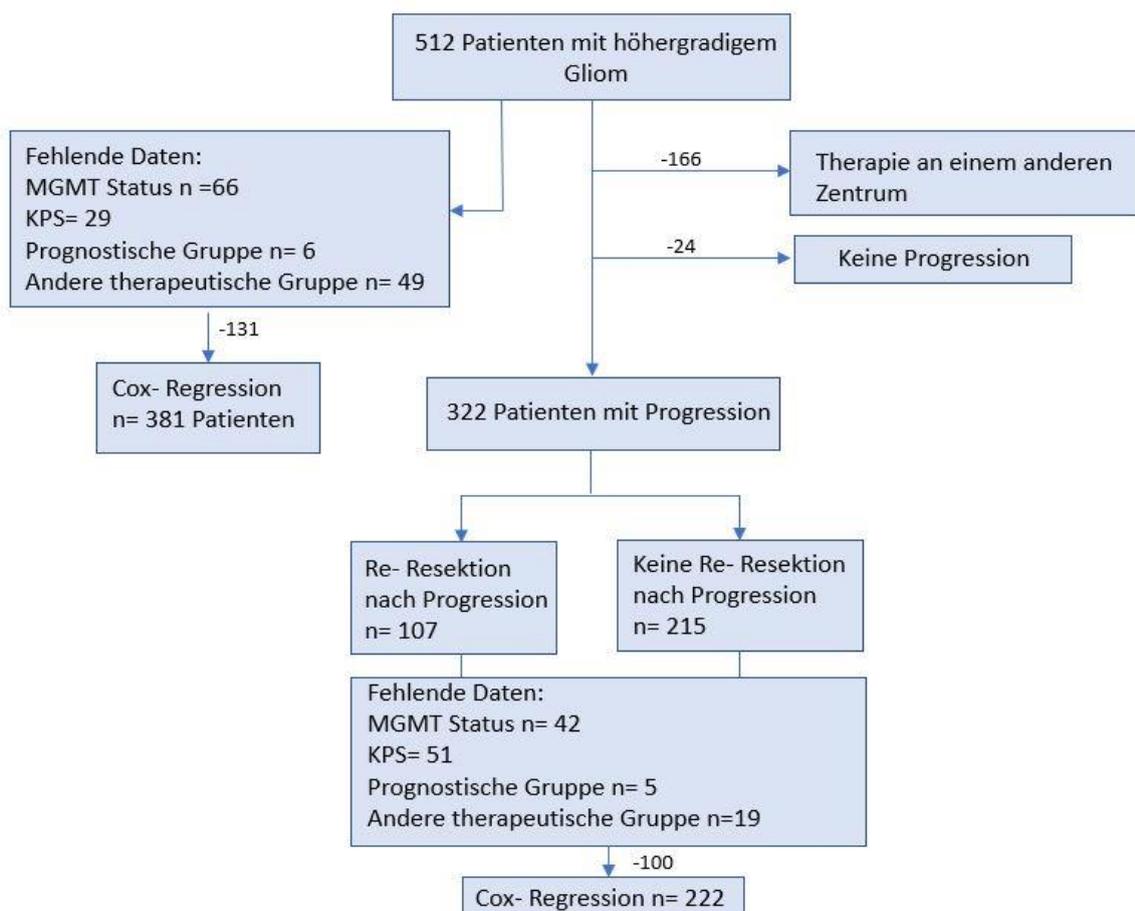
### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende monozentrische Studie umfasste Patienten mit einem neu diagnostizierten höhergradigen Gliom, welche im Universitätsklinikum Tübingen, Baden-Württemberg therapiert wurden. Ziel der Studie war es, den Stellenwert der Resektion in der Progression zu untersuchen. Hierzu wurden die Gesamtüberlebenszeit nach Diagnosestellung einer Progression (Overall Survival=OS) sowie die Überlebenszeit nach Progression (Post Progression Survival= PPS) anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und unter Berücksichtigung der anderen bekannten Kovariablen des Überlebens der Stellenwert der Progressionsresektion mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse überprüft. Bestandteile der erfassten Daten flossen in eine bizenrische Studie ein und wurden in „Frontiers in Oncology“ veröffentlicht. Die Publikation wurde im Januar 2022 von dem Journal angenommen (Behling et al. 2022). Das Ethikkomitee der Universität Tübingen genehmigte die Studie unter der Projektnummer 111/2014A.

### **2.2. Teilnehmer**

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie, in der alle Patienten und deren Daten im Zeitraum von 2006-2014 erfasst wurden. Bei einem Großteil der Patienten diagnostizierte man

ein Glioblastom WHO-Grad IV, es wurden jedoch auch Tumoren mit WHO-Grad III in die Studie miteinbezogen. Von allen Patienten wurden das Bildmaterial und die elektronischen Akten des Universitätsklinikums Tübingen im dem oben genannten Zeitraum ausgewertet. Anhand einer elektronischen Recherche wurden aus den Patientenakten Daten zur Rekonstruktion des Krankheits- sowie Therapieverlaufs bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts erfasst. Im Falle fehlender Informationen wie beispielsweise Todesdaten, wurden die Hausärzte kontaktiert, um die entsprechenden Informationen zu komplettieren. Es wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten höhergradigen Gliom in die Analyse eingeschlossen. Patienten mit bildmorphologischem Verdacht auf einen hirneigenen Tumor, welcher nicht durch eine operative Maßnahme gesichert wurde, wurden nicht erfasst.



**Abbildung 1:** Kohorten Diagramm

### **2.3. Variablen**

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geburtsdatum und Geschlecht, Datum der Erstdiagnose des Tumors, Zeitpunkt des Todes bzw. Zeitpunkt des letzten Kontakts, Tumorlokalisierung mit Angabe der Seite, präoperatives Tumolvolumen mit Kontrastmittel sowie das postoperative Tumolvolumen mit und ohne Kontrastmittel jeweils in den T1-gewichteten MRT-Sequenzen. Es wurden der histologische Befund inklusive molekulargenetischer Marker wie das Vorliegen einer Isocitrat-Dehydrogenase-Mutation und des epigenetischen Methylierungsstatus der O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase, Informationen zum Vorliegen einer Kortisontherapie und mögliche postoperative Ausfälle erfasst. Die Beurteilung des prä- und postoperativen Allgemeinzustands der Patienten erfolgte mittels des Karnofsky-Index. Dieser beschreibt die Aktivität von Patienten und wird unter Berücksichtigung physiologischer und sozialer Faktoren ermittelt. Der Index wird in Prozent angegeben und beträgt bei normaler geistiger und körperlicher Fitness 100 %. Die Reduktion der Performance wird in 10 %-Schritten bemessen. Der geringste Index beträgt 10 %. Die Indizes werden in Tabelle 2 erläutert. Das Resektionsausmaß wurde durch ein postoperatives MRT-Bild innerhalb von 24 bis 72 Stunden bestimmt. Follow up-MRTs wurden alle drei Monate angefertigt. Festgehalten wurden außerdem Beginn und Art der Weiterbehandlung mit Dosisangaben von Chemotherapie und Bestrahlung, mögliche Therapiepausen sowie Nebenwirkungen und Anzahl der Chemotherapiezyklen. Die gleichen Parameter wurden für die erste Progression erfasst.

**Tabelle 2:** Karnofsky-Index (Karnofsky & Buchenal, 1949)

Karnofsky-Index	Beschreibung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung, Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	Behindert, qualifizierte Hilfe wird benötigt
30 %	Schwerbehindert, Hospitation erforderlich
20 %	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	Tod

## **2.4. Datenanalyse**

Die Gesamtüberlebenszeit wurde als Intervall zwischen dem Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung und dem Eintreten des Todes definiert. Die Überlebenszeit nach Progression definierten wir als Intervall zwischen der Diagnose der ersten Progression und dem Eintreten des Todes.

Die klinischen Daten wurden zwischen den verschiedenen Therapiegruppen verglichen. Die Patienten wurden in zwei bzw. drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde bei Auftreten einer Tumorprogression operiert, die andere Gruppe wurde ohne Operation nur strahlen- oder chemotherapeutisch behandelt. In einer Subgruppeneinteilung erfolgte zusätzlich die Stratifizierung in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in Patienten mit totaler oder subtotaler Resektion oder ohne Resektion bzw. mit Biopsie. Aus diesen Daten wurden das Gesamtüberleben und das Überleben nach Progression anhand von Kaplan-Meier-Kurven bestimmt und dargestellt.

Für die Gesamtüberlebenszeit und die Überlebenszeit nach Progression wurden weitere Analysen mittels Cox-Regressionen durchgeführt, in denen man bei der Bestimmung des Einflusses der Operation bzw. des Resektionsausmaßes die ungleichen Verteilungen der anderen bekannten prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, KPS, das Vorliegen von IDH-Mutationen und den Methylierungsstatus der MGMT, berücksichtigte.

## **2.5. Statistische Analyse**

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch in einer Excel-Tabelle erfasst. Für alle anschließenden statistischen Analysen wurde JMP® (Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1989) Statistische Discovery-Software Version 11.1.1 verwendet.

Prognostische Faktoren wurden mittels der Cox-Regressionsanalyse untersucht und deren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit sowie post-progressionsfreie Überlebenszeit analysiert. Kontinuierliche Daten wie die Variablen Alter und der KPS wurden kategorisiert bzw. dichotomisiert. Die optimalen Schwellenwerte für die Dichotomisierung wurde durch „Classification and Regression Tree“ (CART)-Analysen bestimmt. Die Patienten wurden anhand des Alters in die beiden Gruppen  $\leq 50$  Jahre und  $> 50$  Jahre und anhand des KPS in  $< 80\%$  und  $\geq 80\%$  in jeweils zwei Gruppen dichotomisiert. Bei der Betrachtung des MGMT

Methylierungsstatus wurden die Gruppen methyliert und unmethyliert unterschieden. Die Therapiegruppen wurden in den drei Kategorien zwischen Monochemotherapie, Monoradiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie unterschieden. Die Ergebnisse werden als relatives Risiko Hazard Ratio mit einem 95 % Konfidenzintervall und den resultierenden p-Werten dargestellt.

Im nächsten Schritt wurden die verschiedenen klinisch erfassten Parameter in univariaten Cox-Regressionen hinsichtlich eines signifikanten Einflusses auf die Überlebenszeiten untersucht. Parameter die univariat signifikant ( $p < 0,05$ ) waren wurden in die multivariaten Analysen aufgenommen.

Für das Gesamtüberleben wurden multivariate Cox-RegreSSIONSAnalysen durchgeführt, in denen man den die univariate bestimmten prognostischen Faktoren wie Resektionsausmaß (total, subtotal/Biopsie), Bezug zum Ventrikel (Lage des Tumors), Resektabilität, welche von Tumorgröße/und -lage, Infiltration der peripheren Gewebe und dem Vorhandensein von Metastasen abhängig ist, Alter (< 50 Jahre, > 50 Jahre), Karnofsky-Index (< KPS 80, > KPS 80) und MGMT-Status (methyliert, nicht methyliert) berücksichtigte.

### **3. Ergebnisse**

Im ersten Abschnitt der Ergebnispräsentation werden zunächst die Daten des Gesamtkollektivs in der Primärsituation dargestellt, um zu verdeutlichen, dass es sich um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelt. Im zweiten Abschnitt werden die Ergebnisse nach Progression vorgestellt.

#### **3.1. Primärsituation**

Insgesamt konnten 512 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2014 in unserer Klinik an einem höhergradigen Gliom operiert wurden, in unsere Studie eingeschlossen werden. Für die multivariate Analyse mussten aufgrund von fehlenden Patientendaten 131 Patienten ausgeschlossen werden (siehe Abb.1). Bei 66 Patienten fehlte der MGMT-Methylierungsstatus, bei 29 Patienten konnte kein KPS ermittelt werden, bei 6 Patienten konnte die

prognostische Gruppe nicht zugeordnet werden und 49 Patienten erhielten keine der Standardtherapien, sondern wurden in andere Studien eingeschlossen oder palliativ behandelt.

Für die eigentliche Fragestellung des Stellenwertes der Progressionsresektion in der Behandlung hochgradiger Hirntumoren der 1. Progression standen 322 von den 512 Patienten zur Verfügung. Einhundertsechundsechzig Patienten wurden an einem anderen Zentrum weiterbehandelt bzw. 24 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch progressionsfrei. Von den verbliebenen 322 Patienten erhielten 107 Patienten eine Resektion, 215 Patienten wurden hingegen nicht reseziert oder erhielten lediglich eine Biopsie. Für die Cox-Regressionsanalyse standen nach Ausschluss weiterer 100 Patienten wegen inkompletter Datensätze am Ende 222 Patienten zur Verfügung (siehe Abb. 2).

### **3.1.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs**

Das hier untersuchte Patientenkollektiv umfasst alle Patienten mit einem im Universitätsklinikum Tübingen pathologisch neu diagnostizierten höhergradigen Gliom aus dem Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2014. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag in einem Bereich von 18 bis 87 Jahren, im Mittel bei 62 Jahren. Von den insgesamt 512 untersuchten Patienten waren 231 Frauen (45 %) betroffen und 281 Männer (55 %). Zweihundertvierundvierzig Tumore lagen rechtshemisphärisch, 238 Tumore waren linkshemisphärisch und 30 bilateral lokalisiert. Innerhalb eines Hirnlappens lagen die meisten Tumoren im Frontallappen (n= 148). Im Temporallappen waren 129 Tumore lokalisiert, 49 befanden sich parietal, 25 zentral (fronto-parietal) und 22 occipital. Einundzwanzig der diagnostizierten Tumoren waren multilobulär lokalisiert, drei lagen im Hirnstamm, 23 im Zwischenhirn, vier zerebellar und 88 in weiteren Hirnregionen. Die präoperative und postoperative Patientenperformance wurde mit dem Karnofsky-Index beurteilt. Zweihundert Patienten wiesen zu Studienbeginn einen präoperativen KPS von 90 auf. Zweihundertachtzehn Patienten wiesen einen Karnofsky-Index von 70-80 auf, bei 65 Patienten lag dieser unter 70. Bei 29 Patienten fehlten die entsprechenden Daten. 134 Patienten haben zu Studienbeginn Steroide erhalten, 357 keine entsprechende Medikation. Bei 21 Patienten konnten die

Daten nicht ausreichend ermittelt werden. Eine postoperative konkomitante Radiochemotherapie analog dem Stupp-Schema erhielten 216 Patienten (42 %), eine reine Chemotherapie wurde bei 45 Patienten und eine Radiotherapie bei 177 Patienten durchgeführt. Vierzig Patienten wurden mit einer anderen Form der kombinierten Radiochemotherapie behandelt, 10 erhielten *Best Supportive Care* und bei 24 Patienten fehlten die entsprechenden Informationen, sodass keine Auswertung stattfinden konnte. Bei ca. der Hälfte der Patienten (n= 258) konnte eine vollständige Resektion des Glioms erreicht werden. Eine subtotale Resektion erfolgte bei 142 Patienten und bei 112 Patienten wurde lediglich eine Biopsie durchgeführt (siehe auch Tabelle 3).

