

Aus dem
Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Abteilung Allgemeine Neurologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Weller

Die PCV-Polychemotherapie
bei Rezidiven maligner Gliome -
eine retrospektive Analyse von 122 Krankheitsverläufen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Janna-Carolin Fischer
aus
Stuttgart

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Weller

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Meyermann

Diese Arbeit ist meiner Mutter und
meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	8
<u>1. Einleitung</u>	9
1.1 Epidemiologie und WHO-Klassifikation maligner Gliome.....	9
1.1.1 Häufigkeit primärer Hirntumoren	9
1.1.2 Gradierung	9
1.1.3 Neuroepitheliale Tumoren	10
1.1.4 Gliome	10
1.1.5 Das Glioblastom (WHO-Grad IV)	11
1.1.6 Anaplastische Gliome WHO-Grad III.....	12
1.2 Therapie bei malignen Gliomen	13
1.2.1 Kortikosteroide	13
1.2.2 Chirurgische Intervention	14
1.2.3 Strahlentherapie	15
1.2.4 Chemotherapie.....	16
1.2.5 Die Therapieoptionen bei Rezidiven maligner Gliome.....	19
1.2.6 Die Lebensqualität der Patienten	20
1.3 Prognose für Patienten mit malignem Gliom.....	21
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	22
<u>2. Patienten und Methoden</u>	23
2.1 Patientenpopulation	23
2.2 Datenerhebung	23
2.3 Statistische Methoden.....	24
<u>3. Ergebnisse</u>	25
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	25
3.1.1 Altersverteilung der Primärtumoren.....	25
3.1.2 Altersverteilung der Rezidivtumoren.....	26
3.1.3 Geschlechtsverteilung der Rezidivtumoren	27
3.2 Therapien vor PCV-Polychemotherapie bei Rezidiv	27

3.2.1 Chirurgische Intervention	27
3.2.2 Strahlentherapie	28
3.2.3 Chemotherapien vor PCV-Therapie	30
3.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Chemotherapie vor PCV	31
3.4 Dauer von Diagnose bis PCV-Gabe bei Rezidiv	31
3.5 Karnofsky Performance Score der Patienten vor PCV-Gabe.....	32
3.6 Dexamethasoneinnahme begleitend zur PCV-Therapie	33
3.7 Anzahl der Zyklen PCV	33
3.7.1 Anzahl der Zyklen der PCV-Therapie bei Rezidiv	33
3.7.2 Anzahl der Zyklen bei PCV-Therapien zu einem anderen Zeitpunkt	34
3.8 Progressionsfreies Überleben der Patienten	35
3.8.1 Progressionsfreies Überleben seit Beginn der PCV-Therapie.....	35
3.8.2 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Operation direkt vor der PCV-Therapie	37
3.8.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score vor Therapie	38
3.8.4 Zusammenhang zwischen der Dauer von der Diagnose zur PCV- Gabe und dem progressionsfreien Überleben nach PCV.....	39
3.8.5 Progressionsfreies Überleben nach PCV-Therapie in Abhängigkeit von der Dexamethasoneinnahme während der PCV-Therapie	39
3.9 Gesamtüberleben der Patienten	41
3.9.1 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie	41
3.9.2 Gesamtüberleben der Patienten seit der Diagnose.....	42
3.9.3 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score	43
3.10 Nebenwirkungen der PCV-Therapie	44
3.10.1 Nebenwirkungen insgesamt	44
3.10.2 Myelosuppression unter PCV-Therapie.....	44
3.10.3 Periphere Neurotoxizität.....	47
3.10.4 Übelkeit und Erbrechen.....	47
3.10.5 Abbruch der PCV-Therapie wegen Nebenwirkungen.....	48

3.10.6 Weitere Nebenwirkungen	49
3.11 Therapien nach PCV-Polychemotherapie.....	49
3.11.1 Operation	49
3.11.2 Chemotherapie.....	49
3.11.3 Strahlentherapie	50
3.12 Kasuistiken: Akzidentelle Überdosierung der PCV-Therapie	51
3.12.1 Patientin A.....	51
3.12.2 Patient B.....	52
3.12.3 Patient C	53
<u>4. Diskussion</u>	54
4.1 Altersverteilung	54
4.1.1 Glioblastome	54
4.1.2 Anaplastische Gliome.....	55
4.1.3 WHO-Grad II-Tumoren.....	55
4.1.4 WHO-Grad I-Tumoren.....	56
4.1.5 Patientenalter insgesamt.....	56
4.2 Geschlechtsverteilung.....	56
4.2.1 Glioblastome	56
4.2.2 Anaplastische Gliome.....	57
4.2.3 Geschlechtsverteilung insgesamt.....	57
4.3 Therapien vor PCV-Polychemotherapie bei Rezidiv	57
4.3.1 Chirurgische Intervention	57
4.3.2 Strahlentherapie	58
4.3.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Chemotherapie vor PCV.....	58
4.4 Dauer von Diagnose bis PCV-Gabe bei Rezidiv.....	58
4.5 Karnofsky Performance Score der Patienten vor PCV-Gabe.....	59
4.6 Dexamethasoneinnahme begleitend zur PCV-Therapie	60
4.7 Anzahl der Zyklen PCV.....	60
4.8 Progressionsfreies Überleben der Patienten	60
4.8.1 Progressionsfreies Überleben seit Beginn der PCV-Therapie.....	60

4.8.2 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Operation direkt vor der PCV-Therapie	62
4.8.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score vor Therapie	62
4.8.4 Zusammenhang zwischen der Dauer von Diagnose bis zur PCV-Gabe und dem progressionsfreien Überleben nach PCV.....	63
4.8.5 Progressionsfreies Überleben nach PCV-Therapie in Abhängigkeit von der Dexamethasoneinnahme während der PCV-Therapie	63
4.9 Gesamtüberleben der Patienten	64
4.9.1 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie	64
4.9.2 Gesamtüberleben seit Diagnose	65
4.9.3 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score	66
4.10 Nebenwirkungen der PCV-Therapie	66
4.11 Vergleich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von PCV mit Temozolomid und BCNU bei Rezidiven maligner Gliome.....	67
4.11.1 Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens	67
4.11.2 Vergleich der Verträglichkeit	68
4.12 Schlussfolgerung	70
<u>5. Zusammenfassung</u>	<u>72</u>
<u>6. Literaturverzeichnis.....</u>	<u>74</u>
<u>Danksagung.....</u>	<u>83</u>
<u>Lebenslauf</u>	<u>84</u>

Abkürzungsverzeichnis

AraC	Cytarabin
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
GB	Glioblastom
Gy	Gray
KPS	Karnofsky Performance Score
KOF	Körperoberfläche
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MTX	Methotrexat
PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
PNP	Polyneuropathie
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und WHO-Klassifikation maligner Gliome

1.1.1 Häufigkeit primärer Hirntumoren

Unter primären Hirntumoren versteht man Tumoren, die aus den Nervenzellen des Gehirns hervorgehen, sowie Tumoren der Glia, der Hirnhäute, der Hirngefäße und des Plexus choroideus. Außerdem gehören in diese Gruppe die primär im ZNS entstehenden Lymphome und die Hypophysentumoren.

In der größten Datensammlung über die Inzidenz primärer Hirntumoren in den USA (CBTRUS, 2004) liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei 14,1 : 100.000 Einwohnern pro Jahr. Frauen erkranken häufiger als Männer an primären Hirntumoren (14,3:100.000 und 13,9:100.000). In anderen Erhebungen beträgt die Inzidenz primärer Hirntumoren bei Frauen zwischen 8,1 und 8,4: 100.000, bei Männern zwischen 8,9 und 9,2:100.000 Einwohnern (Giles und Gonzalez, 1995; Preston-Martin, 1996).

1.1.2 Gradierung

In der neuroonkologischen Praxis spielt die histopathologische Gradierung von Tumoren des Nervensystems eine große Rolle. Die größte Bedeutung besitzt die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems nach Kleihues und Cavenee, 2000. Diese teilt Tumoren des ZNS in die Malignitätsgrade I, II, III und IV ein. Diese Einteilung stützt sich auf folgende histologische Kriterien:

- Differenzierungsmerkmale der Tumorzellen
- Zell- und Kernpolymorphie
- Zelldichte
- Mitoserate bzw. Proliferationsaktivität
- Endothelproliferation
- Tumorgewebsnekrosen

Der WHO-Grad I entspricht demnach einem hoch differenzierten Tumor mit langsamer Wachstumstendenz und guter Prognose, während ein wenig differenzierter Tumor mit hohem Proliferationspotential und sehr ungünstiger Pro-

gnose der Kategorie IV zuzuordnen ist. Einzelne histologische Merkmale werden bei der Darstellung des jeweiligen Tumors gesondert erläutert.