**Tabelle 3: Klinische Daten Gesamtkollektiv (n= 512)**

<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	231 (45 %)
Männlich	281 (55 %)
<b>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose</b>	
Median (in Jahren)	62
Durchschnittlich (in Jahren)	18-87
<b>Histologische Diagnose</b>	
Glioblastom	434 (84.5 %)
Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III	59 (12 %)
Anaplastisches gemischtes Gliom WHO-Grad III	11 (2 %)
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III	8 (1.5 %)
<b>Molekulare Marker</b>	429
<b>MGMT</b>	
<i>MGMT</i> Gen Promoter methyliert	163 (32 %)
<i>MGMT</i> Gen Promoter unmethyliert	283 (55 %)
<i>MGMT</i> Gen Promoter fehlende Daten	66 (13 %)
<b>IDH-1</b>	
<i>IDH1</i> Mutation	47 (9 %)
<i>IDH1</i> Wildtyp	361 (71 %)
<i>IDH1</i> fehlende Daten	104 (20 %)
<b>LOH 1p/19q</b>	
Kodeletion	8 (2 %)
Keine Mutation	9 (2 %)
Fehlende Daten	495 (96 %)
<b>Prognostische Gruppen</b>	
I = Glioblastom	434 (85 %)
II = Anaplastisches Gliom, IDH-Wildtyp	41 (8 %)
III = Anaplastisches Gliom, IDH-mutiert	31 (6 %)
Fehlende Daten	6 (1 %)
<b>Tumor Lokalisation</b>	
frontal	148 (29 %)
parietal	49 (10 %)
zentral (fronto-parietal)	25 (5 %)
occipital	22 (4 %)
temporal und Insula	129 (25%)
2 andere Hirnlappen	88 (17 %)
> 2 Hirnlappen	21 (4 %)
zerebellar	4 (1 %)
dienzephal	23 (4 %)
Hirnstamm	3 (1 %)

<b>KPS zu Studienbeginn</b>	
90-100	200 (39 %)
70-80	218 (42.5 %)
<70	65 (13 %)
Fehlende Daten	29 (5.5 %)
<b>Steroidgabe zu Studienbeginn</b>	
Ja	134 (26 %)
Nein	357 (70 %)
Fehlende Daten	21 (4 %)
<b>Resektionsausmaß (EOR)</b>	
Komplettresektion	258 (50 %)
Subtotale Resektion	142 (28 %)
Biopsie	112 (22 %)
<b>Postoperative Therapie</b>	
Chemoradiotherapie analog Stupp	216 (42 %)
Radiotherapie	177 (34.5 %)
Chemotherapie	45 (8.5 %)
Radiochemotherapie	40 (8 %)
<i>Best supportive care</i>	10 (2 %)
Fehlende Daten	24 (5 %)
<b>Gray (erste RT), Median &amp; 5/95 Quantile</b>	
Radiochemotherapie analog	60 (54/60)
Stupp Radiotherapie	39 (28/60)
Radiochemotherapie	60 (59,4/60)

### 3.1.2. Histologische und molekulare Charakterisierung der Tumoren

Bei den untersuchten Tumoren handelte es sich zu 85 % (n= 434) um ein Glioblastom (WHO-Grad IV), zu 11,5 % (n= 59) um anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III), bei acht (1.5 %) Patienten diagnostizierte man anaplastische Oligodendrogliome und bei elf (2 %) Patienten anaplastische Mischtumoren (Oligoastrozytome). Eine Methylierung des MGMT-Promotors konnte bei 163 Tumoren nachgewiesen werden, bei 283 war der MGMT-Promotor der Tumoren unmethyliert, bei weiteren 66 Patienten fehlten die entsprechenden Daten. Mutationen im Isocitrat-Dehydrogenase-Gen wurden bei 47 Patienten festgestellt. Der Großteil der Patienten (n= 361) wies den Wildtyp auf. Bei 104 Patienten erfolgte keine Bestimmung der Isocitrat-Dehydrogenase, bei 47 Patienten konnte eine Mutation bestätigt werden. Die Kodeletion des kurzen Armes von Chromosom 1 (1p) und des langen Armes von Chromosom 19 (19q) wurde bei acht Patienten festgestellt, bei neun Patienten ausgeschlossen und bei 495 Patienten nicht erhoben.

### 3.1.3. Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (siehe Abbildung 2). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aller 512 Patienten lag bei ca. 60 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei ca. 31 % ohne Berücksichtigung therapeutischer oder prognostischer Einflussgrößen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit nach Diagnosestellung eines höhergradigen Glioms lag bei ca. 15 Monaten (CI 95 %, 14-17), bzw. beim Glioblastom bei 14 Monaten (CI 95 %, 13-15), beim IDH-Wildtyp anaplastischen Gliom bei 17 Monaten (CI 95 %, 9-30) und beim IDH mutierten anaplastischen Gliom bei 111 Monaten (CI 95 %, 76-offen). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die vorliegende Patientengruppe nicht homogen war und eine unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Einflussgrößen wie beispielsweise Alter, KPS oder auch der MGMT-Status vorlag.

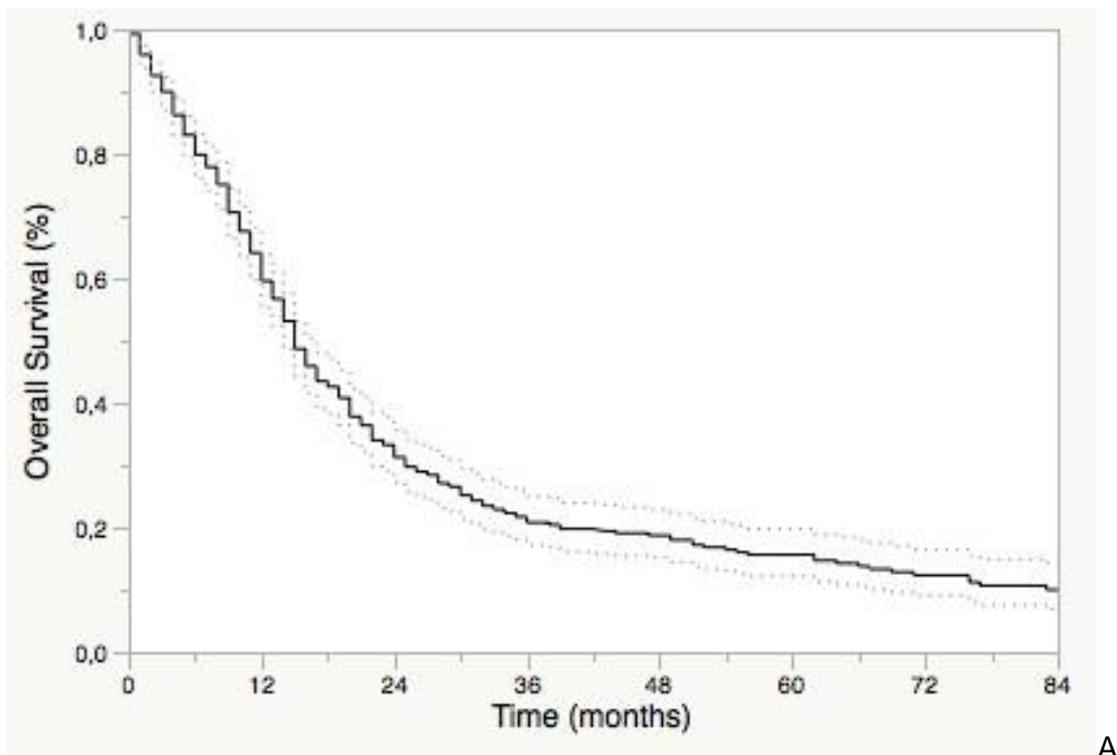


Abbildung 2: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n= 512)

### 3.1.4. Multivariate Analyse

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse konnte nach Ausschluss aller Patienten ohne vollständige klinische und molekulare Datenerhebung bei 381 Patienten durchgeführt werden. Hierbei wurden zusätzlich zu dem Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Überlebenszeit alle weiteren prognostischen Einflussfaktoren wie Alter, Karnofsky-Index, MGMT-Status, die molekulare Gruppe des Tumors und die Art der Folgetherapie analysiert.

Die Analyse der Kovariaten zeigte erwartungsgemäß einen Vorteil im Überleben für die anaplastischen Gliome (WHO-Grad III) gegenüber der Glioblastome (WHO-Grad IV). So war das Risiko eines Patienten mit einem anaplastischen Gliom (WHO-Grad III) und bestehender IDH-Mutation hochsignifikant geringer als bei einem Patienten mit einem Glioblastom (HR = 0,1; CI 95 % 0,04-0,26;  $p < 0,0001$ ) zu versterben. Ein anaplastisches Gliom (WHO-Grad III) mit nicht mutierten IDH-Wildtyp zeigte ebenfalls eine bessere Prognose als ein nicht IDH mutiertes Glioblastom (HR 0,62; CI 95 % 0,37-0,96;  $p = 0,033$ ).

Die Patienten wurden zur Ermittlung des prognostischen Einflusses des Alters auf die Gesamtüberlebenszeit in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten im Alter von 50 Jahren und jünger gegenüber Patienten, die älter als 50 Jahre waren. Diese beiden Altersgruppen unterschieden sich in ihrer Überlebenszeit signifikant, jüngere Patienten zeigten ein geringeres Risiko zu versterben (HR= 0,59; CI 95 % 0,42-0,84;  $p = 0,002$ ).

Bei einem Großteil aller Tumorerkrankungen stellt der Allgemeinzustand, z. B. gemessen am Karnofsky-Index, einen wichtigen Prognosefaktor dar. Zur Analyse wurde der KPS in zwei Gruppen stratifiziert, bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand mit einem KPS gleich oder besser 80 und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von schlechter 80. Unsere Analyse mittels Cox-Regression ergab jedoch keinen signifikanten eigenständigen Einfluss des Allgemeinzustands auf die Gesamtüberlebenszeit (HR = 0,82; CI 95 % 0,63-1,09;  $p = 0,18$ ).

Der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors zeigte hingegen in der Cox Regression einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit mit einem geringeren Risiko zu Sterben für Patienten mit einem methylierten MGMT-Promotor im Tumor (HR = 0,55; CI 95 % 0,42-0,72;  $p < 0,0001$ ).

Das Ausmaß der Resektion zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. Es zeigte sich, dass eine vollständige Resektion, d. h. ohne verbleibende kontrastmittelaufnehmende Anteile des Tumors im postoperativen MRT, signifikant vorteilhaft ist (HR = 0,68; CI 95 % 0,53-086; p = 0,002) im Vergleich mit jenen Patienten mit Resttumor, die lediglich teilreseziert oder biopsiert wurden.

Im Vergleich zwischen den verschiedenen postoperativen Therapiemodalitäten zeigten sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse signifikante Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit. Zwar zeigte sich zwischen alleiniger Radiotherapie kein Vorteil gegenüber einer reinen Chemotherapie (HR = 0,88; CI 95 % 0,57-1,39; p = 0,58), jedoch verdeutlicht die Analyse, dass die Patienten, welche postoperativ eine kombinierte und adjuvante Radiochemotherapie mit TMZ erhielten, einen signifikant geringeren Hazard Ratio (HR = 0,38; CI 95 % 0,25-0,60; p < 0.0001) aufwiesen.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse verdeutlichte, dass fünf der sechs identifizierten Risikofaktoren auch in der multivariaten Regression einen unabhängigen signifikante Einfluss auf das Überleben der Patienten aufwiesen. Lediglich der KPS zeigte keinen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv (p-Wert höher als 0,05).

### **3.2. Progression**

Von den ursprünglich 512 erhobenen Patienten wurde bei 322 Patienten eine Progression im Krankheitsverlauf dokumentiert. Bei 24 Patienten wurde bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Progression des Tumors festgestellt. Bei weiteren 166 Patienten konnte der Krankheitsverlauf nicht weiterverfolgt werden, da die Therapie an anderen Zentren fortgeführt wurde. Von den 322 Patienten mussten für die finale multivariate Cox-Regressionsanalyse 100 Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden, sodass schließlich 222 Patienten zur Verfügung standen.

### **3.2.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektives in der ersten Progression**

In dem vorliegenden Patientenkollektiv waren 87 Patienten weiblich und 135 männlich. Neunundsiebzig der oben genannten Patienten wurden nach Diagnosestellung der ersten Progression erneut operiert, 143 Patienten erhielten keine weitere Resektion. Hinsichtlich des Resektionsausmaßes unterschieden sich die Patienten wie folgt: Fünfzig der 79 operierten Progressionspatienten erhielten eine vollständige Resektion des Tumors, 23 Tumore wurden teilreseziert und sechs wurden biopsiert.

In der Gruppe der operierten Patienten lag das Alter im Median bei ca. 57 Jahren, das Alter der Patienten ohne Operation war mit 60 Jahren im Median leicht höher. Patienten, die eine Operation bei der Diagnose einer Progression erhielten, hatten durchschnittlich einen höheren Karnofsky-Index als diejenigen, bei denen, die nicht mehr operiert wurden. In der Gruppe der operierten Patienten hatten 46 Patienten einen Karnofsky-Index von 90-100 %, 19 Patienten einen KPS von 70-80 % und 14 Patienten einen KPS Wert unter 70%. In der Gruppe, der nicht operierten Erkrankten lag der Karnofsky-Index bei 66 Patienten bei 90-100 %, bei 46 Patienten bei 70-80 % und bei 31 Patienten unter 70 %. Tumorlokalisation und unterschiedliche Behandlungsstrategien hinsichtlich einer Radio- und/oder Chemotherapie sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Klinische Daten Progressionskollektiv (n=222 (%))

<b>Operation zum Zeitpunkt der Progression</b>	Ja 79 (100)	Nein 143 (100)
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	30 (38)	57 (40)
Männlich	49 (62)	86 (60)
<b>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose</b>		
Median (in Jahren)	57	60
durchschnittlich (in Jahren)	21-77	18-84
<b>Histologische Diagnose</b>		
Glioblastom	63 (80)	127 (89)
Anaplastisches Astrocytom WHO Grad III	14 (18)	11 (8)
Anaplastisches gemischtes Gliom WHO-Grad III	0(0)	3 (2)
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO-Grad III	2(2)	2 (1)
<b>Molekulare Marker</b>		
<b>MGMT</b>		
<i>MGMT</i> Gen Promoter methyliert	24 (30)	54 (38)
<i>MGMT</i> Gen Promoter unmethyliert	55 (70)	89 (62)
<b>IDH-1</b>		
<i>IDH1</i> Mutation	7 (9)	12 (8)
<i>IDH1</i> Wildtyp	51 (64.5)	120 (84)
<i>IDH1</i> fehlende Daten	21 (26.5)	11 (8)
LOH 1p/19q Kodeletion	1 (1)	2 (1)
Keine Mutation	78 (99)	141 (99)
<b>Prognostische Gruppen</b>		
I = Glioblastom	63 (80)	127 (89)
II= Anaplastisches Gliom, IDH Wildtyp	10 (13)	8 (5.5)
III= Anaplastisches Gliom, IDH mutiert	6 (7)	8 (5.5)
<b>Tumorlokalisation</b>		
frontal	18 (23)	46 (32)
parietal	14 (18)	14 (10)
zentral (fronto-parietal)	1 (1)	10 (7)
occipital	4 (5)	1 (1)
temporal und Insula	28 (35)	42 (29)
andere 2 Hirnlappen	9(11)	23(16)
> 2 Hirnlappen	3 (4)	3 (2)
cerebellar	1 (1)	0
dienzephal	0 (0)	4 (3)
Hirnstamm	1 (1)	0 (0)

<b>Seite</b>			
Rechte Hemisphäre		39 (49)	68 (48)
Linke Hemisphäre		38 (48)	70 (49)
Bilateral		2 (3)	5 (3)
<b>KPS zum Zeitpunkt der Progression</b>			
90-100		46 (58)	66 (46)
70-80		19 (24)	46 (32)
< 70		14 (18)	31 (22)
<b>Steroid zu Studienbeginn</b>			
Ja		14 (17)	33 (23)
Nein		59 (75)	108 (76)
Fehlende Daten		6 (8)	2 (1)
<b>Resektionsgröße in der Primärtherapie</b>			
Komplettresektion		50 (63)	70 (49)
Subtotale Resektion		23 (29)	48 (34)
Biopsie		6 (8)	25 (17)
<b>Postoperative primäre Therapie</b>			
Chemoradiotherapie analog Stupp		52 (66)	84 (59)
Radiotherapie		17 (21)	42 (29)
Chemotherapie		10 (13)	17 (12)
<b>Gray (primäre RT), Median &amp; 5/95 Quantile</b>			
Radiochemotherapie analog Stupp		60 (44/60)	60 (54/60)
Radiotherapie		60 (34/64)	42 (33/60)
Chemotherapie		0	0
<b>Resektionsausmaß bei Progression</b>	Biopsie e o. Keine 144 (65)	Subtotal 16 (7)	Total 62 (28)

### 3.2.2. Histologische und molekulare Charakteristika

Bei insgesamt 190 von 222 wurde ein Glioblastom WHO-Grad IV histologisch gesichert. Die restlichen histologischen Befunde ergaben 25 anaplastische Astrozytome, vier anaplastische Oligodendrogliome und drei (gemischte) anaplastische Oligoastrozytome (WHO-Grade III).

Die molekulare Diagnostik ergab eine Methylierung des MGMT-Promotors in 78 der Fälle, wohingegen bei 144 Patienten im Progressionstumor keine Methylierung der MGMT festgestellt wurde. Mutationen des Isocitrat-Dehydrogenase-Gens wurden bei insgesamt 19 Patienten nachgewiesen. Der IDH-Wildtyp wurde bei 171 Patienten ermittelt. Bei 32 Patienten fehlten die entsprechenden molekularen Daten. Eine Kodeletion des LOH 1p/19q zeigten

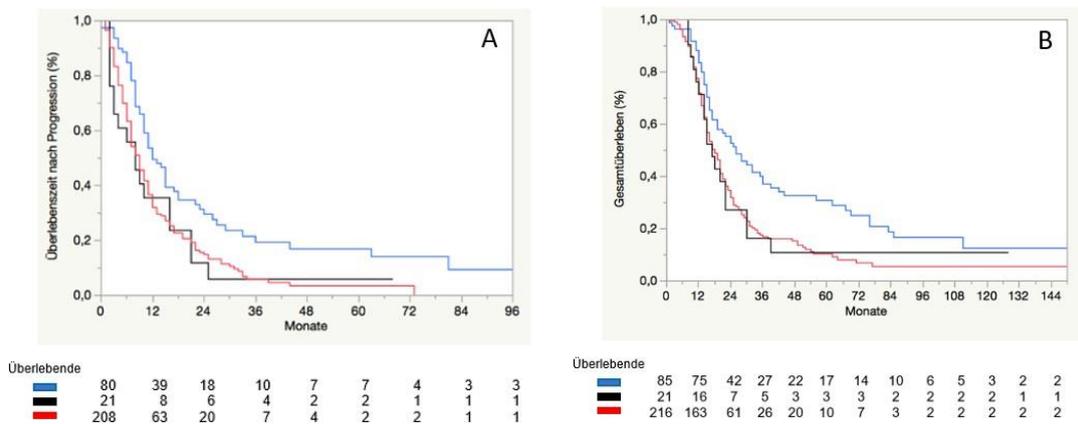
nur 1 % aller Patienten im untersuchten Kollektiv.

### **3.2.3. Überlebenszeitanalyse**

Die univariate Darstellung unserer Ergebnisse der Überlebenszeit nach Progression bzw. des Gesamtüberlebens erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in dem Patientenkollektiv nach erfolgter Re-Resektion lag bei 22 (17-30) Monaten, die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 80 % und die 2-Jahres-Überlebenschance bei ca. 27 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit in dem Patientenkollektiv, welches eine komplette Re-Resektion erhielt (Gruppe A), lag bei 26 Monaten (95 % CI, 19-36), die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei ca. 84% und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 53%. Bei Patienten, die keine erneute Resektion (Gruppe C) erhielten lag die Gesamtüberlebenszeit bei ca. 18 Monaten (CI 95 %, 15-20). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag hier bei ca. 72 %, die 2-Jahres-Überlebenschance bei ca. 32 %. Bei Patienten, deren Tumor teilreseziert wurde (Gruppe B), ließ sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von ca. 17 Monaten (CI 95 %, 12-22) verzeichnen. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Patientengruppe bei ca. 71 %, die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei ca. 27 %.

Es ergab sich nach stattgefundener Re-Resektion eine Überlebenszeit von 12,4 Monaten nach Progression. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Überlebenszeit nach Progression bei operierten Patienten im Vergleich zu nicht- bzw. teiloperierten Patienten in der Progressionsbehandlung. In der Gruppe der komplett resezierten Patienten ergab sich eine Überlebenszeit nach Progression von zwölf Monaten (CI 95 %, 10-17) (siehe Abbildung 3). Erfolgte nach Diagnosestellung einer Progression keine erneute Operation, so war dies mit einer deutlichen Verschlechterung der Überlebenszeit nach Progression auf durchschnittlich neun Monate (CI 95 %, 7-10) assoziiert. Die Überlebenszeit nach Progression der Patienten mit subtotaler Resektion lag bei acht Monaten (CI 95 %, 3-16).



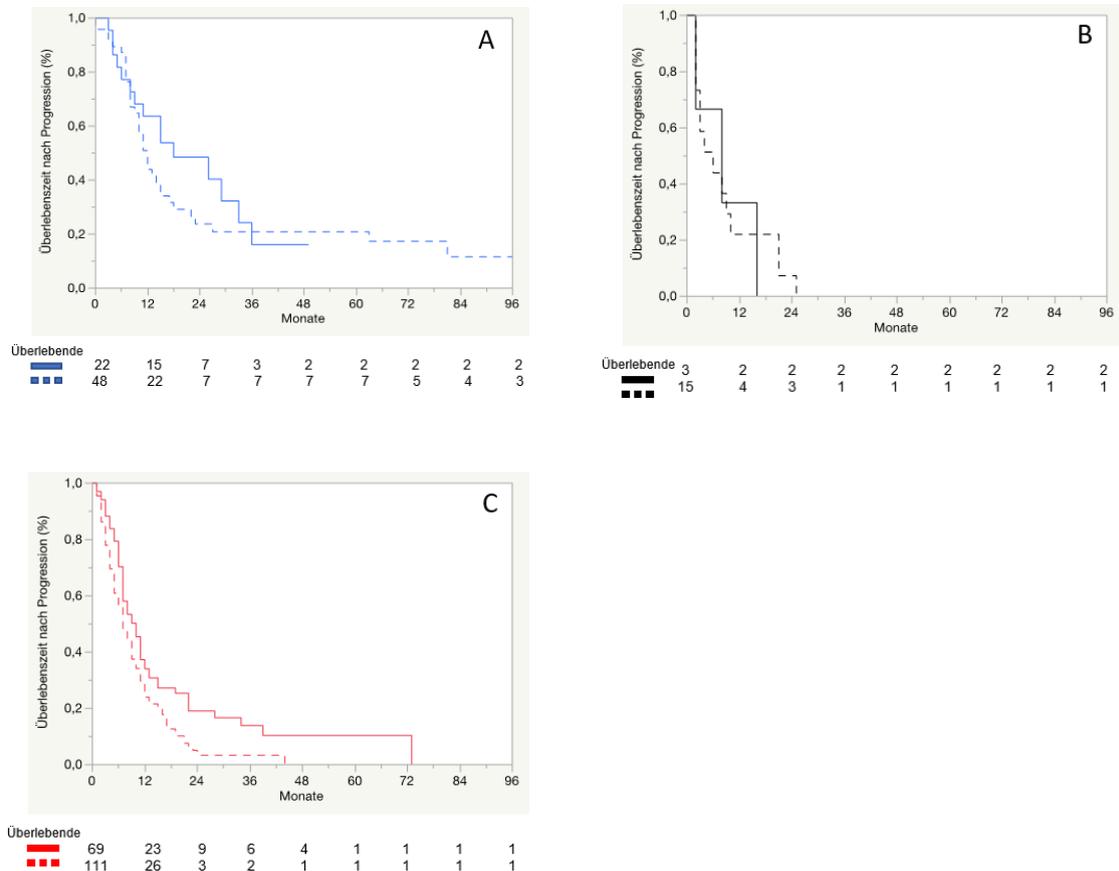
**Abbildung 3: Überlebenszeit nach Progression (n= 80) (A) und des Gesamtüberlebens (n= 85) (B).** Blau: Komplettresektion, Schwarz: Teilresektion, Rot: keine Resektion/ Biopsie

### 3.2.3.1. Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes und des MGMT-Status

Des Weiteren wurde die Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des MGMT Status und des Resektionsausmaßes analysiert. Die Überlebenszeit nach Progression der Patienten lag nach Komplettresektion (Gruppe A) bei methylierter MGMT (Gruppe A) bei 18 (CI 95 %, 8-33) Monaten, die 1-Jahres-Überlebenschance bei 64 % und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 48%. Bei unmethyliertem MGMT Status lag hingegen die mediane Überlebenszeit nach Progression nur bei ca. 12 Monaten (CI 95 %, 9-15), die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 44 % und nach 24 Monaten bei 24 %. Bei inkompletter Resektion (Gruppe B) hingegen lag bei Patienten mitmethyliertem MGMT die mediane Überlebenszeit nach Progression bei ca. acht Monaten (CI 95 %, 2-16) und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 33 %. Patienten mit unmethyliertem MGMT wiesen eine mediane Überlebenszeit von sechs Monaten (CI 95 %, 2-10) auf und die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei ca. 22 % (siehe auch Abbildung 4).

Patienten, bei denen nach Diagnosestellung einer Progression keine weitere Resektion erfolgte (Gruppe C), zeigten bei methyliertem MGMT eine mediane Überlebenszeit nach Progression von zehn (CI 95 %, 07-11) Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 34 %, und bei unmethyliertem

MGMT eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von sieben Monaten (CI 95 %, 06-09) mit einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 24 %.



**Abbildung 4: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des MGMT-Status.** Nach Komplettresektion (n= 10) (A), nach inkompletter Resektion (n= 3)(B), nach Biopsie/ keiner Resektion (n= 28) (C). Volle Linie: methyliert, gestrichelte Linie: unmethyliert

### 3.2.3.2. Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes und des Karnofsky-Index

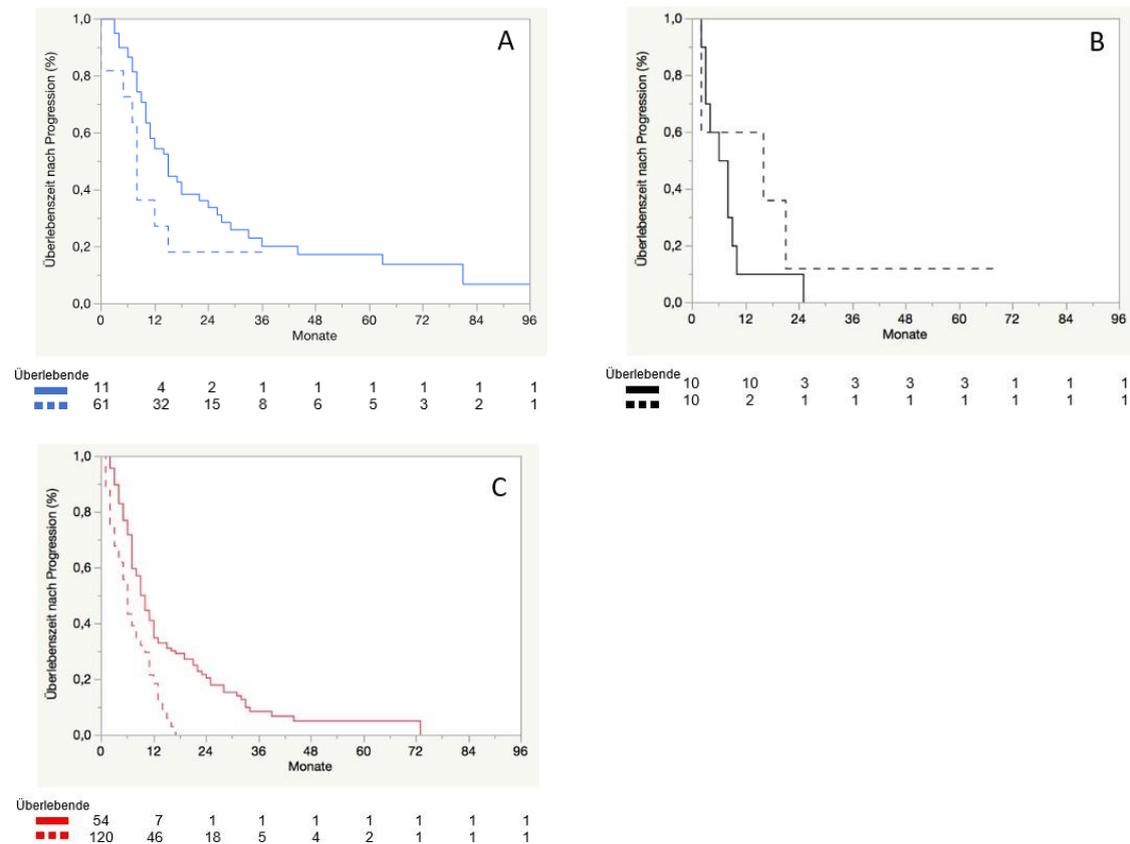
Bei Patienten der Gruppe A mit einem Karnofsky-Index < 80 konnte eine mediane Überlebenszeit nach Progression von acht Monaten (CI 95 %, 0-15) verzeichnet werden. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Gruppe bei 27 %, nach 24 Monaten bei 18 %. Patienten mit einem Karnofsky-Index >= 80 hatten mit 15 Monaten (CI 95 %, 10-22) eine fast doppelt so hohe mediane Überlebenszeit nach Progression. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 54 %, die 2-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit bei 34 %.