1.1.3 Neuroepitheliale Tumoren

Unter den primären Hirntumoren bilden die neuroepithelialen Tumoren die größte Gruppe. Zu ihnen gehören laut WHO-Klassifikation je nach zytogenetischer Herkunft:

- 1) Astrozytäre Tumoren
- 2) Oligodendrogliale Tumoren
- 3) Ependymale Tumoren
- 4) Mischgliome
- 5) Choroidplexus-Tumoren
- 6) Neuroepitheliale Tumoren unklaren Ursprungs
- 7) Neuronale und gemischte neurogliale Tumoren
- 8) Pinealistumoren
- 9) Embryonale Tumoren

1.1.4 Gliome

Die häufigsten neuroepithelialen Tumore sind die astrozytären Tumoren. Sie bilden zusammen mit den Oligodendrogliomen, Ependymomen und Mischgliomen die große Gruppe der Gliome und machen etwa 42% aller primären Hirntumoren aus (CBTRUS, 2004). Es gibt niedrig-maligne Gliome und maligne Gliome. Die Ependymome werden gesondert betrachtet.

Niedrig-maligne Gliome sind Astrozytome, Oligodendrogliome und oligoastrozytäre Mischgliome der WHO-Grade I bzw. II.

Die Gruppe der malignen Gliome besteht aus dem **Glioblastom (WHO-Grad IV)** sowie den **anaplastischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen (WHO-Grad III)**. Diesen Tumoren gilt in der vorliegenden Arbeit die Aufmerksamkeit.

Etwa ein Drittel der primären Hirntumoren sind maligne Gliome (CBTRUS, 2004). Der weitaus häufigste Tumor in dieser Gruppe ist das Glio-

blastom. Sein Anteil an den malignen Gliomen beträgt etwa 75% (CBTRUS, 2004). In klinischen Studien zu malignen Gliomen finden sich meist zu 80% Glioblastome und zu 20% anaplastische Gliome (Weller und Wick, 2003).

Das Glioblastom (WHO-Grad IV) wird im Folgenden den anaplastischen Gliomen WHO-Grad III gegenübergestellt.

1.1.5 Das Glioblastom (WHO-Grad IV)

Das Glioblastom kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, ist aber im höheren Lebensalter häufiger. In der CBTRUS-Analyse lag das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren (CBTRUS, 2004).

Die meisten Glioblastome treten klinisch als „de-novo“-Tumoren ohne Nachweis eines zuvor bestehenden, besser differenzierten Glioms auf.

5-10% der Glioblastome entwickeln sich jedoch im Rahmen einer malignen Progression aus vorbestehenden Astrozytomen oder Oligoastrozytomen der WHO-Grade II oder III und werden als sekundäre Glioblastome bezeichnet (Schlegel et al., 2003). Aus molekulargenetischen Untersuchungen weiß man, dass sekundäre Glioblastome andere genetische Alterationen aufweisen als primäre Glioblastome. Jüngere Patienten leiden eher an sekundären Glioblastomen, während ältere Patienten vorwiegend „de-novo“-Tumoren entwickeln (von Deimling et al., 1993; Watanabe et al., 1996).

Auch oligodendrogiale Tumoren, die strichförmige Nekrosen aufweisen, werden nach der WHO-Klassifikation (Kleihues und Cavenee, 2000) als Glioblastome eingeordnet und dann als solche mit oligodendrogial differenzierten Anteilen bezeichnet.

Histologisch entspricht das Glioblastom einem hochmalignen Astrozytom WHO-Grad IV und zeigt sich außerordentlich vielgestaltig und variabel. Charakteristisch sind eine hohe Zelldichte, eine markante zelluläre und nukleäre Polymorphie und glomeruloide Endothelproliferate. Das Tumorgewebe hat eine hohe Proliferationsaktivität (Kleihues und Cavenee, 2000). Insbesondere Tumorgewebsnekrosen sind für die Diagnose des Glioblastoms nahezu beweisend, wenn sie in einem nicht vorbehandelten astrozytären Gliom des Erwachsenenalters gefunden werden (Nelson et al., 1983). Falls eine Strahlentherapie statt-

gefunden hat, sind allerdings sowohl Tumorgewebsnekrosen als auch Tumorzellpolymorphie nur noch eingeschränkt verwertbar, da die Strahlentherapie zu regressiven Veränderungen im Gewebe führen kann.

Das Glioblastom ist beim Erwachsenen meist in den Großhirnhemisphären lokalisiert, wo es bei Wachstum im Bereich des Balkens als Schmetterlingsgliom bezeichnet wird.

1.1.6 Anaplastische Gliome WHO-Grad III

1.1.6.1 Das anaplastische Astrozytom

Anaplastische Astrozytome sind Tumoren des mittleren Lebensalters, das mediane Erkrankungsalter beträgt etwa 51 Jahre (CBTRUS, 2004). Sie sind mit einem Anteil von etwa 13% nach den Glioblastomen die zweithäufigsten Tumoren unter den malignen Gliomen (CBTRUS, 2004). Sie entwickeln sich in etwa der Hälfte der Fälle „de novo“ und gehen in der anderen Hälfte der Fälle aus einem Astrozytom WHO-Grad II hervor (Schlegel et al., 2003).

Histologische Zeichen der Anaplasie sind eine erhöhte Zelldichte, Zell- und Zellkernpolymorphien, eine erhöhte mitotische und Proliferationsaktivität und mäßige Endothelzellproliferate. Im Gegensatz zum Glioblastom finden sich beim anaplastischen Astrozytom keine Nekrosen und keine Endothelzellproliferate in glomeruloïder Ausprägung (Kleihues und Cavenee, 2000).

Anaplastische Astrozytome wachsen, wie alle malignen Gliome, meist supratentoriell, wobei Frontal-, Temporal- und Parietallappen häufig, der Okzipitallappen nur selten betroffen sind.

1.1.6.2 Das anaplastische Oligodendrogliom

Anaplastische Oligodendrogliome treten am häufigsten um das 40. – 50. Lebensjahr auf (Schlegel et al., 2003). Das mediane Erkrankungsalter beträgt 48 Jahre (CBTRUS, 2004), und anaplastische Oligodendrogliome machen 1,3% aller primären Hirntumoren aus. 9,5% der Gliome sind oligodendroglialer Herkunft (CBTRUS, 2004). Anaplastische Oligodendrogliome entstehen meist als Rezidivtumoren primär niedrig-maligner Oligodendrogliome (Schlegel et al.,

2003). Sie zeigen histologisch die oben beschriebenen Kennzeichen der Anaplasie und entsprechen somit dem WHO-Grad III.

1.1.6.3 Das anaplastische Oligoastrozytom (Mischgliom)

Die Altersverteilung entspricht mit einem medianen Erkrankungsalter von 42 Jahren (CBTRUS, 2004) der des anaplastischen Astrozytoms. 1,1% der hirneigenen Tumoren sind Oligoastrozytome WHO-Grad II oder III (CBTRUS, 2004), der Anteil dieser Tumoren an den Gliomen allgemein beträgt etwa 5% (Schlegel et al., 2003). Die Häufigkeitsangaben schwanken allerdings je nach eingesetzten Diagnosekriterien.

Histologisch sind Oligoastrozytome dadurch gekennzeichnet, dass sie sowohl einen oligodendroglär differenzierten als auch einen astrozytär differenzierten Anteil aufweisen. Die beiden Anteile des Tumorparenchyms können sowohl scharf voneinander abgegrenzt als auch diffus durchmischt sein. Für die Diagnose eines Mischglioms sollte die mindervertretene Komponente allerdings mindestens 15-20% des Tumorparenchyms ausmachen (Kleihues und Cavenee, 2000). Die Merkmale der Anaplasie können sowohl im oligodendroglären als auch im astrozytären Anteil des Tumors vorhanden sein.

1.2 Therapie bei malignen Gliomen

Im folgenden Abschnitt werden als Bestandteile der Therapie bei malignen Gliomen die symptomatische Behandlung mit Kortikosteroiden, die Operation, die Strahlentherapie und die Chemotherapie erläutert.

Auf weitere Behandlungsstrategien wie Anfallsprophylaxe, Liquordrainage und Immuntherapien sowie die noch experimentelle Gentherapie wird nicht weiter eingegangen.

1.2.1 Kortikosteroide

Der antiödematöse Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist nicht im Einzelnen geklärt. Pharmakologisch scheint die Hemmung der Arachidonsäuresynthese und die Stabilisierung von Lysosomen eine Rolle zu spielen. Darüber hinaus vermindern Kortikosteroide die Kapillarpermeabilität und führen zu einer

Verbesserung der Mikrozirkulation im peritumorösen Gewebe (Yamada et al., 1989).