In Gruppe B, in welcher Patienten eine inkomplette Resektion des Tumors

erhalten haben, zeigten die Patienten mit einem Karnofsky Performance Status  $\geq 80$  eine mediane Überlebenszeit nach Progression von 16 Monaten (CI 95 %, 2-21), die 1-Jahres- und 2-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 60 % bzw. 12 %. Bei Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 80 war das mediane Überleben nach Progression sieben Monate (CI 95 %, 2-9), die 1-Jahres-Überlebenszeit lag hier bei 10 %.

Patienten der Gruppe C, welche einen Karnofsky-Index  $\geq 80$  aufwiesen, zeigten eine mediane Überlebenszeit nach Progression von zehn Monaten (CI 95 %, 8-12), die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 35 % und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 21 %. Bei Patienten mit einem geringeren Karnofsky-Index zeigte sich eine mediane Überlebenszeit nach Progression von sechs Monaten (CI 95 %, 4-8), die 1-Jahres- und 2-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 19 % bzw. bei 0 % (siehe Abbildung 5).

In der univariaten Regressionsanalyse zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil im Gesamtüberleben und im Überleben nach Progression ( $p = 0,0001$ ) bei Patienten mit einem KPS von über 80 gegenüber Patienten mit einem geringeren Karnofsky-Index als 80.



**Abbildung 5: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des KPS**  
 Komplettresektion (n=11) (A), Inkomplette Resektion (n=10) (B), Biopsie/ keine Resektion (n=34) (C). Volle Linie= KPS ≥ 80. Gestrichelte Linie= KPS < 80.

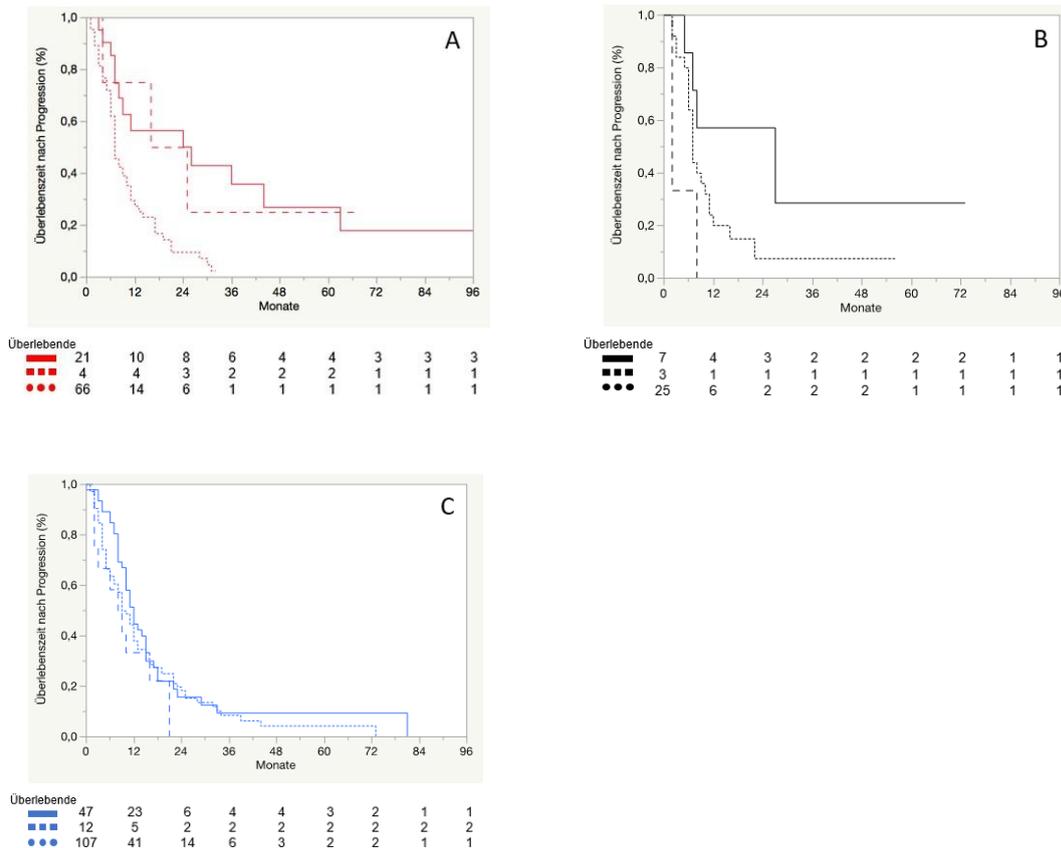
### 3.2.3.3. Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes und der Therapiemodalitäten

Im Vergleich der drei unterschiedlichen Therapiearme zeigten sich folgende Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit nach Progression:

Nach adjuvanter Radiochemotherapie betrug in Gruppe A die mediane Überlebenszeit nach Progression 26 Monate (CI 95 %, 7-63), die Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei zwölf Monaten bei 56 %, nach 24 Monaten bei 50 %. In Gruppe B lag die mediane Überlebenszeit nach Progression bei zwei Monaten (CI 95 %, 2-8) und die 1-Jahres-Überlebenszeit bei 0%. In Gruppe C war die mediane Überlebenszeit nach Progression sieben Monate (CI 95 %, 06-10). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 27 % und die 2-Jahresbilanz bei ca. 7 %.

Bei Patienten, die eine Monoradiotherapie in Kombination mit einer Komplettresektion (Gruppe A) erhielten, ergab sich eine mediane Überlebenszeit nach Progression von 27 Monaten (CI 95 %, 5 bis offen), die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei jeweils 57 %. Patienten mit inkompletter Progressionsentfernung lebten nach Progression im Median zwei Monate (CI 95 %, 02-08), die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Progression lag bei ca. 0%. Das Patientenkollektiv, welches gänzlich ohne Resektion des Progressionstumors therapiert wurde, lebte im Median nach Progression sieben Monate (CI 95 %, 06-11). Die 1-Jahres-Überlebenschance lag bei 20 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 8%.

Die Patientengruppe, die mit einer Chemotherapie und kompletter Resektion nach Progression behandelt wurde (Gruppe A), zeigte eine mediane Überlebenszeit nach Progression von zwölf Monaten (CI 95 %, 10-15). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 45 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 16 %. Mit inkompletter Resektion lebten die Patienten nach Progression noch 8,5 Monate (CI 95 %, 2-16). Die 1-Jahres-Überlebenszeit lag bei ca. 33 %, nach zwei Jahren lag sie bei 0 %. Das Patientenkollektiv ohne Progressionsresektion zeigte eine neunmonatige (CI 95 %, 8-12) mediane Überlebenszeit nach Progression. Nach einem Jahr lebten noch ca.38 %, nach zwei Jahren lebten noch 18 % der Patienten (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit der Therapiemodalität.** Radiochemotherapie (n= 5) (A), Radiotherapie (n= 2) (B), Chemotherapie (n= 10) (C). Volle Linie: Komplettresektion. Gestrichelte Linie: Inkomplette Resektion. Gepunktete Linie: Biopsie/ keine Resektion

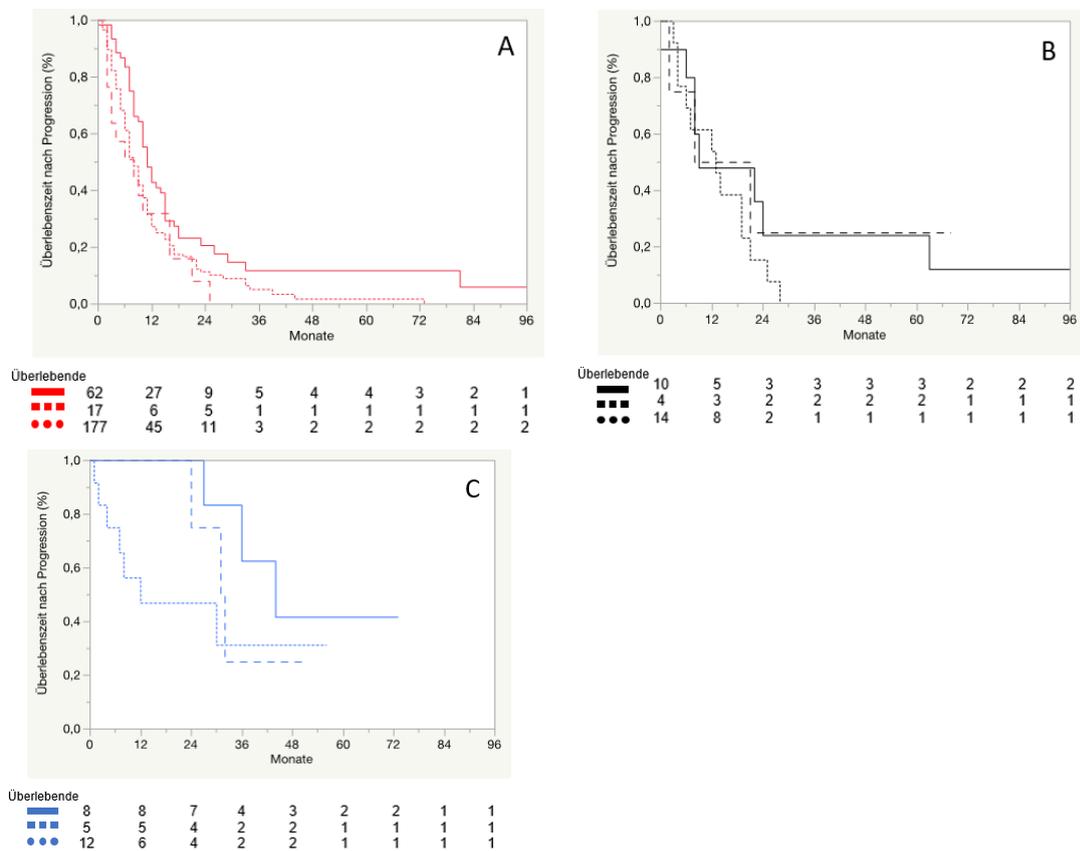
### 3.2.3.4. Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes und der Prognosegruppe

Es erfolgte eine weitere Analyse der Überlebenszeit nach Progression stratifiziert nach Resektionsausmaß und Prognosegruppe. Patienten mit einem Glioblastom ohne IDH-Mutation (Wildtyp) hatten eine mediane Überlebenszeit nach Progression von elf Monaten (CI 95 %, 10-15) nach vollständiger Resektion des Progressionstumors. Patienten, deren Tumor inkomplett reseziert wurden, lebten im Median acht Monate (CI 95 %, 2-16). Patienten, deren Progressionstumor nicht entfernt wurde, zeigten eine mediane Überlebenszeit von ebenfalls acht Monaten (CI 95 %, 7-9). Patienten mit WHO-Grad-III-Tumoren und nicht mutierter Isocitrat-Dehydrogenase (Wildtyp) zeigten eine mediane Überlebenszeit von neun Monaten (CI 95 %, 0-63) nach erfolgter Progressionsdiagnose und kompletter Resektion des Tumors. Nach erfolgter Teilresektion des Tumors lebten die Betroffenen im Median 14,5 Monate

(CI 95 %, 2 bis offen). Ohne Resektion lebte diese Prognosegruppe im Median 13 Monate (CI 95 %, 4-19).

Die Prognosegruppe mit einer Punktmutation im IDH-Gen lebte nach kompletter Rezidivresektion im Median 44 Monate (CI 95 %, 27 bis offen). Erfolgte in der Gruppe keine Resektion lag die Medianzeit bei zwölf Monaten (CI 95 %, 2 bis offen) (siehe Abbildung 7).

Die Regressionsanalyse zeigte einen hochsignifikanten negativen Einfluss der Prognosegruppe des Glioblastoms im Vergleich zu Tumoren des WHO-Grades III in der Überlebenszeit nach Progression ( $p < 0,0001$ ) sowie im Gesamtüberleben ( $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 7: Überlebenszeit nach Progression in Abhängigkeit der Prognosegruppe. Glioblastom, IDH negativ (n= 62)(A), WHO-Grad III, IDH-Wildtyp (n= 10)(B), WHO- Grad III, IDH mutiert (n= 8)(C). Volle Linie= Komplettresektion. Gestrichelte Linie: Inkomplette Resektion. Gepunktete Linie: Biopsie/ keine Resektion**

### **3.2.4. Univariate Analyse weiterer Variablen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und Überlebens nach Progression**

Ein Vergleich der Altersgruppen  $\leq 50$  Jahren und  $> 50$  Jahren zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters zugunsten der jüngeren Gruppierung ( $p < 0,0001$ ). Patienten  $\leq 50$  Jahren zeigten einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und Überleben nach Progression.

In der Regressionsanalyse konnte kein Benefit für das männliche oder weibliche Geschlecht hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p = 0,66$ ) oder Überlebens nach Progression ( $p = 0,76$ ) festgestellt werden.

Die Analyse zeigte für die Gabe von Steroiden am präoperativen Tag keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Progression ( $p = 0,69$ ) noch auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,16$ ).

### **3.2.5. Multivariate Analysen der Re-Resektion**

Die multivariate Cox-Regression zeigt, dass eine erneute Resektion nach Diagnose einer Progression einen signifikanten Einflussfaktor (Prädiktor) für das Gesamtüberleben darstellt (HR = 0,67; CI 95 % 0,51-0,87;  $p = 0,003$ ). In der Überlebenszeit nach Progression konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des HR verzeichnet werden (HR = 0,52; CI 95 % 0,37-0,72;  $p < 0,0001$ ) durch eine erneute Resektion in der Progression.

Das Resektionsausmaß wurde hier in einer Cox-Regressionsanalyse kategorisiert verglichen und ausgewertet. Wie bereits in der univariaten Analyse wurde zur Ermittlung des prognostischen Einflusses des Resektionsausmaßes auf die Gesamtüberlebenszeit zwischen totaler (Gruppe A), subtotaler (Gruppe B) und keiner Resektion/ Biopsie (Gruppe C) unterschieden. In Gruppe B zeigte sich, dass eine Teilresektion des Tumors keine entscheidenden Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR = 1,06; CI 95 % 0,60-1,77;  $p = 0,84$ ) sowie auf das progressionsfreie Überleben hat (HR = 0,59; CI 95 % 0,24-1,21;  $p = 0,16$ ). Einen prognostisch hochsignifikanten Einfluss hatte hingegen eine vollständige Resektion des Tumors (Gruppe A). Dies zeigt sich sowohl in der Gesamtüberlebenszeit (HR = 0,57; CI 95 % 0,39-0,81;  $p = 0,002$ ) wie auch in der Überlebenszeit nach Progression (HR = 0,45; CI 95 % 0,29-0,67;  $p < 0,0001$ ) (siehe auch Tabelle 5).

**Tabelle 5: Einfluss des Resektionsausmaßes hinsichtlich Gesamtüberleben und Überleben nach Progression**

Überlebenszeit	Resektion der Progression		
	Nein (C)	Subtotal (B)	Total (A)
Gesamtüberleben	HR (95 %CI)	HR (95 %CI)	HR (95 %CI)
Unangepasst	1.0	1.02 (0.64-1.62), p= 0.95	0.60 (0.46-0.80), p= 0.0006
Angepasst	1.0	1.06 (0.60-1.77), p= 0.84	0.57 (0.39-0.81), p= 0.001
Überleben nach Progression	HR (95 %CI)	HR (95 %CI)	HR (95 %CI)
Unangepasst	1.0	1.17 (0.70-1.78), p= 0.64	0.59 (0.43-0.80), p= 0.0006
Angepasst	1.0	0.59 (0.24-1.21), p= 0.16	0.45 (0.29-0.67), p<0.0001

### 3.2.6. Analyse der Kovariablen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS)

In der multivariaten Analyse wurden die klinischen und histologischen Parameter als Kovariablen in Bezug auf das Gesamtüberleben eingesetzt. Es wurden folgende Variablen untersucht: das Resektionsausmaß der Re-Resektion, Karnofsky-Index, Resektionsausmaß der Primärresektion, Alter, Therapiemodalitäten, MGMT Status und prognostische Gruppen.

Die Cox- Regressionsanalyse bestätigte die prognostische Rolle des Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Progression. Ein Allgemeinzustand KPS > 80 war mit einer hoch signifikant höheren Gesamtüberlebenszeit assoziiert (HR = 2,0; CI 95 % 1,41-2,7; p = 0,0001). Die Methylierung des MGMT-Promotors konnte ebenfalls als prognostisch günstiger Faktor hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit bestätigt werden (HR = 0,57; CI 95 % 0,4-0,8; p = 0,0011). Eine Mutation im Biomarker IDH-Gen (HR = 0,11; 95 % CI 0,04-0,26; p = < 0,0001) ist auch als signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens anzusehen. Darüber hinaus zeigte sich, dass sowohl die kombinierte Radiochemotherapie (HR = 0,26; CI 95 % 0,16-0,46; p < 0,0001) als auch die alleinige Radiotherapie (HR = 0,39; CI 95 % 0,22-0,71; p = 0,002) der Chemotherapie überlegen war. Dementgegen zeigte ein jüngeres Alter unter 50 Jahren (HR = 0,77; CI 95 % 0,52-1,13; p = 0,19) keinen prognostisch günstigen Einfluss auf die Dauer der Gesamtüberlebenszeit (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Kovariablen im OS, Cox-Regressionsanalyse**

<b>Kovariable OS</b>	<b>Resektion der Progression (RR (95 %CI))</b>		
Alter	> 50 Jahre 1,0	≤ 50 Jahre 0,77 (0,52-1,13), p= 0,19	
KPS bei Progression	< 80 1,0	≥ 80 2,0 (1,41-2,76), p= 0,0001	
MGMT Status	Unmethyliert 1,0	Methyliert 0,57 (0,4-0,8), p=0,001	
Prognostische Gruppe	Glioblastoma 1,0	Grade III Gliom, IDH WT 0,56 (0,31-0,96), p= 0,035	Grade III Gliom IDH mut. 0,11 (0,04-0,26), p=< 0,0001
Primäres EOR	Subtotal oder Biopsie 1,0	Vollständige Resektion 0,85 (0,61-1,16), p= 0,22	
Therapiegruppe	Chemotherapie 1,0	Radiotherapie 0,39 (0,22-0,71), p= 0,002	Radiochemotherapie 0,26 (0,16-0,46), p< 0,0001

### **3.2.7. Analyse der Kovariablen in Bezug auf das Überleben nach Progression (PPS)**

Des Weiteren wurden die Kovariablen in Bezug auf das Überleben nach Progression untersucht. Es zeigte sich, dass sich ein Karnofsky-Index < 80 auch positiv auf das Überleben nach Progression auswirkt (HR = 1,65; CI 95 % 1,17-2,31; p = 0,00045).

Der Methylierungsstatus des MGMT Promotor Gens spielte auch im Überleben nach Progression eine prognostische Rolle (HR = 0,64; CI 95 % 0,46-0,90; p = 0,01).

In der multivariaten Analyse der Isocitrat-Dehydrogenase erwies sich eine Mutation des Gens als prognostisch günstiger Faktor in Bezug auf das Überleben nach Progression (HR = 0,26; CI 95 % 0,09-0,64; p = 0,002).

Der Vergleich der Therapiemodalitäten zeigte, dass sich sowohl eine Monoradiotherapie (HR = 0,53; CI 95 % 0,03-0,94; p = 0,03) als auch eine kombinierte Radiochemotherapie in der Primärsituation (HR = 0,52; CI 95 % 0,31-0,9; p = 0,02) im Vergleich zu einer Monochemotherapie, positiv auf das Überleben nach Progression auswirkt.

Aus der Analyse ergibt sich, dass ein jüngeres Alter < 50 Jahren (HR = 0,76 CI 95 % 0,51-1,13; p = 0,19) keinen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Progression hatte.

Die Analyse des unterschiedlichen Resektionsausmaßes zeigte eine signifikante Verbesserung im Überleben nach Progression nach Totalresektion der Progression (HR = 0,57; CI 95 % 0,39-0,81; p = 0,008). Eine subtotale Resektion führte im Vergleich zu keiner Resektion zu keiner verbesserten Prognose (HR = 1,06; CI 95 % 0,6-1,78; p = 0,79) (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Kovariablen im PPS Cox-Regressionsanalyse**

Kovariabe PPS	Resektion der Progression (RR (95 %CI))		
Alter	>50 Jahre 1,0	≤50 Jahre 0,76 (0,51-1,13), p= 0,18	
KPS bei Progression	<80 1,0	≥80 1,65 (1,17-2,31), p= 0,00045	
MGMT Status	Unmethyliert 1,0	Methyliert 0,64 (0,46-0,90), p= 0,01	
Prognostische Gruppe	Glioblastoma 1,0	Grade III Gliom, IDH WT 0,71 (0,38-1,21), p= 0,21	Grade III Gliom, IDH mut. 0,26 (0,09-0,64), p= 0,002
Primäres EOR	Subtotal oder Biopsie 1,0	Vollständige Resektion 0,57 (0,39-0,81), p= 0,002	Subtotale Resektion 1,07 (0,60-1,78), p= 0,05
Therapiegruppe	Chemotherapie 1,0	Radiotherapie 0,53 (0,31-0,95), p= 0,03	Radiochemotherapie 0,52 (0,31-0,90), p= 0,02

## 4. Diskussion

Das Glioblastom ist einer der häufigsten hirneigenen Tumore im Erwachsenenalter. Derzeit ist der Goldstandard in der Primärtherapie eine möglichst weitreichende Resektion des Tumors und eine anschließende kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid. Im Anschluss daran erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid. Mit diesem Behandlungskonzept wird ein medianes Überleben von ca. 14,6 Monaten erzielt (Sanai et al. 2011). Ein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Progressionstherapie liegt derzeit nicht vor. Zwar liegen aktuell einige Therapiestudien vor, die einen Überlebensvorteil in der Progressionsresektion zeigen konnten, jedoch sind diese häufig durch eine geringe Patientenpopulation oder durch die Heterogenität der adjuvanten Therapie in ihrer Aussagekraft limitiert (Oppenlander et al. 2014). In der vorliegenden Studie wurden die Prädiktoren in der ersten Progression höhergradiger Gliome untersucht. Ziel der Studie war es, den Stellenwert einer erneuten Tumorresektion nach Diagnosestellung einer Progression hinsichtlich des Überlebens nach Progression sowie des Gesamtüberlebens zu identifizieren. Es wurden Daten von 512 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2014 in neurochirurgischer Betreuung im Universitätsklinikum in Tübingen, Baden-Württemberg, befanden. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, bei denen ein histologisch gesichertes höhergradiges Gliom nachgewiesen wurde. Zur Analyse der Primärsituation konnten 381 Patientendaten ausgewertet werden. Für die multivariaten Analysen standen 222 Patienten zur Verfügung. Nach Identifizierung möglicher signifikanter Einflussfaktoren durch univariate Regressionen wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, die die ungleiche Verteilung der anderen Kovariablen (Risikofaktoren) mitberücksichtigen.

## **4.1. Diskussion des Patientenkollektivs**

### **4.1.1. Gesamtkollektiv**

In dem dargestellten Gesamtkollektiv litten 85 % der Patienten an einem Glioblastom WHO-Grad IV. Zwölf Prozent der Patienten hatten ein anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III, 2 % der Patienten litten an einem gemischten anaplastischen Astrozytom. Das Oligodendrogliom war zu 1 % vertreten. Im Vergleich zu anderen Studien zeigt sich in unserem Patientengut ein stärkerer Anteil an Glioblastomen und somit eine geringere Häufigkeit der anderen histologischen Subgruppen (Larjavaara et al. 2007). Es wurden 148 (29 %) Tumoren im Frontallappen und 129 (25 %) im Temporallappen lokalisiert. Neunundvierzig (10 %) Tumoren lagen parietal, 25 (5 %) zentral, 22 (4%) okzipital, 4 (1 %) im Kleinhirn, 3 (1 %) im Hirnstamm 23 (4 %), 21 (4 %) multilobulär. Achtundachtzig (17 %) Patienten hatte Tumoren in weiteren Hirnregionen angesiedelt. Laut Literatur sind der Temporallappen und der Frontallappen die am häufigsten betroffenen Areale. Die von uns erfassten Ergebnissen stimmen mit den anderen publizierten Kollektiven überein (Larjavaara et al. 2007).

Mutationen im IDH-Gen konnten in unserem Gesamtkollektiv bei 9 % (n = 47) der Patienten verzeichnet werden, bei 71 % (361) der Patienten lag der IDH-Wildtyp vor, bei 104 Patienten fehlten diese Daten, vergleichbar mit den von Nobusawa et al. publizierten Daten (Nobusawa et al. 2009). Laut Literaturangaben ist der MGMT-Promotor bei Gliomen zu 35% methyliert und zu 65% unmethyliert, was sich mit den von uns ermittelten Werten deckt (Brandes et al. 2008). In unserer Studie lag zu 32 % eine Methylierung des Promotorgens vor, zu 55 % war dieses unmethyliert, bei 13 % fehlten die entsprechenden Daten.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag in unserem Gesamtkollektiv bei 62 Jahren. Jüngere Vergleichsstudien beschrieben einen ähnlichen Altersdurchschnitt (Tamimi und Juweid 2017). Andere, vergleichsweise ältere Studien, stellten ein jüngerer Alter mit median 53 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar (Brandes et al. 2008). Es waren 231 Frauen (45 %) und 281 Männer betroffen (55 %). Laut Literatur überwiegt der Anteil des

männlichen Geschlechts mit 66 % zu 34 % (Brandes et al. 2008; Larjavaara et al. 2007).

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien wurden Patienten, welche lediglich biopsiert wurden, in der dargestellten Studie nicht ausgeschlossen. Es wurden 50 % der Patienten komplett reseziert, 28 % teilreseziert und 22 % biopsiert (Stummer et al. 2006; Lacroix et al. 2001). Daraus ergibt sich ein heterogeneres Patientengut als bei Vergleichsstudien. Ein Karnofsky-Index von 90-100 % lag bei 39 % der Patienten vor, 43 % wiesen einen KPS von 70-80 % auf und 18 % hatten einen KPS von unter 70 %. In der Studie von Lamborn et al. wiesen 61 % einen KPS von 90-100 % auf, 33 % einen KPS von 70-80 % und die restlichen Patienten wurden mit einem KPS von unter 70 % beurteilt (Lamborn et al. 2004). Die Beurteilung des Karnofsky-Index erfolgt individuell durch den behandelnden Arzt und ist daher nicht als absolut objektiv zu bewerten. Es ist zu vermuten, dass die Beurteilung der Aktivität und Selbstversorgung der Patienten in jedem Zentrum geringfügig unterschiedlich erfolgt und ist daher in der Analyse kritisch zu bewerten.

#### **4.1.2. Patientenkollektiv Progression**

Bei 322 der 512 Patienten wurde eine Tumorprogression festgestellt. Nach Ausschluss unvollständiger Patientendaten, standen uns für die Auswertung der Progression 222 Patientendatensätze zur Verfügung. Neunundsiebzig (35 %) der Patienten wurden nach der Diagnose der Progression erneut operiert, 143 (65 %) Patienten erhielten keine zweite Operation. In einer Vergleichsstudie von Stupp et al. war der Anteil der operierten Patienten mit Progression mit 23% etwas geringer (Stupp et al. 2005).

In der Gruppe der operierten Patienten lag zu 30 % ein methylierter MGMT Status vor, in der Gruppe der nicht erneut reseziert wurden, lag dieser bei 38 % methyliert vor. Diese Werte scheinen vergleichsweise niedrig (Weller et al. 2015). Das mediane Alter der Patienten lag in unserer Studie bei 57 Jahren, in anderen Studien waren die Patienten jünger (Median 52 Jahre) (Dirks et al. 1993; Oppenlander et al. 2014). Die Geschlechterverteilung mit 39 % weiblichen

Patienten und 61 % männlichen Patienten entspricht den Ergebnissen vorheriger Studien (Arko et al. 2010; Dirks et al. 1993; Oppenlander et al. 2014).

Sechsvierzig (58 %) Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Progression einen Karnofsky-Index von 90-100 % auf, bei 19 (24 %) Patienten lag der KPS bei 70-80 % bei 14 (18 %) Patienten unter 70%. In unserem Patientengut lag der KPS zum Zeitpunkt der Progression etwas niedriger als in Vergleichsstudien (Arko et al. 2010).

## **4.2. Progressionsresektion und Ausmaß auf das**

### **Gesamtüberleben und das Überleben nach Progression**

Die prognostische Bedeutsamkeit einer Resektion für das Gesamtüberleben in der Primärsituation konnte bereits zweifelsfrei belegt werden (Stummer et al. 2008). Für die Bedeutung einer Resektion nach Progression und das notwendige Resektionsausmaß liegen weiterhin keine überzeugenden Belege vor. In der vorliegenden Studie wurden bei 28 % der Patienten eine Totalresektion des Progressionstumors durchgeführt. Sieben Prozent der Patienten erhielten eine Biopsie oder Teilresektion und bei 65 % verzichtete man gänzlich auf eine Resektion. Die Studie zielte darauf ab, herauszufinden, ob eine erneute Resektion einen unabhängigen Benefit für das Überleben der betroffenen Patienten ermöglicht. Im Jahr 2007 untersuchten Filippini et al. den prognostischen Einfluss einer Re-Resektion anhand einer primären Studienkohorte von 676 Patienten. Sie konnten keinen Benefit einer weiteren Operation nach Diagnosestellung einer Progression belegen (Filippini et al. 2007). Diese Aussage kann durch unsere Studie nicht belegt werden. Vielmehr zeigt sich in unserer Patientenpopulation ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit und Überlebenszeit nach Progression durch eine Progressionsresektion sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse (PPS  $p < 0,0001$ ; OS  $p = 0,003$ ). In dem vorliegenden Patientengut lag die Gesamtüberlebenszeit bei ca. 18 Monaten (CI 95 % 16-20) in der Gruppe der nicht operierten Progressionspatienten. Bei Patienten mit erfolgter Progressionsoperation zeigte sich eine Gesamtüberlebenszeit von ca. 26 Monaten. Die Überlebenszeit nach Progression lag bei komplett resezierten Patienten bei zwölf Monaten. Erfolgte keine weitere Operation lag die

Überlebenszeit nach Progression bei neun Monaten (CI 95 % 7-10). Eine subtotale Resektion des Tumors wirkte sich weder auf das Gesamtüberleben (Median 17 Monate) noch auf das Überleben nach Progression (Median acht Monate) prognostisch günstig aus.