Kortikosteroide können bei perifokalem Tumorödem eingesetzt werden. Dies erfolgt vor allem dann, wenn es durch das Ödem zu neurologischen Ausfällen oder Hirndruckzeichen kommt. Außerdem werden sie häufig während der Strahlentherapie und als Behandlungsversuch bei Spätfolgen der Strahlentherapie eingesetzt. In der Regel wird Dexamethason verabreicht, das eine starke glukokortikoide, aber keine mineralokortikoide Wirkung hat.

1.2.2 Chirurgische Intervention

Ausreichende Studien zum Nachweis des therapeutischen Nutzens der maximalen Zytoreduktion bei malignen Gliomen fehlen (Metcalf und Grant, 2002). In einer randomisierten Studie an 23 Patienten mit Gliomen Grad III und IV wurde ein statistisch signifikant verlängertes Überleben der Patienten mit Resektion gegenüber denen mit Biopsie des Tumors gezeigt (Vuorinen et al., 2003). Der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens war hingegen statistisch nicht signifikant. Die meisten Studien identifizieren das Ausmaß der Resektion als positiven prognostischen Prädiktor für die Überlebenszeit (Albert et al., 1994; Hess, 1999; Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society, 2003). Demgegenüber ergab sich für die Glioblastompatienten mit offener Resektion gegenüber denen mit stereotaktischer Biopsie bei gleicher Strategie der postoperativen Strahlentherapie an der Universitätsklinik Freiburg kein signifikanter Unterschied (Kreth et al., 1999).

Bei älteren Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand relativiert sich aufgrund der schlechteren Ausgangsprognose der Gewinn operativer Radikalität (Kreth et al., 1993; Kelly und Hunt, 1994). Schlechter Allgemeinzustand und höheres Alter sind bei allen Gliomen negative prädiktive Faktoren (DeAngelis et al., 1998).

Die möglichst umfangreiche Tumorentfernung als primäres Ziel chirurgischer Eingriffe ist bei Tumoren in kritischen Hirnregionen wie dem sensomotorischen Kortex, in den Sprach- und Sehzentren, im Zwischenhirn und im Hirnstamm oft nicht oder nur teilweise möglich. Mit der Operation wird also nur dann

eine möglichst komplette Resektion des Tumors angestrebt, wenn dies ohne wesentliches Risiko für zusätzliche neurologische Defizite möglich erscheint. In eloquenten Hirnregionen wird lediglich eine Biopsie entnommen, um die Diagnose zu sichern. Weiterhin sind die Ziele operativer Eingriffe die akute Druckentlastung durch Beseitigung von Liquorabflussstörungen und durch Tumolvolumenreduktion (Weller und Wick, 2003).

1.2.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie schließt sich im Allgemeinen der Operation oder der Biopsie an und beginnt normalerweise nach Abschluss der primären Wundheilung innerhalb von sechs Wochen nach dem Eingriff. Seit der Veröffentlichung der Studien der Brain Tumor Study Group (Walker et al., 1978 und 1980), ist die therapeutische Rolle der externen konventionellen Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 55-60 Gy bei malignen Gliomen etabliert. Hier wurde eine Verlängerung des medianen postoperativen Überlebens von 3,5 auf 9 Monate erreicht.

Da gezeigt wurde, dass über 90% der Tumorrezidive maligner Gliome in einem Saum von 2 cm um den ursprünglichen Tumorfokus auftreten (Hochberg und Pruitt, 1980; Choucair et al., 1986; Garden et al., 1991; Liang et al., 1991), wurde das frühere Verfahren der nebenwirkungsträchtigen Ganzhirnbestrahlung verlassen. Die Bestrahlung erfasst nun dementsprechend die erweiterte Tumorregion, d.h. den Kontrastmittel-aufnehmenden Tumor und 2 cm Umgebung. Bei sehr kleinen Tumoren erfolgt die Bestrahlung mindestens ödemfassend. Es werden Einzelfraktionen von 1,8-2 Gy fünfmal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 55-60 Gy appliziert (Bamberg und Hess, 1992). Höhere Gesamtdosen, der Einsatz von Strahlensensitizern oder Neutronenstrahlung verbessern die Ergebnisse nicht (Bamberg und Hess, 1992; Urtasun et al., 1993). Während der Strahlentherapie wird der Patient zur Vermeidung von frühen Strahlenreaktionen häufig mit geringen Dosen Dexamethason behandelt.

1.2.4 Chemotherapie

1.2.4.1 Prinzipien der systemischen Chemotherapie intrakranieller Tumoren

Die Chemotherapie maligner Gliome ist im Vergleich zur Chemotherapie anderer Tumoren durch viele Faktoren erschwert (Schlegel et al., 2003).

Zum einen weisen maligne Gliome zu einem hohen Prozentsatz primär chemoresistente Zellpopulationen auf.

Zum anderen bestehen erhebliche physiologische bzw. pharmakokinetische Probleme bei der Chemotherapie von Hirntumoren. Diese beruhen hauptsächlich auf der in malignen Gliomen teilweise intakten Blut-Hirn-Schranke, die eine Permeationssperre für hydrophile Makromoleküle darstellt und dem Schutz des Hirnparenchyms dient.

Unabhängig von der Funktion der Blut-Hirn-Schranke stellt die oftmals schlechte Durchblutung maligner Gliome ein weiteres pharmakokinetisches Problem dar (Blasberg, 1977; Groothuis et al., 1984; Tachibana et al., 1984; Lammertsma et al., 1985). Für die lipophilen Zytostatika, die selbst bei intakter Blut-Hirn-Schranke gut via passive Diffusion in den Tumor gelangen, ist jedoch die Tumordurchblutung der entscheidende pharmakokinetische Parameter (Warnke et al., 1989). Bei schlechter Durchblutung verringert sich also ihre Konzentration im Tumorgewebe.

In der Regel wird die Chemotherapie in konventioneller Dosierung systemisch durchgeführt, da Hochdosisprotokolle und lokoregionäre Chemotherapien mit intraarterieller Injektion die Prognose bei erheblicher Toxizität und Morbidität nicht verbessert haben (Roosen et al., 1989; Yamada et al., 1989; Shapiro et al., 1992; Petersdorf und Livingston, 1994; Hiesiger et al., 1995).

Die Chemotherapie besitzt bislang in der Therapie maligner Gliome insgesamt einen geringeren Stellenwert als die Strahlentherapie (Afra et al., 2002). Eine wichtige Ausnahme bilden die oligodendroglialen Tumoren, die deutlich chemosensitiver als die astrozytären Tumoren gleichen Malignitätsgrades sind (Macdonald et al., 1990b; Cairncross und Macdonald, 1991; Glass et al., 1992; Cairncross et al., 1992; Cairncross et al., 1994; Kim et al., 1996; Peterson et al., 1996; van den Bent et al., 1998). Eine Chemotherapie bei malignen Gliomen der WHO-Grade III und IV sollte in der Regel vor allem jüngeren Patienten und

solchen mit einem Karnofsky Performance Score >70% angeboten werden (DeAngelis et al., 1998).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die häufig bei der Behandlung von malignen Gliomen eingesetzte Polychemotherapie nach dem PCV-Schema.

1.2.4.2 PCV-Polychemotherapie

Unter einer Polychemotherapie allgemein versteht man die Kombination verschiedener Chemotherapeutika. Es werden meist zellzyklusunabhängige mit zellzyklusabhängigen Zytostatika kombiniert. Durch die Kombination verschiedener Zytostatika mit unterschiedlichen Nebenwirkungen wird die Verträglichkeit verbessert und die Entstehung sekundär resistenter Zellen vermindert.

Die PCV-Polychemotherapie ist eine Kombination aus Procarbazin, dem Nitrosoharnstoff CCNU und dem Mitosegift Vincristin.

Die lipophilen Zytostatika Procarbazin und CCNU (bis-2-chloroethyl-3-cyclohexyl-1-nitroso-urea, Lomustin) wirken alkylierend. Über Alkylierung der DNA und Bildung eines spezifischen DNA-Adduktes hemmen sie die Replikation von DNA und RNA sowie die Proteinsynthese der Tumorzelle (Schlegel et al., 2003; Weller und Wick, 2003).

Das Vinca-Alkaloid Vincristin ist, im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen, ein hydrophiles Chemotherapeutikum. Es hemmt die Mitose in der Metaphase. Damit soll eine Synchronisation der Zellpopulationen erreicht werden, um die Wirksamkeit alkylierender Substanzen zu erhöhen. Bei höheren Konzentrationen bewirkt Vincristin außerdem Chromosomenbrüche und Translokationen, das heißt allgemein zytotoxische Effekte.