Die multivariate Analyse zeigte, dass eine Resektion nach Diagnose einer Progression einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Überlebenschance aufweist (HR = 0,67; CI 95 % 0,51-0,87;  $p = 0,003$ ). Die Überlebenszeit nach Progression wies eine signifikante Reduktion des HR (HR = 0,52; CI 95 % 0,37-0,72;  $p < 0,0001$ ) durch eine erneute Resektion nach Progression auf. Der Vergleich verschiedener Resektionsgruppen zeigte einen signifikanten Benefit sowohl in der Gesamtüberlebenszeit (HR = 0,57; CI 95 % 0,39-0,81;  $p = 0,002$ ) wie auch in der Überlebenszeit nach Progression (HR = 0,45; CI 95 % 0,29-0,67;  $p < 0,0001$ ) nach vollständiger Resektion des Progressionstumors der Gruppe im Vergleich zu jenen Patienten, die keine Resektion nach Progression erhalten haben. Eine Teilresektion des Tumors wies keine entscheidenden Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR = 1,06; CI 95 % 0,6-1,77;  $p = 0,84$ ;  $p = 0,84$ ) sowie das Überleben nach Progression auf (HR = 0,59; CI 95 % 0,24-1,21;  $p = 0,16$ ). Unsere Ergebnisse korrelieren mit denen der DIRECTOR Studie, welche nur einen Benefit durch eine komplette Re-Resektion feststellte (Suchorska et al. 2016). Andere Studien zeigten hingegen, dass nicht nur eine komplette Re-Resektion, sondern auch jene mit einem Resttumorvolumen  $< 3\text{cm}^3$  (Yong et al. 2014) oder einer fast vollständigen Entfernung des Progressionstumors mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert war (McGirt et al. 2009). Somit ist die Radikalität der Progressionsresektion als prognostischer Faktor zu bewerten. In dieser Analyse gilt es jedoch zu bedenken, dass das Resektionsausmaß selbst auch von verschiedenen Faktoren abhängig ist. So nehmen beispielsweise Tumorlokalisation sowie Tumorgröße Einfluss auf die maximal mögliche Resektion. Zudem beeinträchtigt auch die Erfahrung des Operateurs, die Qualität der Bildgebung, aber auch der Allgemeinzustand des Patienten die Operationsradikalität.

### **4.3. Prognostische Einflussgrößen für das Gesamtüberleben sowie für das Überleben nach Progression**

Das Gesamtüberleben von Patienten mit neu diagnostiziertem höhergradigen Gliomen wird entscheidend von prognostischen Faktoren wie dem präoperativen Allgemeinzustand (KPS), dem Alter bei Diagnose, dem Resektionsausmaß aber auch durch molekulare Alterationen wie dem Vorliegen einer IDH-Mutation oder durch den MGMT Methylierungsstatus beeinflusst (Gorlia et al. 2008).

#### **4.3.1. Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression**

Zahlreiche Autoren konnten bereits einen Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und einer schlechteren Prognose aufzeigen. Stark et al. zeigten, dass die Altersgrenze von 60 Jahren am besten zwischen Patienten mit besserer und Patienten mit einer schlechteren Prognose zu unterscheiden vermag (Stark et al. 2007). Deutlich wird dies durch eine unterschiedliche Intensität der Therapie. Laut Stark et al. sollten ältere Patienten aber nicht generell von einer aggressiveren Therapie ausgeschlossen werden (Stark et al. 2007). In unserer Untersuchung konnten wir ebenfalls einen signifikanten Vorteil bei Patienten in einem jüngeren Lebensalter in der univariaten Analyse feststellen jedoch hat sich dies in der multivariaten Analyse bei uns nicht bestätigt. Auch auf das Überleben nach Progression hatte das Alter in der vorliegenden multivariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss. Es ist also zu vermuten, dass andere Variablen mit dem Alter korrelieren und so in der univariaten Betrachtung zu einer Verzerrung des Einflusses des Alters auf das Überleben führen. So zeigten Barker et al. in einer multivariaten Analyse, dass ältere Patienten signifikant schlechter auf eine Strahlentherapie ansprechen als jüngere Patienten (Barker et al. 2001). Burger erklärte die schlechtere Überlebenszeit im höheren Alter mit geweblichen Veränderungen wie Nekrose, Abwesenheit von gut differenzierten neoplastischen Zellen oder dem Ausmaß der Gefäßproliferationen (Burger & Green, 1987). Des Weiteren zogen Kreth et al. eine Verbindung zwischen Alter und vermindertem Überleben, in dem sie aufzeigten, dass ältere Patienten weniger häufig mit dem derzeitigen Standard,

also einer konkomitanten Radiochemotherapie, therapiert wurde (Kreth et al. 1993). Demzufolge kann der Einfluss des Alters durch die daraus abgeleitete Therapie in univariaten Betrachtungen verzerrt werden.

#### **4.3.2. Einfluss des Karnofsky-Indexes auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression**

In der Onkologie dient der Karnofsky-Index der Bewertung der Unabhängigkeit des Patienten seinen Lebensalltag selbstständig bestimmen und meistern zu können (Adamson et al. 2009). Young et al. zeigten, dass ein verlängertes Überleben mit einer Progressionsresektion assoziiert sein kann, wenn der Karnofsky-Index  $> 60$  beträgt (Young et al. 1981). Häufig wird ein KPS von 60-70 als Grenze für die Teilnahme an Studien gesetzt. Ein Karnofsky-Index von über 70 wird gemeinhin mit einer signifikant besseren Überlebensprognose assoziiert (Filippini et al. 2007; Stark et al. 2007; Behling et al. 2022). Auch in der von uns durchgeführten Untersuchung bestätigten die univariate sowie die multivariate Analyse den prognostisch vorteilhaften Einfluss eines guten Allgemeinzustandes zum Zeitpunkt der Progression. Dieser Benefit konnte bei allen drei Formen der Resektion (Totalresektion, subtotale Resektion oder keine Resektion) bestätigt werden. Ein Allgemeinzustand von über 80 KPS korrelierte mit einer hochsignifikant höheren Gesamtüberlebenszeit (HR = 50; 95 % CI 0,36-0,71;  $p = 0,0001$ ) und einem signifikant höheren Überleben nach Progression (HR = 0,6; CI 95 % 0,43-0,85;  $p = 0,045$ ). Eine erneute Resektion sollte jedoch auch bei einem KPS  $< 80$  nicht gänzlich ausgeschlossen werden, sofern eine komplette Resektion möglich ist. So zeigt unsere Studie, dass sich bei Patienten, welche eine Komplettresektion nach Progression erhalten haben, die Überlebenszeit nach Progression im Vergleich zu Patienten, welche keine weitere Operation erhielten, um zwei Monate erhöht (CI 95 %, 0-15). Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt in Gruppe A nach einer Komplettresektion bei 27 %, in Gruppe B mit einer Teilresektion bei 10 % und bei Patienten ohne erneute Resektion bei 19 %.

#### **4.3.3. Einfluss der Primärtherapie auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression**

Der derzeitige Standard in der Therapie von neu diagnostizierten höhergradigen Gliomen ist die weitreichende Resektion mit anschließender Radiochemotherapie, die im Rahmen einer randomisierten Phase 3 Studie von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“ und „National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC)“ unter der Leitung Stupps eingeführt wurde (Stupp et al. 2005). In unserer Studie untersuchten wir, welchen Einfluss verschiedene Therapiemodalitäten in der Primärtherapie auf das Überleben nach Progression sowie auf das Gesamtüberleben haben. Sowohl eine Monoradiotherapie (HR = 0,53; CI 95 % 0,03-0,94; p = 0,03) als auch eine kombinierte Radiochemotherapie (HR = 0,52; CI 95 % 0,31-0,9; p = 0,02) wirkten sich im Vergleich zu einer Monochemotherapie in der Primärsituation prognostisch günstig auf das Überleben nach Progression aus. Auch auf das Gesamtüberleben hatten eine kombinierte Radiochemotherapie (HR = 0,26; CI 95 % 0,16-0,46; p < 0,0001) und eine Radiotherapie (HR = 0,39; CI 95 % 0,22-0,71; p = 0,002) einen prognostisch günstigen Einfluss.

#### **4.3.4. Einfluss des Methylierungsstatus der MGMT auf das Gesamtüberleben und auf das Überleben nach Progression**

Im Rahmen der vorgelegten Studie wurde zusätzlich die Überlebenschance in Abhängigkeit des MGMT-Status untersucht. Weller et al. zeigten bereits in ihrer DIRECTOR Studie, dass Patienten auch mit Progression bei methyliertem MGMT-Promotor besser auf eine Chemotherapie mit Temozolomid ansprechen (Weller et al. 2015). Wie auch in der Überlebenszeitanalyse, konnten wir auch in der multivariaten Regressionsanalyse einen prognostisch positiven Einfluss eines methylierten MGMT-Promotors in der Überlebenszeit nach Progression (HR = 0,60; CI 95 % 0,46-0,90; p = 0,01) und im Gesamtüberleben (HR = 0,11; CI 95 % 0,4-0,8; p = 0,001) feststellen.

#### **4.4. Limitationen der Studie**

Die Aussagekraft einer retrospektiven Analyse ist auch trotz Einhaltung eines genauen Protokolls zur Erfassung der historischen Daten eingeschränkt. Die vorliegende Studie wurde durch Auswertung klinischer Daten aus der elektronischen Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Bei der Auswertung der Arztbriefe kann es zur falschen Interpretation der geschilderten Symptome kommen. Durch eine lückenhafte Dokumentation des behandelnden Arztes kann es zu einer fehlerhaften Bewertung des Karnofsky-Indexes kommen, zumal die Bewertung des Karnofsky-Indexes subjektiv von dem jeweiligen Arzt unterschiedlich eingeschätzt werden kann. Des Weiteren ist die Vermessung der prä- und postoperativen MRT-Aufnahmen in geringem Maße von dem auswertenden Arzt abhängig, weswegen wir die Bestimmung des Resektionsausmaßes selbst durchgeführt haben. Jedoch wurden hierbei keine exakt definierten Restvolumina bestimmt, sondern lediglich in Gruppen mit kompletter, inkompletter und gar keiner Resektion aufgeteilt. Daher mussten wir uns auf semiparametrische Analysen des Überlebens beschränken und waren möglicherweise nicht in der Lage, einen möglichen Schwellenwert des Resttumorvolumens zu identifizieren, der mit einem verlängerten Überleben assoziiert wäre. Aufgrund des retrospektiven Designs sind die beteiligten Prädiktoren für das PPS weder randomisiert noch stratifiziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sie in den untersuchten Gruppen ausgeglichen sind. Häufig sind retrospektive Studien in ihrer Aussagekraft aufgrund von zu geringen Patientenzahlen eingeschränkt. Wir konnten hingegen, ausgehend von 512 Patienten, effektiv 222 Patientendaten in die Studie einbeziehen und somit stellte die vorliegende Patientenpopulation ein größeres Kollektiv dar als andere vergleichbare Studien wie bei Dirks et al. (n= 43) (Dirks et al. 1993) oder Keles et al. (n= 119) (Keles et al. 1999) und ist daher als repräsentativ zu bewerten.

Die eingeschränkte Aussagekraft einer retrospektiven Studie wurde bereits diskutiert. Verglichen mit prospektiven Studien kann beispielsweise die Qualität der erhobenen Daten Mängel aufweisen. In einer prospektiven Studie lassen sich die zu untersuchenden Kovariaten durch eine standardisierte Dokumentation, Randomisierung und Stratifizierung festlegen. Doch nicht jede Fragestellung lässt sich bedenkenlos in der prospektiven Studie klären. Kontroverse Meinungen

zu prospektiven, kontrollierten Studien gibt es gerade in der Chirurgie hinsichtlich Planung, Motivation, Durchführung und Auswertung der Ergebnisse. Im Fokus stehen hierbei die Bildung von Vergleichsgruppen, Stratifizierung und eine gewisse Blindheit von Operateur und Patient. Unter der Annahme, dass in solch einer Studie nur diagnostische und therapeutische Verfahren miteinander verglichen werden, die als gleich wirksam oder gleich zuverlässig beurteilt werden, sind prospektive Studien ethisch als bedenkenlos zu bewerten. In diesem Falle ist jedoch nicht zu erwarten, dass signifikante Unterschiede zwischen den zu untersuchenden Verfahren eruiert werden (Lorenz und Rohde 1979). In der vorliegenden Studie ist vor allem die Randomisierung in die Gruppen „Totalresektion, Teilresektion und keine Resektion“ in einem prospektiven Studienmodell als ethisch fragwürdig einzuschätzen. Da jedoch eine Randomisierung unabdingbar ist, um eine entsprechende Objektivität in der Gruppenzuteilung zu gewährleisten und die Ergebnisse für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben sowie der untersuchten Kovariaten unverblendet zu analysieren, scheint diese Form von Studie für unsere Fragestellung nicht adäquat zu sein.

## 5. Zusammenfassung

Siebenundzwanzig Prozent aller hirneigenen Tumoren sind Gliome. Das Glioblastom ist einer der am häufigsten auftretenden hirneigenen Tumoren im Erwachsenenalter. Die Inzidenz liegt bei 3,2/100.000 Erwachsenen pro Jahr (Ostrom et al. 2020). Die Prognose gilt nach wie vor als schlecht (Weller 2014). Der therapeutische Stellenwert der Resektion in der Primärsituation eines Glioblastoms ist klar belegt (Sanai et al. 2011). Eine verlängerte Überlebenszeit durch makroskopische Kompletresektion ist bereits ausreichend durch Studien nachgewiesen (Stummer et al. 2006). Die Bedeutung der Resektion nach Progression ist hingegen noch nicht hinreichend durch Studien belegt. Aus diesem Defizit leitet sich unsere Studie ab, in der wir den Stellenwert des operativen Progressionseingriffs auf das Überleben nach Progression und Gesamtüberleben in der Progressionsbehandlung höhergradiger hirneigener Tumoren untersuchten.

In der vorgelegten Studie untersuchten wir Daten von Patienten mit neu diagnostizierten höhergradigen Gliom, welche im Universitätsklinikum in Tübingen behandelt wurden. Die Überlebenszeitanalysen wurden anhand von Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und durch Einbeziehung von anderen prädiktiven Faktoren der Stellenwert der Resektion nach Progression mittels univariater und multivariater Cox-Regressionsanalysen überprüft.

Bei 322 von ursprünglich 512 Patienten wurde eine Progression im Krankheitsverlauf festgestellt. Bei 166 Patienten wurde die Therapie an anderen Zentren durchgeführt, sodass diese Patienten für die Analysen nicht zur Verfügung standen und ausgeschlossen werden mussten. Bei 24 Patienten wurde keine Progression des Tumors festgestellt. Von den 322 Patienten mussten für die finale multivariate Cox-Regressionsanalyse 100 Patienten wegen inkompletter Datensätze ausgeschlossen werden, sodass schließlich 222 Patienten multivariat ausgewertet werden konnten. Die Patienten wurden zur Analyse der Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebenszeit nach Progression in drei Gruppen stratifiziert. Gruppe A erhielt eine Kompletresektion nach Diagnose einer Progression, in Gruppe B wurde die Progression teilreseziert bzw. biopsiert und in Gruppe C erfolgte keine Resektion des neoplastischen Gewebes. Die mediane Gesamtüberlebenszeit in dem Patientenkollektiv nach erfolgter Progressionsresektion lag bei 22 Monaten (CI 95 %, 17-30). Die

mediane Gesamtüberlebenszeit in dem Patientenkollektiv aus Gruppe A lag bei 26 Monaten (CI 95 %,19-36). In der Patientengruppe, deren Tumor teilreseziert wurde (Gruppe B) lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei ca. 17 Monaten (CI 95 %, 12-22). Bei Patienten, die keine erneute Resektion (Gruppe C) erhielten, wurde ein Gesamtüberlebenszeit von ca. 18 Monaten (CI 95 %, 15-20) verzeichnet. Die Studie zeigte, dass eine Resektion des Glioblastoms nach Progression sowohl mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit als auch mit einer verlängerten Überlebenszeit nach Progression korrelierte. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich die Re-Resektion als unabhängiger Faktor.

In der multivariaten Analyse wurden die klinischen und histologischen Parameter, die das Gesamtüberleben und das Überleben nach Progression signifikant beeinflussen, identifiziert. Die Untersuchung ergab, dass sich eine Mutation des IDH-Gens signifikant vorteilhaft auf die Überlebenszeiten auswirkt. Auch der Methylierungsstatus der MGMT ergab einen signifikanten Einfluss auf das im Gesamtüberleben und das Überleben nach Progression. Der allgemein anerkannte Prognosefaktor „Karnofsky-Index“ erwies sich auch in unserer Studie sowohl in der Gesamtüberlebenszeit als auch in der Überlebenszeit nach Progression als signifikant. Eine primär durchgeführte kombinierte Strahlen-/Chemotherapie analog dem Stupp-Schema erwies sich auch in der dargestellten Patientenkohorte als vorteilhaft. Der Vorteil jüngerer Patienten konnte jedoch nur in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse bestätigt werden, sodass davon ausgegangen werden muss, dass das Alter wiederum von weiteren Variablen beeinflusst wird.

Laut aktuellen Literaturangaben liegt die Gesamtüberlebenszeit der Glioblastome im Mittel bei ca. 1½ Jahren (Skardelly et al. 2017; Gilbert et al. 2014). In dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich in der Progression bei den resezierten Glioblastomen eine Gesamtüberlebenszeit von 22 Monaten; erfolgte eine Komplettresektion sogar eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 26 Monaten. Auch in der Überlebenszeit nach Progression wurde ein hochsignifikanter Benefit für Patienten, deren Progressionstumor reseziert wurden, beobachtet. Die mediane Überlebenszeit lag hier bei 12 Monaten (CI 95 %, 10-17) wohingegen Patienten ohne stattgehabte Progressionsresektion eine Überlebenszeit nach Progression von im Median 9 Monaten (CI 95 %, 7-10) aufwiesen. Eine subtotale Resektion des Rezidivtumors brachte hingegen keinen signifikanten Vorteil im

Gesamtüberleben sowie postprogressionsfreien Überleben in unserem Patientenkollektiv. Eine Resektion im Progressionsfall ist somit also als eindeutig sinnvoll einzuordnen, wenn diese als makroskopische Totalresektion ohne den Verbleib von restlichem Tumorgewebe durchgeführt werden kann. Ansonsten sollten die möglichen Risiken bei der Entscheidung, eine nur inkomplette Resektion durchführen zu können, mitberücksichtigt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adamson, C.; Kanu, O. O.; Mehta, A. I.; Di, C.; Lin, N.; Mattox, A. K.; Bigner, D. D. (2009): Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. In: *Expert opinion on investigational drugs* 18 (8), S. 1061–1083. DOI: 10.1517/13543780903052764.
- Arko, L.; Auh, S.; Black, P. McL; Dello Iacono, D.; Fine, H. A.; Hodges, T.; Iwamoto, F. M.; Kreisl, T. N.; McNabb, A.; Olsen Bailey, N.; Park, J. K.; Park, G. E.; Shen, M.; Sul, J. (2010): Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (24), S. 3838–3843. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.0582.
- Balss, J.; Meyer, J.; Mueller, W.; Korshunov, A.; Hartmann, C.; Deimling, A. von (2008): Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. In: *Acta neuropathologica* 116 (6), S. 597–602. DOI: 10.1007/s00401-008-0455-2.
- Barker, F. G.; Chang, S. M.; Larson, D. A.; Sneed, P. K.; Wara, W. M.; Wilson, C. B.; Prados, M. D. (2001): Age and radiation response in glioblastoma multiforme. In: *Neurosurgery* 49 (6), 1288-97; discussion 1297-8. DOI: 10.1097/00006123-200112000-00002.
- Behling, F.; Dangel, E.; Rang, J.; Noell, S.; Renovanz, M.; Gepfner-Tuma, I. et al. (2022): Complete an incomplete Resection for progressive glioblastoma prolongs post-progression survival. In: *Frontiers in Oncology* 2022, 16.02.2022 (12). Online verfügbar unter DOI:10.3389/fonc.2022.755430.
- Bloch, O.; Han, S.; Cha, S. S.; Aghi, M. Z.; Berger, M.; McDermott, M. W.; Parsa, A. (2012): Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. In: *Journal of neurosurgery* (17(6)).
- Brandes, A. A.; Franceschi, E.; Tosoni, A.; Blatt, V.; Pession, A.; Tallini, G.; Bertorelle, R.; Bartolini, S.; Calbucci, F.; Andreoli, A.; Frezza, G.; Leonardi, M.; Spagnolli, F.; Ermani, M. (2008): MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (13), S. 2192–2197. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8163.
- Brat, D. J.; Verhaak, R. G. W.; Aldape, K. D.; Yung, W. K. A.; Salama, S. R.; Cooper, L. A. D.; Rheinbay, E.; Miller, C. R.; Vitucci, M.; Morozova, O.; Robertson, A. G.; Noushmehr, H.; Laird, P. W.; Cherniack, A. D.; Akbani, R.; Huse, J. T.; Ciriello, G.; Poisson, L. M.; Barnholtz-Sloan, J. S.; Berger, M. S.; Brennan, C.; Colen, R. R.; Colman, H.; Flanders, A. E.; Giannini, C. G.; Miao, J.; Iavarone, A.; Jain, R.; Joseph, I.; Kim, J.; Kasaian, K.; Mikkelsen, T.; Murray, B. A.; O'Neill, B. P.; Pachter, L.; Parsons, D. W.; Sougnez, C.; Sulman, E. P.; Vandenberg, S. R.; van Meir, E. G.; Deimling, A. von; Zhang, H.; Crain, D.; Lau, K.; Mallery, D.; Morris, S.; Paulauskis, J.; Penny, R.; Shelton, T.; Sherman, M.; Yena, P.; Black, A.; Bowen, J.; Dicostanzo, K.; Gastier-Foster, J.; Leraas, K. M.; Lichtenberg, T. M.; Pierson, C. R.; Ramirez, N. C.; Taylor, C.; Weaver, S.; Wise, L.; Zmuda, E.; Davidsen, T.; Demchok, J. A.; Eley, G.; Ferguson, M. L.; Hutter, C. M.; Mills Shaw, K. R.; Ozenberger, B. A.; Sheth, M.; Sofia, H. J.; Tarnuzzer, R.; Wang, Z.; Yang, L.; Zenklusen, J. C.; Ayala, B.; Baboud, J.; Chudamani, S.; Jensen, M. A.; Liu, J.; Pihl, T.; Raman, R.; Wan, Y.; Wu, Y.; Ally,

A.; Auman, J. T.; Balasundaram, M.; Balu, S.; Baylin, S. B.; Beroukhim, R.; Bootwalla, M. S.; Bowlby, R.; Bristow, C. A.; Brooks, D.; Butterfield, Y.; Carlsen, R.; Carter, S.; Chin, L.; Chu, A.; Chuah, E.; Cibulskis, K.; Clarke, A.; Coetzee, S. G.; Dhalla, N.; Fennell, T.; Fisher, S.; Gabriel, S.; Getz, G.; Gibbs, R.; Guin, R.; Hadjipanayis, A.; Hayes, D. N.; Hinoue, T.; Hoadley, K.; Holt, R. A.; Hoyle, A. P.; Jefferys, S. R.; Jones, S.; Jones, C. D.; Kucherlapati, R.; Lai, P. H.; Lander, E.; Lee, S.; Lichtenstein, L.; Ma, Y.; Maglinte, D. T.; Mahadeshwar, H. S.; Marra, M. A.; Mayo, M.; Meng, S.; Meyerson, M. L.; Mieczkowski, P. A.; Moore, R. A.; Mose, L. E.; Mungall, A. J.; Pantazi, A.; Parfenov, M.; Park, P. J.; Parker, J. S.; Perou, C. M.; Protopopov, A.; Ren, X.; Roach, J.; Sabedot, T. S.; Schein, J.; Schumacher, S. E.; Seidman, J. G.; Seth, S.; Shen, H.; Simons, J. V.; Sipahimalani, P.; Soloway, M. G.; Song, X.; Sun, H.; Tabak, B.; Tam, A.; Tan, D.; Tang, J.; Thiessen, N.; Triche, T.; van den Berg, D. J.; Veluvolu, U.; Waring, S.; Weisenberger, D. J.; Wilkerson, M. D.; Wong, T.; Wu, J.; Xi, L.; Xu, A. W.; Zack, T. I.; Zhang, J.; Aksoy, B. A.; Arachchi, H.; Benz, C.; Bernard, B.; Carlin, D.; Cho, J.; DiCara, D.; Frazer, S.; Fuller, G. N.; Gao, J.; Gehlenborg, N.; Haussler, D.; Heiman, D. I.; Iype, L.; Jacobsen, A.; Ju, Z.; Katzman, S.; Kim, H.; Knijnenburg, T.; Kreisberg, R. B.; Lawrence, M. S.; Lee, W.; Leinonen, K.; Lin, P.; Ling, S.; Liu, W.; Liu, Y.; Lu, Y.; Mills, G.; Ng, S.; Noble, M. S.; Paull, E.; Rao, A.; Reynolds, S.; Saksena, G.; Sanborn, Z.; Sander, C.; Schultz, N.; Senbabaoglu, Y.; Shen, R.; Shmulevich, I.; Sinha, R.; Stuart, J.; Sumer, S. Onur; Sun, Y.; Tasman, N.; Taylor, B. S.; Voet, D.; Weinhold, N.; Weinstein, J. N.; Yang, D.; Yoshihara, K.; Zheng, S.; Zhang, W.; Zou, L.; Abel, T.; Sadeghi, S.; Cohen, M. L.; Eschbacher, J.; Hattab, E. M.; Raghunathan, A.; Schniederjan, M. J.; Aziz, D.; Barnett, G.; Barrett, W.; Bigner, D. D.; Boice, L.; Brewer, C.; Calatozzolo, C.; Campos, B.; Carlotti, C. G.; Chan, T. A.; Cuppini, L.; Curley, E.; Cuzzubbo, S.; Devine, K.; DiMeco, F.; Duell, R.; Elder, J. B.; Fehrenbach, A.; Finocchiaro, G.; Friedman, W.; Fulop, J.; Gardner, J.; Hermes, B.; Herold-Mende, C.; Jungk, C.; Kendler, A.; Lehman, N. L.; Lipp, E.; Liu, O.; Mandt, R.; McGraw, M.; Mclendon, R.; McPherson, C.; Neder, L.; Nguyen, P.; Noss, A.; Nunziata, R.; Ostrom (Gilbert et al. 2014), Q. T.; Palmer, C.; Perin, A.; Pollo, B.; Potapov, A.; Potapova, O.; Rathmell, W. K.; Rotin, D.; Scarpace, L.; Schilero, C.; Senecal, K.; Shimmel, K.; Shurkhay, V.; Sifri, S.; Singh, R.; Sloan, A. E.; Smolenski, K.; Staugaitis, S. M.; Steele, R.; Thorne, L.; Tirapelli, D.

P. C.; Unterberg, A.; Vallurupalli, M.; Wang, Y.; Warnick, R.; Williams, F.; Wolinsky, Y.; Bell, S.; Rosenberg, M.; Stewart, C.; Huang, F.; Grimsby, J. L.; Radenbaugh, A. J. (2015): Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. In: *The New England journal of medicine* 372 (26), S. 2481–2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.

Davis, M. E. (2016): Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. In: *Clinical journal of oncology nursing* 20 (5 Suppl), S2-8. DOI: 10.1188/16.CJON.S1.2-8.

Dirks, P.; Bernstein, M.; Muller, P. J.; Tucker, W. S. (1993): The value of reoperation for recurrent glioblastoma. In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 36 (3), S. 271–275.

Filippini, G.; Falcone, C.; Boiardi, A.; Broggi, G. G.; Caldiroli, B. M. (2007): Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. In: *Neuro-oncology* (10(1)), S. 79–87.

Gilbert, M.; Dignam, J.; Armstrong, T.; Wefel, J.; Blumenthal, D.; Vogelbaum, M. et al. (2014): A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. In: *The New England Journal of Medicine* 2014, 20.02.2014 (370 (8)), S. 699–708.