1.2.4.3 Durchführung der PCV-Polychemotherapie an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Die Patienten erhalten am 1. Tag eines jeden Zyklus CCNU 110 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oral, am Tag 8 - 21 Procarbazin je 60 mg/m² KOF oral und an den Tagen 8 und 29 Vincristin 1,4 mg/m² KOF (maximal 2 mg) intravenös. Anschließend folgen 4 Wochen Pause. Das Blutbild wird wöchentlich

während der Therapie und den 4 Wochen Pause kontrolliert. Die Chemotherapie wird weitergeführt, wenn die Leukozyten Werte über 3000/ μ l und die Thrombozyten Werte über 100 000/ μ l annehmen.

Die Chemotherapie wird bei einem Rezidiv oder weiterer Progression des Tumors oder bei intolerablen Nebenwirkungen wie ausgeprägter Myelosuppression, Allergie oder Hyperremesis abgebrochen. Wenn die Erkrankung des Patienten nach 3-4 Zyklen stabil ist, wird die Chemotherapie meist pausiert.

1.2.4.4 Nebenwirkungen der PCV-Polychemotherapie

Da Chemotherapeutika nicht nur Tumorzellen, sondern alle sich teilenden Zellen schädigen können, haben sie eine Reihe von Nebenwirkungen, vor allem auf die Wechselgewebe wie Knochenmark, Magen-Darm-Epithel, Haut und Haarfollikel. Im Folgenden werden einige spezielle Nebenwirkungen der PCV-Polychemotherapie beschrieben.

Die Myelotoxizität von CCNU mit Abfall der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zeigt sich meist erst 4-6 Wochen nach Therapiebeginn und kann bei wiederholter Anwendung kumulieren. Auch Procarbazin hat myelotoxische Wirkungen, die aber meist schon nach einigen Tagen bis wenigen Wochen auftreten. Deshalb sind wöchentliche Kontrollen des Differentialblutbildes und der Thrombozyten indiziert.

CCNU und Procarbazin können wenige Stunden nach Einnahme heftige Übelkeit und Erbrechen verursachen. Durch Gabe von Ondansetron intravenös oder Metoclopramid bzw. Ondansetron oral kann dies vermindert werden.

Unter Procarbazin treten gelegentlich Unverträglichkeiten mit allergischen Hautreaktionen, Hyperremesis und Mukositis auf.

Vincristin hat, besonders in hohen Dosen, eine neurotoxische Wirkung, die sich in der Entwicklung einer Polyneuropathie äußern kann.

Alle Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion einzelner Komponenten, eine Unterbrechung oder den Abbruch der Therapie notwendig machen.

1.2.5 Die Therapieoptionen bei Rezidiven maligner Gliome

Häufig beschränkten sich die therapeutischen Möglichkeiten beim Tumorzidiv auf eine antiödematöse Therapie mit Steroiden, mit der man den Verlauf der Tumorerkrankung unter Umständen noch über einige Wochen stabilisieren kann.

Notwendigkeit, Chancen und Indikation von Rezidivoperationen sind Gegenstand umfassender Diskussionen. Nach Young et al., 1981, und Harsh et al., 1987, beträgt für die Gesamtheit der malignen Gliome die mittlere Überlebenszeit nach Rezidivoperation zwischen 9 Wochen für Patienten mit Glioblastomen und schlechtem Allgemeinzustand und 83 Wochen für Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und gutem klinischen Zustand. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass Rezidivoperationen dann einen positiven Effekt zeigen, wenn die Patienten jung und in gutem klinischem Zustand vor der Rezidivoperation sind und wenn es gelingt, den Tumor weitgehend zu entfernen (Young et al., 1981; Salzman et al., 1982; Harsh et al., 1987; Moser, 1988).

Da die Operation nie alle Tumorteile erfassen kann, ist eine adjuvante Therapie indiziert. Von nachgewiesener Wirksamkeit sind lokale Strahlentherapieverfahren (Gutin et al., 1987; Loeffler et al., 1990; Ostertag, 1994; Malkin, 1994), die aber durch die Tumorausdehnung und -infiltration limitiert sind.

Durch eine Chemotherapie beim Rezidiv wurde in Studien mit 40-80 Patienten je nach experimentellem, meist aggressivem Chemotherapie-Protokoll von Ansprechraten im Sinne einer „stable disease“ für Glioblastome von 40-60% und für anaplastische Astrozytome von 60-90% berichtet (Levin und Prados, 1992; Boiardi et al., 1992; Rostomily et al., 1994). „Stable disease“ bedeutet nach Macdonald et al., 1990a, weder die Rückbildung oder eine Reduktion des Tumors um mehr als 50% noch eine Zunahme des Tumolvolumens um mindestens 25% oder Neuauftreten von Tumormassen. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Boiardi et al., 1992, 6 Monate, die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug bei Levin und Prados, 1992, und Rostomily et al., 1994, 3-5 Monate bei Glioblastomen und 5-8 Monate bei anaplastischen Astrozytomen. Eine Metaanalyse verschiedener Phase-II-Rezidivstudien ergab für Glioblastompatienten ein mittleres progressionsfreies Intervall von 9 Wochen

und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 15% (Wong et al., 1999). Demgegenüber wurden mit Temozolomid ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 11 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 21% erzielt (Yung et al., 2000). Für Patienten mit anaplastischem Astrozytom ergab sich bei Wong et al., 1999, ein mittleres progressionsfreies Intervall von 13 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 31%. Bei Yung et al., 1999, waren es 23 Wochen und 46%.

Die palliative Therapie, die die Therapie epileptischer Anfälle und gesteigerten Hirndrucks, die Verhütung und Behandlung von tiefen Bein- und Beckenvenenthrombosen, die Behandlung eines organischen Psychosyndroms und die psychologische Führung des Patienten einschließt, besitzt ebenfalls eine große Bedeutung bei Patienten mit malignen Gliomen (Schlegel et al., 2003).

1.2.6 Die Lebensqualität der Patienten

In der Neuroonkologie wird häufig der Karnofsky Performance Score (KPS) als klinisch relevantes Maß für die Lebensqualität der Patienten verwendet. Auch wenn in mehreren Studien erhebliche Zweifel an grundlegenden methodischen Gütekriterien des Index erhoben wurden (Hutchinson et al., 1979; Feinstein et al., 1986), besitzt der Index doch erhebliche Aussagekraft hinsichtlich der Prognose der Patienten: je höher der postoperative KPS desto besser die Prognose (Grieco und Long, 1984; Shapiro et al., 1989).

Andererseits bestehen Zweifel, ob diese einfache Skala, die auf das physische Funktionsniveau beschränkt ist, dem umfassenden multidimensionalen Konstrukt der Lebensqualität gerecht wird (Hutchinson et al., 1979; Grieco und Long, 1984; Feinstein et al., 1986; Hütter, 1990). So sind Patienten mit Hirntumoren häufig im kognitiven, psychomotorischen und emotionalen Bereich beeinträchtigt. Dies wird durch den KPS nur unzureichend erfasst.

Karnofsky Performance Score (Karnofsky et al., 1948)

100%	normal, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90%	normale Lebensführung, geringfügige Symptome
80%	normale Lebensführung mit Anstrengung
70%	Selbstversorgung, regelmäßige Arbeit nicht möglich
60%	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe möglich
50%	fremde Hilfe häufig erforderlich, häufige Arztbesuche
40%	fremde Hilfe regelmäßig erforderlich, pflegebedürftig
30%	stark geschwächt, hospitalisiert, noch stabiler Zustand
20%	stark geschwächt, hospitalisiert, bedrohlicher Zustand
10%	moribund

1.3 Prognose für Patienten mit malignem Gliom

Die Prognose für Patienten mit malignem Gliom ist schlecht. Beim Glioblastom betragen die Überlebensraten nach 1 Jahr 29,1% und nach 5 Jahren 3,4%. Beim anaplastischen Astrozytom leben 60,1% der Patienten nach 1 Jahr und 29,7% nach 5 Jahren. Beim anaplastischen Oligodendrogliom sind es 76,7% bzw. 41,9% und beim Mischgliom 84,0% und 55,9% (CBTRUS, 2004).

Therapieunabhängige prognostisch günstige Faktoren sind junges Lebensalter bei Diagnosestellung (Nazzaro und Neuwelt, 1990; Kreth et al., 1993; Salminen et al., 1996), eine längere Anamnese (Shapiro et al., 1989), ein hoher postoperativer KPS (Kreth et al., 1993; Salminen et al., 1996) und eine kleine Resttumorgröße bzw. kein Resttumor nach der Operation (Chang et al., 1983; Nelson et al., 1985; Wood et al., 1988; Shapiro et al., 1989; Winger et al., 1989a).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Da sich bisher an der schlechten Prognose für Patienten mit malignem Gliom wenig verändert hat, scheint es erstrebenswert, nach weiteren Therapieoptionen zu suchen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den therapeutischen Nutzen der PCV-Polychemotherapie bei Gliomrezidiven WHO-Grad III und IV hinsichtlich der progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit. Hierbei werden die anaplastischen Gliome des WHO-Grades III und die Glioblastome gesondert betrachtet, um die möglicherweise besondere Wirksamkeit der Therapie bei einzelnen Tumorentitäten herauszustellen.