- Gorlia, T.; van den Bent, M. J.; Hegi, M. E.; Mirimanoff, R. O.; Weller, M.; Cairncross, J. G.; Eisenhauer, E.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Stupp, R. (2008): Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981, 22981/CE.3. In: *The Lancet. Oncology* 9 (1), S. 29–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70384-4.
- Grasbon-Frodl, E. M.; Kreth, F. W.; Ruitter, M.; Schnell, O.; Bise, K.; Felsberg, J.; Reifenberger, G.; Tonn, J.; Kretschmar, H. A. (2007): Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. In: *International journal of cancer* 121 (11), S. 2458–2464. DOI: 10.1002/ijc.23020.
- He, J.; Mokhtari, K.; Sanson, M.; Marie, Y.; Kujas, M.; Huguet, S.; Leuraud, P.; Capelle, L.; Delattre, J. Y.; Poirier, J.; Hoang-Xuan, K. (2001): Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 60 (9), S. 863–871. DOI: 10.1093/jnen/60.9.863.
- Hegi, M.; E. Diserens, A.-C.; Gorlia, T.; Hamou, M.-F.; Weller, M.; Hainfeller, J.; Stupp, R.; Mason, M.; Mariani, L.; Bromberg, J. E.C.; Hau, P.; Cairncross, G.; Mirimanoff, R.; Janzer, R. C. (2005): MGMT Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* (352), S. 997–1003.
- Herlinger, U.; Tzaridis, T.; Mack, F.; Steinbach, J.; Schlegel, U.; Sabel, M. et al. (2019): Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. In: *The Lancet. Oncology* 2019, 16.02.2019 (393, 10172), S. 678–688.
- Keles, G. E.; Anderson, B.; Berger, M. S. (1999): The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. In: *Surgical neurology* 52 (4), S. 371–379. DOI: 10.1016/s0090-3019(99)00103-2.
- Kleihues, P. (2007): Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome, Astrozytome und Oligodendrogliome. In: *Onkologie*, S. 5–8.
- Kreth, F. W.; Warnke, P. C.; Scheremet, R.; Ostertag, C. B. (1993): Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. In: *Journal of neurosurgery* 78 (5), S. 762–766. DOI: 10.3171/jns.1993.78.5.0762.
- La Fougère, C.; Suchorska, B.; Bartenstein, P.; Kreth, F.-W.; Tonn, J.-C. (2011): Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. In: *Neuro-oncology* 13 (8), S. 806–819. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
- Lacroix, M.; Abi-Said, D.; Fourney, D. R.; Gokaslan, Z. L.; Shi, W.; DeMonte, F.; Lang, F. F.; McCutcheon, I. E.; Hassenbusch, S. J.; Holland, E.; Hess, K.; Michael, C.; Miller, D.; Sawaya, R. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. In: *Journal of neurosurgery* 95 (2), S. 190–198. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- Lamborn, K. R.; Chang, S. M.; Prados, M. D. (2004): Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. In: *Neuro-oncology* 6 (3),

S. 227–235. DOI: 10.1215/S1152851703000620.

Laperriere, N.; Zuraw, L.; Cairncross, G. (2002): Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 64 (3), S. 259–273. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00078-6.

Larjavaara, S.; Mäntylä, R.; Salminen, T.; Haapasalo, H.; Raitanen, J.; Jääskeläinen, J.; Auvinen, A. (2007): Incidence of gliomas by anatomic location. In: *Neuro-oncology* 9 (3), S. 319–325. DOI: 10.1215/15228517-2007-016.

Louis, D. N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; Deimling, A. von; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W. K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Kleihues, P.; Ellison, D. W. (2016): The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. In: *Acta neuropathologica* 131 (6), S. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

Lorenz, W.; Rohde, H. (1979): Prospektive, kontrollierte Studien in der Chirurgie. Kontroverse Standpunkte zur Motivation und Durchführung. In: *Klinische Wochenschrift* 1979, 22.01.1979 (57), S. 301–310.

Marko, N.; Weil, R. J.; Schroeder, J. L.; Lang, F. F.; Suki, D.; Sawaya, R. E. (2014): Extent of Resection of Glioblastoma Revisited: Personalized Survival Modeling Facilitates More Accurate Survival Prediction and Supports a Maximum-Safe-Resection Approach to Surgery. In: *J Clin Oncol.* (32(8)), 774–782.

Masuhr, K. F.; Neumann, M.: Tumoren des Gehirns und Rückenmarks. In: *Neurologie Duale Reihe*, S. 304–354.

McGirt, M. J.; Chaichana, K. L.; Gathinji, M.; Attenello, F. J.; Than, K.; Olivi, A.; Weingart, J. D.; Brem, H.; Quiñones-Hinojosa, A. R. (2009): Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. In: *Journal of neurosurgery* 110 (1), S. 156–162. DOI: 10.3171/2008.4.17536.

Miller, C. Ryan; Dunham, C. P.; Scheithauer, B. W.; Perry, A. (2006): Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (34), S. 5419–5426. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1497.

Mirimanoff, R.-O.; Gorlia, T.; Mason, W.; van den Bent, M. J.; Kortmann, R.-D.; Fisher, B.; Reni, M.; Brandes, A. A.; Curschmann, J.; Villa, S.; Cairncross, G.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Stupp, R. (2006): Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (16), S. 2563–2569. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5963.

Nobusawa, S.; Watanabe, T.; Kleihues, P.; Ohgaki, H. (2009): IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15 (19), S. 6002–6007. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0715.

Oghaki, H.; Dessen, P.; Jourde, B.; Horstmann, S.; Nishikawa, T.; Di Patre, P. (2004): Genetic pathways to glioblastoma: a population based studie. In: *Cancer Research* (64(19)), S. 6892–6899.

- Ohgaki, H.; Kleihues, P. (2007): Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. In: *The American journal of pathology* 170 (5), S. 1445–1453. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070011.
- Oppenlander, M. E.; Wolf, A. B.; Snyder, L. A.; Bina, R.; Wilson, J. R.; Coons, S. W.; Ashby, L. S.; Brachman, D.; Nakaji, P.; Porter, R. W.; Smith, K. A.; Spetzler, R. F.; Sanai, N. (2014): An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. In: *Journal of neurosurgery* 120 (4), S. 846–853. DOI: 10.3171/2013.12.JNS13184.
- Orringer, Daniel A.; Golby, Alexandra; Jolesz, Ferenc (2012): Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. In: *Expert review of medical devices* 9 (5), S. 491–500. DOI: 10.1586/erd.12.42.
- Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Fulop, J.; Liu, M.; Blanda, R.; Kromer, C.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S. (2015): CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. In: *Neuro-oncology* 17 Suppl 4, iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- Perry, J. R.; Laperriere, N.; O'Callaghan, C. J.; Brandes, A. A.; Menten, J.; Phillips, C.; Fay, M.; Nishikawa, R.; Cairncross, J. G.; Roa, W.; Osoba, D.; Rossiter, J. P.; Sahgal, A.; Hirte, H.; Laigle-Donadey, F.; Franceschi, E.; Chinot, O.; Golfopoulos, V.; Fariselli, L.; Wick, A.; Feuvret, L.; Back, M.; Tills, M.; Winch, C.; Baumert, B. G.; Wick, W.; Ding, K.; Mason, W. P. (2017): Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* 376 (11), S. 1027–1037. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977.
- Sanai, N.; Polley, M. P.; McDermott, M. W.; Parsa, A. T.; Berger, M. S. (2011): An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastoma. In: *Journal of neurosurgery* (115), 3-8.
- Skardelly, M.; Dangel, E.; Gohde, J.; Noell, S.; Behling, F.; Lepski, G.; Borchers, C.; Koch, M.; Schittenhelm, J.; Bisdas, S.; Naumann, A.; Paulsen, F.; Zips, D.; Hehn, U. von; Ritz, R.; Tatagiba, M. S.; Tabatabai, G. (2017): Prolonged Temozolomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. In: *The oncologist* 22 (5), S. 570–575. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0347.
- Skardelly, M.; Tatagiba, M. S. (2019): Die Rolle der Chirurgie bei Gliomen. In: *Der Onkologe* (25), 37–44.
- Stark, A. M.; Hedderich, J.; Held-Feindt, J.; Mehdorn, H. M. (2007): Glioblastoma--the consequences of advanced patient age on treatment and survival. In: *Neurosurgical review* 30 (1), 56-61; discussion 61-2. DOI: 10.1007/s10143-006-0051-7.
- Stummer, W.; Meinel, T.; Reulen, H.-j. (2001): Fluoreszenzgestützte Resektion maligner Gliome: Phase-3-Studie mit 5-Aminolävulinsäure Deutsches Ärzteblatt, 98(7), A407.
- Stummer, W.; Pichlmeier, U.; Meinel, T.; Wiestler, O. D.; Zanella, F.; Reulen, H.-j. (2006): Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. In: *The Lancet. Oncology* 7 (5), S. 392–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9.
- Stummer, W.; Reulen, H.-j.; Meinel, T.; Pichlmeier, U.; Schumacher, W.; Tonn, J.-C.; Rohde, V.; Oettel, F.; Turowski, B.; Woiciechowsky, C.; Franz, K.; Pietsch, T. (2008): Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. In: *Neurosurgery* 62 (3), 564-76; discussion 564-76. DOI:

10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.

- Stupp, R.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Weller, M.; Fischer, B.; Taphoorn, M. J.B.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Marosi, C.; Bogdan, U.; Cushman, J.; Janzer, C.; Ludwin, S. K.; Gorlia, T.; Allgeier, A. Lacombe; D., Cairncross, G.; Eisenhauer, E.; Mirimanoff, René O. (2005): Radiotherapy plus Concomitant an Adjuvant Temozolomid for Glioblastoma. In: *The New England journal of medicine* (352(10)), S. 987–996.
- Stupp, R.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Weller, M.; Fischer, B.; Taphoorn, M. J.B. et al. (2005): Radiotherapy plus Concomitant an Adjuvant Temozolomid for Glioblastoma. In: *The New England Journal of Medicine* (352(10)), S. 987–996.
- Suchorska, B.; Weller, M.; Tabatabai, G.; Senft, C.; Hau, P.; Sabel, M. C.; Herrlinger, U.; Ketter, R.; Schlegel, U.; Marosi, C.; Reifenberger, G.; Wick, W.; Tonn, J. C.; Wirsching, H.-G. (2016): Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. In: *Neuro-oncology* 18 (4), S. 549–556. DOI: 10.1093/neuonc/nov326.
- Tamimi, Ahmad Faleh; Juweid, Malik (2017): Glioblastoma. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. Hg. v. Steven de Vleeschouwer. Brisbane (AU).
- Tonn, Jörg-Christian; Westphal, Manfred; Rutka, James T. (Hg.) (2010): Oncology of CNS tumors. 2nd ed. New York: Springer.
- Weller, M. (2014): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Gliome. Berlin (030/099).
- Weller, M.; Stupp, R.; Hegi, M. E.; van den Bent, M.; Tonn, J. C.; Sanson, M.; Wick, W.; Reifenberger, G. (2012): Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. In: *Neuro-oncology* 14 Suppl 4, iv100-8. DOI: 10.1093/neuonc/nos206.
- Weller, M.; Tabatabai, G.; Kästner, B.; Felsberg, J.; Steinbach, J. P.; Wick, A.; Schnell, O.; Hau, P.; Herrlinger, U.; Sabel, M. C.; Wirsching, H.-G.; Ketter, R.; Bähr, O.; Platten, M.; Tonn, J. C.; Schlegel, U.; Marosi, C.; Goldbrunner, R.; Stupp, R.; Homicsko, K.; Pichler, J.; Nikkhah, G.; Meixensberger, J.; Vajkoczy, P.; Kollias, S.; Hüsing, J.; Reifenberger, G.; Wick, W. (2015): MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21 (9), S. 2057–2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2737.
- Weller, M.; van den Bent, M.; Preusser, M.; Le Rhun, E.; Tonn, J.; Minniti, G. et al. (2021): EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. In: *Nature Reviews. Clinical Oncology* 2021, 2021 (18 (3)), S. 170–186.
- Wick, W.; Fricke, H.; Junge, K.; Kobayakov, G.; Martens, T.; Heese, O.;...; Combs, S. (2014): A phase II, randomized, open-label, multi-center study of weekly APG101 + reirradiation versus reirradiation in the treatment of patients with recurrent glioblastoma. In: *European Journal of Cancer* (20(24)), 6304-6313.
- Yong, R.; Wu, T.; Mihatov, N.; Shen, M.; Brown, M.; Zaghoul, K.; Park, G.; Park, J. (2014): Residual tumor volume and patient survival Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent glioblastoma. In: *Journal of neurosurgery* (121 (4)), S. 802–809.
- Young, B.; Oldfield, E. H.; Markesbery, W. R.; Haack, D.; Tibbs, P. A.; McCombs, P.;

Chin, H. W.; Maruyama, Y.; Meacham, W. F. (1981): Reoperation for glioblastoma.  
In: *Journal of neurosurgery* 55 (6), S. 917–921. DOI: 10.3171/jns.1981.55.6.0917.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorgelegte Studie wurde an der Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Neurochirurgie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Dr. Ghazaleh Tabatabai durchgeführt.

Die Konzeption dieser Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Marco Skardelly. Die Datenerfassung aus den elektronischen Patientenakten erfolgte in Kooperation mit Frau Elena Dangel und Herrn PD Dr. Marco Skardelly.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für statistische Auswertung durch Herrn PD Dr. Marco Skardelly. Die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse sowie die Diskussion erfolgte eigenständig durch mich.

Teile der Daten wurden bereits in „The Oncologist“, „Prolonged Temozolomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma“ veröffentlicht.

„Complete and incomplete resection for progressive glioblastoma prolongs post-progression survival“ wurde am 16.02.2022 im Journal „Frontiers in Oncology“ veröffentlicht.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln kenntlich gemacht habe und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Rheinbach, den 18.02.2022

---

Julia Rang

## 8. Veröffentlichung

Bestandteile dieser Dissertation wurden bereits in "The Oncologist" publiziert:

Skardelly, M., Dangel, E., Gohde, J., Noell, S., Behling, F., Lepski, G., Borchers, C., Koch, M., Schittenhelm, J., Bisdas, S., Naumann, A., Paulsen, F., Zips, D., von Hehn, U., Ritz, R., Tatagiba, M. S., Tabatabai, G. Prolonged Temozolomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. The Oncologist (2017) theoncologist.2016-0347. doi:10.1634/theoncologist.2016-0347.

Eine weitere Publikation, die aus Teilen dieser Dissertation entstand, wurde am 16.02.2022 im Journal "Frontiers in Oncology" veröffentlicht:

Behling, F., Rang, J., Dangel, E., Noell, S., Renovanz, M., Gepfner-Tuma, I., Schittenhelm, J., Bender, B., Paulsen, F., Brendel, Martus, P., Gempt, J., Barz, M., Meyer, B., Tatagiba, M., Skardelly, M.: "Complete and incomplete resection for progressive glioblastoma prolongs post-progression survival". doi: 10.3389/fonc.2022.755430

## **Danksagung**

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. Marco Skardelly für die stets professionelle und unermüdliche Unterstützung bedanken.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat Ghazaleh. Tabatabai möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas danken. Durch diese Arbeit konnte ich über den Tellerrand der Zahnmedizin hinausblicken und Kenntnisse in einem mir vorher unbekanntem Fachbereich erlangen.

Bei Elena Dangel möchte ich mich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerfassung bedanken. Die unzähligen Stunden der Datenerfassung waren stets mit Freude und Humor gefüllt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Dr. Sabine Gohde und Dr. Gerhard Gohde, die mir mein Studium ermöglicht haben. Danke für die uneingeschränkte Unterstützung in meinem beruflichen und privaten Werdegang, der mich zu dem jetzigen Menschen gemacht hat.

Ich bedanke mich bei meinem Ehemann Constantin Rang, der mir über all die Jahre während meines Studiums, der Weiterbildung zur Kieferorthopädin und der Arbeit an meiner Dissertation den Rücken freigehalten hat.

Danke auch an meine Geschwister Dr. Kristine Aretz und Frederik Gohde, die mir besonders in Zeiten der Unsicherheit und Entmutigung stets auf die Beine geholfen haben.

Danke an meinen Kollegen und Freund Dr. Tobias Klur, der mich immer wieder motiviert hat, das Ziel nicht aus den Augen zu lassen.