Insbesondere bei Erkrankungen mit infauster Prognose ist das Erhalten der Lebensqualität der Patienten ein zentrales Bestreben. Da sich die Lebensqualität der Patienten bei Progression der Erkrankung verschlechtert (Yung et al., 2000), ist eine verlängerte progressionsfreie Zeit erstrebenswert. Außerdem sind Patienten mit Hirntumoren häufig durch kognitive bzw. emotionale Störungen im Zentrum der Persönlichkeit beeinträchtigt. Daher legt die Arbeit in der Beurteilung der PCV-Therapie besonderen Wert auf die Nebenwirkungen der PCV-Therapie und den mittels KPS eingeschätzten Allgemeinzustand der Patienten.

Wie in vielen Bereichen der Medizin stellt sich auch bei der Chemotherapie von Rezidiven maligner Gliome die Frage, unter welchen Umständen eine nebenwirkungsbehaftete und damit die Lebensqualität mindernde Therapie einer größeren Zahl von Patienten angeboten werden soll, wenn diese Therapie auch nach den gängigen Maßstäben möglicherweise nur einer Minderheit der Patienten nützt.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenpopulation

In die vorliegende Arbeit wurden 122 Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2002 in der Neurologischen Klinik Tübingen bei Rezidiv ihres Gehirntumors eine PCV-Polychemotherapie erhielten. Die Patientendaten wurden vom Zeitpunkt der Diagnose des Tumors bis Februar 2003 retrospektiv erfasst.

Alle Patienten litten zum Zeitpunkt der ausgewerteten PCV-Therapie an einem Rezidiv WHO-Grad III oder IV eines Glioms. Die Primärtumoren, also die Tumoren bei Diagnose, hatten die Malignitätsgrade I-IV.

Erhielten die Patienten im Laufe ihrer Krankengeschichte mehrere Male eine PCV-Therapie, so wurde die erste PCV-Therapie bei Rezidiv WHO-Grad III oder IV ausgewertet.

Das mediane Erkrankungsalter der 122 Patienten betrug 46,0 Jahre, die Patienten waren zwischen 19 und 76 Jahre alt.

46 Patienten waren weiblich, 76 männlich. Dies entspricht einem Verhältnis von weiblich zu männlich von 1 zu 1,65.

2.2 Datenerhebung

Anhand von Arztbriefen, Untersuchungsbögen, Bildgebungsbefunden und Chemotherapieprotokollen wurde versucht, die einzelnen Krankheitsverläufe retrospektiv möglichst umfassend zu analysieren.

Hierbei wurde herausgearbeitet:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Diagnosen des Primär- und Rezidivtumors
- Anzahl und Art chirurgischer Interventionen
- Strahlentherapie und jeweilige Dosis
- Chemotherapien vor und nach ausgewerteter PCV-Therapie mit jeweiligem progressionsfreien Überleben
- Zyklenanzahl und Dosierung der ersten PCV-Therapie bei WHO-Grad III-oder IV-Rezidiv mit progressionsfreiem Überleben

- Gesamtüberleben der Patienten seit Beginn der ausgewerteten PCV-Therapie und seit Diagnose
- Nebenwirkungen der PCV-Therapie wie Myelosuppression, Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit und Polyneuropathie
- Dexamethasongabe während der PCV-Therapie
- KPS der Patienten zu Beginn der PCV-Therapie

War es nicht möglich, den Unterlagen den genauen Todeszeitpunkt eines Patienten zu entnehmen, so wurde uns dieser schriftlich oder telefonisch von den zuletzt behandelnden Hausärzten übermittelt.

2.3 Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden tabellarisch im Programm Excel zusammengefasst und anschließend mit den Programmen JMP (Version 5.0.1.2 SAS Institute Inc. Cary, NCI, USA) und Microsoft Excel statistisch ausgewertet.

Aus den vorliegenden Daten wurde mit Hilfe der Methode von Kaplan und Meier (1958) das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten errechnet und in Überlebenskurven grafisch dargestellt. Außerdem wurden Balkendiagramme und Kreisdiagramme erstellt.

Waren die ermittelten Werte normal verteilt, werden der Mittelwert, die Standardabweichung (als \pm des Mittelwerts) und eventuell die Spannweite angegeben. Bei nicht normal verteilten Werten sind der Median, die Spannweite und eventuell das 95%-Konfidenzintervall des Medians angegeben.

Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test oder dem Wilcoxon-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Bei der Prüfung auf eine mögliche Korrelation sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

3.1.1 Altersverteilung der Primärtumoren

In Tabelle 1, die die Häufigkeit der einzelnen Tumorarten und das durchschnittliche Erkrankungsalter des Patientenkollektivs wiedergibt, werden die bei Diagnose vorliegenden Tumoren als Primärtumoren bezeichnet.

Bei einem Teil der Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einer Malignisierung, so dass die Primärdiagnosen nicht unbedingt den Diagnosen entsprechen, die bei PCV-Therapie vorlagen.

Primärtumor	Anzahl der Patienten (%-Anteil an 122 Patienten)	Histologische Diagnose des Primärtumors	Anzahl der Patienten (%-Anteil an 122 Patienten)	Durchschnittliches Alter der Patienten \pm Standardabweichung; Spannweite
WHO-Grad IV	66 (54,1%)	Glioblastom	66 (54,1%)	50,3 \pm 11,4; 19-76
WHO-Grad III	26 (21,3%)	Anaplastisches Astrozytom	18 (14,8%)	43,8 \pm 9,5; 28-67
		Anaplastisches Oligodendrogliom	6 (4,9%)	
		Anaplastisches Oligoastrozytom	1 (0,8%)	
		Gliomatosis cerebri	1 (0,8%)	
WHO-Grad II	29 (23,8%)	Astrozytom	15 (12,3%)	38,0 \pm 12,2; 17-62
		Oligodendrogliom	6 (4,9%)	
		Oligoastrozytom	8 (6,6%)	
WHO-Grad I	1 (0,8%)	Pilozytisches Astrozytom	1 (0,8%)	26

Tabelle 1

Bei 3 Patienten, die als Primärtumor ein Glioblastom hatten, bestand eine Meningeosis gliomatosa, bei 4 fanden sich multilokuläre Glioblastome.

Auf Grund zweier Gipfel in der Altersverteilung der Glioblastompatienten (Abbildung 1) ließen sich 2 Patientengruppen bilden: In der einen Gruppe waren

28 Patienten, die bei Diagnose des Glioblastoms 50 Jahre und jünger waren, in der anderen 38 Patienten, die älter als 50 Jahre waren.

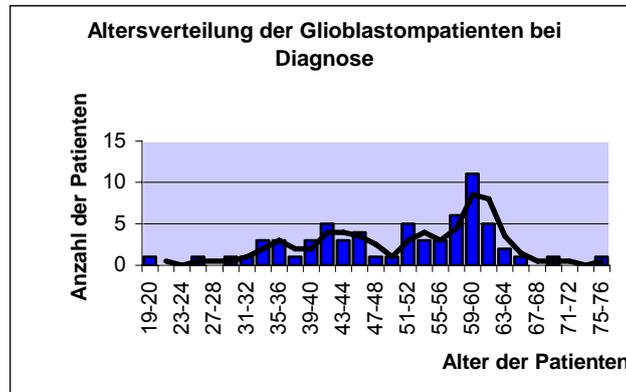


Abbildung 1

In der Gruppe mit Patienten ≤ 50 Jahre lag das mittlere Erkrankungsalter bei $39,0 \pm 6,9$ Jahren (Spannbreite: 19-49). In der Gruppe der Patienten >50 Jahre lag es bei $58,6 \pm 5,0$ Jahren (Spannbreite: 51-76).

3.1.2 Altersverteilung der Rezidivtumoren

Bei 45 der 122 Patienten (36,9%) kam es während des Beobachtungszeitraumes zu einer Malignisierung des Primärtumors, die Primärdiagnose unterschied sich also von der Rezidivdiagnose. Patienten, die ein Rezidiv des Primärtumors erlitten, ohne dass eine Malignisierung stattfand, sind mit ihren jeweiligen Diagnosen ebenfalls unter „Rezidivtumoren“ erfasst.

Erst nach einer Malignisierung oder bei Rezidiv ohne Malignisierung erhielten die Patienten die in der Arbeit ausgewertete PCV-Therapie.

Insgesamt stieg seit der Primärdiagnose die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der PCV-Therapie an einem Glioblastom erkrankt waren, von 66 auf 87 an, die Anzahl der Patienten mit anaplastischen Gliomen des WHO-Grades III stieg von 26 auf 35 an (Tabelle 2).

Rezidivtumor	Anzahl der Patienten (%-Anteil an 122 Patienten)	Histologische Diagnose des Rezidivtumors	Anzahl der Patienten (%-Anteil an 122 Patienten)	Durchschnittliches Alter der Patienten \pm Standardabweichung; Spannweite
Glioblastom	87 (71,3%)	Glioblastom	87 (71,3%)	48,8 \pm 11,1; 19-76
Anaplastisches Gliom	35 (28,7%)	Anaplastisches Astrozytom	14 (11,5%)	43,3 \pm 11,5; 22-67
		Anaplastisches Oligodendrogliom	13 (10,7%)	
		Anaplastisches Oligoastrozytom	6 (4,9%)	
		Gliomatosis cerebri	2 (1,6%)	

Tabelle 2

In der Altersverteilung der Rezidivtumoren fiel bei den Glioblastompatienten eine ähnliche zweigipflige Verteilung wie bei den Primärtumoren auf. Das Durchschnittsalter von 45 Patienten in der Gruppe ≤ 50 Jahre lag bei $39,7 \pm 6,5$ Jahren (Spannbreite: 19-50). In der Gruppe >50 Jahre betrug bei 42 Patienten das Durchschnittsalter $58,5 \pm 5,0$ Jahre (Spannbreite: 51-76).

3.1.3 Geschlechtsverteilung der Rezidivtumoren

3.1.3.1 Glioblastome

Von den Glioblastompatienten waren 53 (60,9%) männlich und 34 (39,1%) weiblich, das Verhältnis weiblich zu männlich betrug 1 zu 1,6.

3.1.3.2 Anaplastische Gliome

23 Patienten (65,7%) mit anaplastischen Gliomen des WHO-Grades III waren männlich, 12 Patienten (34,3%) weiblich, entsprechend einem Verhältnis von weiblich zu männlich von 1 zu 1,9.

3.2 Therapien vor PCV-Polychemotherapie bei Rezidiv

3.2.1 Chirurgische Intervention

Bei allen 122 Patienten wurde zur Diagnosestellung in Form einer Resektion oder Biopsie chirurgisch interveniert. Insgesamt wurden 224 chirurg-

ische Interventionen durchgeführt, das entspricht durchschnittlich $1,8 \pm 0,9$ Interventionen pro Patient (Spannbreite: 1-4, Median 2).

Bei 112 Patienten (91,8%) wurden im Laufe ihrer Krankengeschichte eine oder mehrere Resektionen des Glioms durchgeführt. Von diesen wurden 8 Patienten vor den Resektionen zusätzlich biopsiert. Bei 10 Patienten (8,2%) wurde ausschließlich eine Biopsie entnommen, bei 3 Patienten ist diese als erweiterte Biopsie beschrieben.

3.2.1.1 Rezidivresektion unmittelbar vor PCV-Therapie

Bei 46 Patienten (37,7% aller Patienten) fand eine Rezidivresektion unmittelbar vor der PCV-Gabe bei Rezidiv statt: Sie erhielten zwischen der Operation und der PCV-Gabe keine andere Therapie und die Zeitdauer zwischen Operation und PCV-Gabe betrug weniger als 2 Monate. Von diesen Patienten hatten 31 ein Glioblastom und 15 ein anaplastisches Gliom.

3.2.2 Strahlentherapie

3.2.2.1 Strahlentherapie bei Diagnose

Insgesamt wurden 92 Patienten (75,4% aller Patienten) direkt nach Diagnose des Tumors bestrahlt (Tabelle 3).

Strahlendosis	%-Anteil an 66 Patienten mit Glioblastom	%-Anteil an 26 Patienten mit Tumor WHO-Grad III	%-Anteil an 29 Patienten mit Tumor WHO-Grad II
54-60 Gy (Standarddosis)	83,3%	69,2%	34,5%
Unter 54 Gy	10,6%	3,8%	3,5%
Keine primäre Bestrahlung	6,1%	27,0%	62,1%

Tabelle 3

Bei einer Glioblastompatientin, bei der eine leptomeningeale Aussaat des Tumors bestand, wurde zusätzlich zu einer 54 Gy-Bestrahlung des Gehirns eine 50 Gy-Bestrahlung des Spinalraums vorgenommen.

9 Patienten (9,8% aller bestrahlten Patienten) erhielten Gesamtdosen zwischen 30 und 50 Gy. Als Ursachen für die niedrigen Dosen wurde in 2 Fällen ein Progress unter der Strahlentherapie angegeben. Bei den anderen 7 Patienten sind die Ursachen für die niedrigen Gesamtdosen der Strahlentherapie retrospektiv nicht herauszufinden.

Der Patient mit dem Gliom WHO-Grad I als Diagnose wurde primär nicht bestrahlt.

3.2.2.2 Strahlentherapie bei Malignisierung bzw. Rezidiv

21 Patienten (17,2% aller Patienten) erhielten eine Strahlentherapie nach Malignisierung bzw. Rezidiv des Primärtumors, aber vor der PCV-Therapie bei Rezidiv.

Davon waren 20 Patienten bei der Diagnose noch nicht bestrahlt worden. Von diesen erhielten 18 Patienten (10 mit Glioblastom und 8 mit anaplastischem Gliom) Dosen zwischen 54 und 60 Gy. 2 Patienten, bei denen eine Malignisierung von WHO-Grad II nach WHO-Grad III stattgefunden hatte, erhielten 52 bzw. 53 Gy.

Ein Patient mit Glioblastom, der primär schon mit 60 Gy bestrahlt worden war, erhielt eine Rezidivbestrahlung mit 20 Gy (4x5 Gy).

3.2.2.3 Strahlentherapie vor PCV-Behandlung insgesamt

Insgesamt erhielten 113 von 122 Patienten vor der PCV-Behandlung eine Strahlentherapie. Das entspricht einem Prozentsatz von 92,6%.

Neun Patienten (25,7%) mit anaplastischem Gliom hatten zum Zeitpunkt der PCV-Therapie bei Rezidiv keine Bestrahlung erhalten. Alle Patienten mit Glioblastom hatten zum Zeitpunkt der PCV-Therapie bei Rezidiv eine Strahlentherapie erhalten.

3.2.3 Chemotherapien vor PCV-Therapie

62 Patienten (50,8%) erhielten vor der von uns ausgewerteten PCV-Chemotherapie bei Rezidiv zwischen 1 und 4 weitere Chemotherapien. Dies war entweder eine Chemotherapie mit einem anderen Wirkstoff, oder eine PCV-Therapie, bei der noch kein anaplastisches Gliom vorlag oder die als primäre Chemotherapie, also vor Auftreten eines Rezidivs, gegeben wurde.

3.2.3.1 Patienten mit einer Chemotherapie vor PCV-Therapie

57 Patienten (46,7%) erhielten vor der von uns ausgewerteten PCV-Polychemotherapie eine weitere Chemotherapie.

52 Patienten erhielten die erste Chemotherapie direkt bei Diagnose nach der Operation bzw. Bestrahlung, 5 Patienten nach Progress oder Rezidiv des Tumors. Es erhielten 66,7% der Glioblastompatienten (44 Patienten) und 44,8% der Patienten mit anaplastischem Gliom (13 Patienten) eine Chemotherapie vor der ausgewerteten PCV-Therapie.

Es wurden mit folgenden Chemotherapeutika behandelt:

- ACNU (Nimustin)/VM26 (Teniposid) 17 Patienten
- ACNU (Nimustin) 5 Patienten
- ACNU/AraC 6 Patienten
- Temozolomid 10 Patienten
- Gemcitabin 4 Patienten
- Gemcitabin/Treosulfan 8 Patienten
- PCV 4 Patienten
- BCNU (Carmustin) 1 Patient
- Carboplatin/Etoposid 1 Patient
- Liposomales Doxorubicin 1 Patient

3.2.3.2 Patienten mit zwei Chemotherapien vor PCV-Therapie

Vier Patienten mit Glioblastomen erhielten zwei Chemotherapien vor der PCV-Therapie bei Rezidiv. Es wurde insgesamt zweimal Temozolomid, und jeweils einmal Carboplatin/Etoposid, Gemcitabin, ACNU/VM26, ACNU, ACNU/AraC und BCNU verwendet.

3.2.3.3 Patient mit vier Chemotherapien vor PCV-Therapie

Ein Patient, der initial an einem Gliom WHO-Grad II litt, bekam vor der PCV-Gabe bei Rezidiv (dann anaplastisches Gliom) insgesamt 4 Chemotherapien: zweimal PCV, einmal Carboplatin/Etoposid und einmal Temozolomid.

3.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Chemotherapie vor PCV

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit Chemotherapie vor PCV-Therapie lag bei den Patienten mit anaplastischem Gliom über dem der Patienten mit Glioblastom (Tabelle 4).

Diagnose	Patientenanzahl	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten nach erster Chemotherapie (Spannbreite)
Glioblastom	48	6,5 (0,5-47,5)
anaplastisches Gliom	13	11,5 (0,5-47,5)
Gliom des WHO-Grades II	1	52,5

Tabelle 4

3.4 Dauer von Diagnose bis PCV-Gabe bei Rezidiv

Die Dauer von Diagnose bis zur PCV-Therapie bei Rezidiv bzw. Malignisierung in Monaten (Tabelle 5) zeigte im Wilcoxon-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Glioblastom, anaplastisches Gliom und Gliom des WHO-Grades II ($p < 0,0001$). Da nur 1 Patient initial an einem Gliom des WHO-Grades I litt, kann über diese Tumoren hinsichtlich der Dauer bis zur PCV-Therapie keine statistische Aussage gemacht werden.

Diagnose	Mediane Dauer von Diagnose bis PCV-Therapie in Monaten (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)
Glioblastom	8,5 (2,5-65,5; 6,5-9,5)
anaplastisches Gliom	13,5 (3,5-92,5; 8,5-29,5)
Gliom WHO-Grad II	49,5 (8,5-251,5; 27,5-80,5)
Gliom WHO-Grad I	93

Tabelle 5

3.5 Karnofsky Performance Score der Patienten vor PCV-Gabe

Bei 116 Patienten, 82 mit Glioblastom und 34 mit malignem Gliom, konnte aus den Akten retrospektiv der KPS direkt vor PCV-Gabe bei Rezidivtumor ermittelt werden. Es ergibt sich aus Tabelle 6 die in Abbildung 2 dargestellte Verteilung:

KPS (%)	Anzahl der Patienten mit Glioblastom (%-Anteil an n=82)	Anzahl der Patienten mit anaplastischem Gliom (%-Anteil an n=34)	Patienten gesamt (%-Anteil an n=116)
100	25 (30,5%)	15 (44,1%)	40 (34,5%)
90	18 (22,0%)	8 (23,5%)	26 (22,4%)
80	17 (20,7%)	4 (11,8%)	21 (18,1%)
70	6 (7,3%)	2 (5,9%)	8 (6,9%)
60	10 (12,2%)	3 (8,8%)	13 (11,2%)
50	5 (6,1%)	1 (2,9%)	6 (5,1%)
40	1 (1,2%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)

Tabelle 6

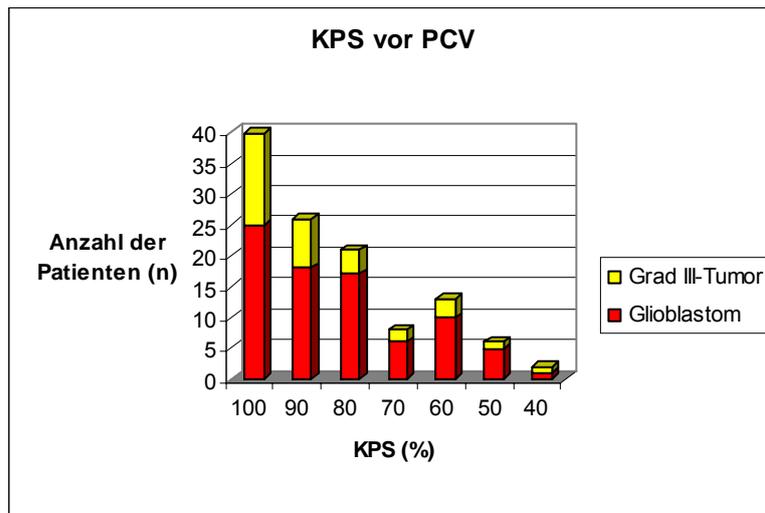


Abbildung 2

3.6 Dexamethasoneinnahme begleitend zur PCV-Therapie

Bei 119 von 122 Patienten ist bekannt, ob sie begleitend zur PCV-Therapie mit Dexamethason behandelt wurden.

Zweiundsiebzig Patienten (60,5%) erhielten während der PCV-Therapie kein Dexamethason. Bei 47 Patienten (39,5%), die Dexamethason erhielten, lag der Median bei 6 mg/d (Spannbreite: 2-60 mg/d).

Unter den mit Cortison behandelten Patienten war ein Patient, der an primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Morbus Addison) erkrankt war und deshalb als Substitutionstherapie 60 mg Cortisol pro Tag erhielt. Schließt man diese Substitutionstherapie aus den Berechnungen aus, bleibt der Median bei 6 mg/d, der Spannbreite beträgt 2-20 mg/d Dexamethason.

3.7 Anzahl der Zyklen PCV

3.7.1 Anzahl der Zyklen der PCV-Therapie bei Rezidiv

122 Patienten erhielten in der ersten PCV-Therapie nach Rezidiv insgesamt 332 Zyklen PCV-Therapie, das entspricht einem Median von 2 Zyklen pro Patient. Ein Patient wurde wegen Procarbazinunverträglichkeit nur 8 Tage behandelt, die längste Behandlungsdauer betrug 8 Zyklen PCV (Tabelle 7).

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der PCV-Therapie nach Rezidiv/Malignisierung an einem Glioblastom erkrankt waren, erhielten im Median 2 Zyklen

PCV (Spannbreite: 1-5), diejenigen mit anaplastischem Gliom erhielten im Median 4 Zyklen PCV (Spannbreite: 1-8).

Anzahl der Zyklen	Anzahl der Patienten mit Glioblastom (%-Anteil an n=87)	Anzahl der Patienten mit anaplastischem Gliom (%-Anteil an n=35)	Anzahl Patienten gesamt (%-Anteil an n=122)
8 Behandlungstage	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1 (0,8%)
1	28 (32,2%)	2 (5,7%)	30 (24,6%)
2	25 (28,7%)	9 (25,7%)	34 (27,9%)
3	13 (14,9%)	5 (14,3%)	18 (14,8%)
4	13 (14,9%)	7 (20,0%)	20 (16,4%)
5	8 (9,2%)	9 (25,7%)	17 (13,9%)
6	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1 (0,8%)
8	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1 (0,8%)

Tabelle 7

3.7.2 Anzahl der Zyklen bei PCV-Therapien zu einem anderen Zeitpunkt

Außer der von uns ausgewerteten PCV-Therapie bei Rezidiv oder Malignisierung des Tumors erhielten 12 Patienten auch zu anderen Zeitpunkten PCV-Therapien.

Vier Patienten erhielten zwischen 1 und 5 Zyklen PCV als primäre Chemotherapie direkt nach der Operation bzw. nach der Bestrahlung. Bei dem Patienten mit nur einem Zyklus wurde die Therapie wegen akzidenteller Überdosierung abgebrochen.

Ein Patient erhielt einmal 5 Zyklen und einmal 4 Zyklen jeweils bei Rezidiv eines Glioms WHO-Grad II. Bei diesem Patienten wurde nur die PCV-Therapie, die er nach Malignisierung (dann anaplastisches Astrozytom) erhalten hat, ausgewertet.

Sieben Patienten erhielten nach der hier ausgewerteten PCV-Therapie bei erstem Rezidiv zwischen 2 und 4 weitere Zyklen PCV bei erneutem Rezidiv ihres Tumors.

3.8 Progressionsfreies Überleben der Patienten

3.8.1 Progressionsfreies Überleben seit Beginn der PCV-Therapie

3.8.1.1 Definition

Das progressionsfreie Überleben seit Beginn der PCV-Therapie beschreibt die Zeit in Monaten, in der seit Beginn der PCV-Therapie bei den behandelten Patienten keine Progression des Tumorleidens aufgetreten ist. Unter einer Progression versteht man die Zunahme einer soliden Raumforderung oder der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT oder CT um mindestens 25% oder eine anhaltende, auf den Tumor zu beziehende Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten (Macdonald et al., 1990a).

3.8.1.2 Einschränkungen für die Überlebenskurven

Im Rahmen der PCV-Chemotherapie kam es bei 3 Patienten zu akzidentellen Überdosierungen der Chemotherapie. Diese sind deshalb von der Berechnung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenskurven ausgeschlossen und werden später gesondert erläutert.

Ein Patient erhielt nur die ersten 8 Tage des ersten PCV-Zyklus. Auch dieser Patient wurde von den Überlebenskurven ausgeschlossen.

Es gehen somit in die Überlebenskurven nur solche Patienten ein, die mindestens einen vollständigen Zyklus PCV erhalten haben und bei denen keine akzidentelle Überdosierung der Chemotherapie stattgefunden hat. Dies trifft für 118 Patienten zu. Davon litten 85 Patienten an einem Glioblastom und 33 Patienten an einem anaplastischen Gliom.

3.8.1.3 Medianes progressionsfreies Überleben

Patienten, die im ersten Monat der PCV-Therapie ein Rezidiv bekamen, wurden mit 0,5 Monaten, diejenigen, die im zweiten Monat ein Rezidiv bekamen, entsprechend mit 1,5 Monaten progressionsfreiem Überleben beschrieben usw.

Im Folgenden wird die Unterteilung der Glioblastompatienten in zwei Altersgruppen (≤ 50 Jahre und > 50 Jahre) nicht weiter beibehalten, da sich kein

statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens zwischen den beiden Gruppen zeigt.

Bei 79 Patienten mit Glioblastom wurde eine Progression festgestellt, bei 6 Patienten war am Beobachtungsende noch keine Progression dokumentiert. Bei 25 Patienten mit anaplastischem Gliom wurde eine Progression festgestellt, 8 Patienten waren bei Beobachtungsende noch progressionsfrei. Das mediane progressionsfreie Überleben der Glioblastompatienten lag mit 4,5 Monaten unter dem der Patienten mit anaplastischem Gliom von 28,5 Monaten (Tabelle 8).

Diagnose	Patientenanzahl	Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Progressionsfreies Überleben ≥ 6 Monate	Progressionsfreies Überleben ≥ 12 Monate	Progressionsfreies Überleben ≥ 24 Monate	Progressionsfreies Überleben ≥ 60 Monate
Glioblastom	85	4,5 (0,5-79,5; 3,5-6,5)	38,8%	11,8%	5,9%	1,2%
Anaplastisches Gliom	33	28,5 (0,5-64,5; 9,5-37,5)	78,8%	60,6%	45,5%	9,1%

Tabelle 8

3.8.1.3 Kaplan-Maier-Kurve für das progressionsfreie Überleben seit Beginn der PCV-Therapie

Abbildung 3 stellt das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom und der Patienten mit anaplastischem Gliom vom Beginn der PCV-Therapie bis zum Monat der Progression bzw. des Beobachtungsendes dar.

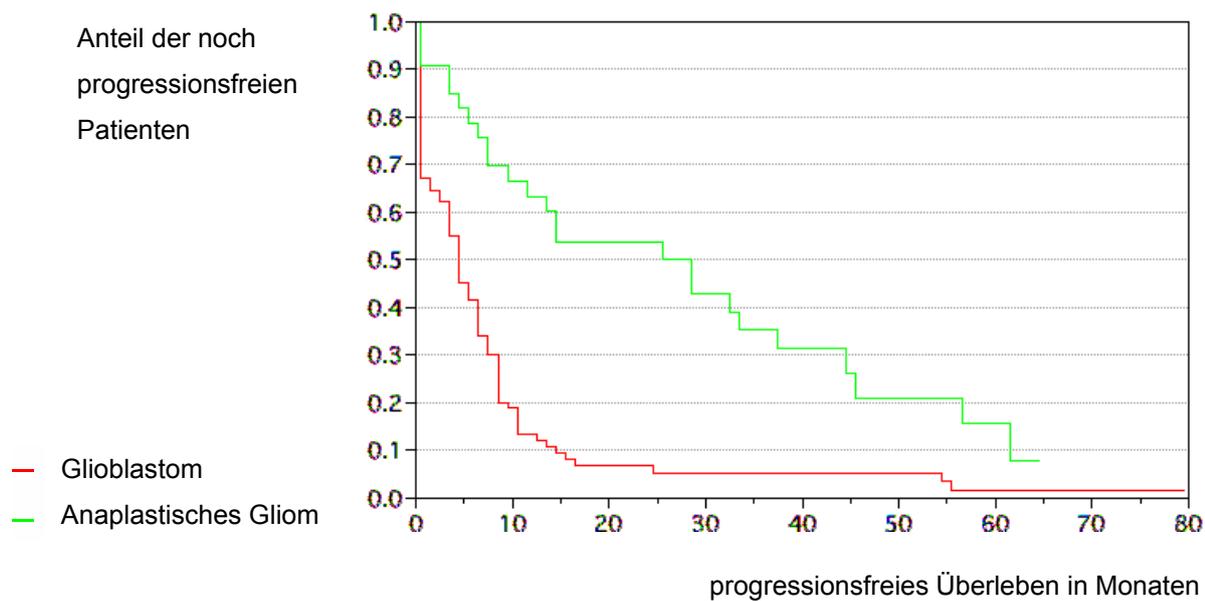


Abbildung 3

Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens zwischen den Gruppen Glioblastom und anaplastisches Gliom wurden mittels des log-rank-Tests auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Hierbei ergab sich ein p-Wert von $<0,0001$, der Unterschied des progressionsfreien Überlebens ist somit statistisch signifikant.

3.8.2 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Operation direkt vor der PCV-Therapie

Diagnose	Anzahl der Patienten mit Resektion direkt vor PCV (R+)	Medianes progressionsfreies Überleben der Patienten R+ (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Anzahl der Patienten ohne Resektion direkt vor PCV (R-)	Medianes progressionsfreies Überleben der Patienten R- (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)
Glioblastom	30	6,5 (0,5-79,5; 3,5-8,5)	55	3,5 (0,5-55,5; 0,5-4,5)
Anaplastisches Gliom	11	44,5 (0,5-61,5; 6,5-56,5)	18	13,5 (0,5-64,5; 5,5-28,5)

Tabelle 9

Der Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben (Tabelle 9) zwischen den Gruppen Glioblastompatienten und Patienten mit anaplastischem Gliom mit und ohne Operation direkt vor der PCV-Therapie bei Rezidiv wurde mittels Wilcoxon-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Für die Glioblastompatienten zeigte der p-Wert von 0,04 die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen mit und ohne Operation.

Bei den Patienten mit anaplastischem Gliom wurde mittels Wilcoxon-Test, auch aufgrund der geringen Patientenzahlen, mit einem $p=0,06$ eine statistische Signifikanz nicht nachgewiesen.

3.8.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score vor Therapie

Anhand der statistischen Verteilung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom KPS wurden zwei Gruppen gebildet: die Patienten, die vor PCV-Therapie einen KPS $>80\%$ hatten, und die Patienten, die einen KPS $\leq 80\%$ hatten.

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte für 80 Patienten mit Glioblastom und 32 Patienten mit anaplastischem Gliom mit bekanntem KPS ausgewertet werden (Tabelle 10).

Diagnose	Anzahl (Anteil an n) der Patienten mit KPS $>80\%$	Medianes progressionsfreies Überleben KPS $>80\%$ (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Anzahl (Anteil) der Patienten mit KPS $\leq 80\%$	Medianes progressionsfreies Überleben KPS $\leq 80\%$ (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)
Glioblastom n=80	42 (52,5%)	4,5 (0,5-79,5; 0,5-8,5)	38 (47,5%)	5,5 (0,5-55,5; 3,5-6,5)
Anaplastisches Gliom n=32	23 (71,9%)	32,5 (0,5-64,5; 7,5-44,5)	9 (28,1%)	14,5 (0,5-41,5; $>0,5$)

Tabelle 10

Der Wilcoxon-Test zeigte mit $p=0,6$ für die Glioblastompatienten und $p=0,7$ für die Patienten mit WHO-Grad III-Tumor keine statistische Signifikanz für das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom KPS.

3.8.4 Zusammenhang zwischen der Dauer von der Diagnose zur PCV-Gabe und dem progressionsfreien Überleben nach PCV

Bei den 65 Patienten, die initial an einem Glioblastom erkrankt waren, beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen der Zeitdauer von Diagnose bis PCV-Therapie bei Rezidiv und dem progressionsfreien Überleben nach PCV 0,36. Der p-Wert zur Signifikanzprüfung beträgt 0,003. Es besteht somit eine positive signifikante Korrelation zwischen der Dauer von Diagnose bis zur Therapie und dem progressionsfreien Überleben seit Beginn der PCV-Therapie.

Bei den 25 Patienten, die initial an einem Tumor des WHO-Grades III litten, beträgt der Korrelationskoeffizient 0,23 und $p=0,4$, so dass keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Dauer von Diagnose bis zur PCV-Therapie bei Rezidiv und dem progressionsfreien Überleben seit PCV-Therapie nachgewiesen wurde.

Auch bei den 27 Patienten, die initial an einem Tumor des WHO-Grades II litten, wurde mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,16 und $p=0,4$ keine derartige Korrelation nachgewiesen.

Da nur 1 Patient initial an einem Tumor des WHO-Grades I litt, konnte hier keine statistische Aussage getroffen werden.

3.8.5 Progressionsfreies Überleben nach PCV-Therapie in Abhängigkeit von der Dexamethasoneinnahme während der PCV-Therapie

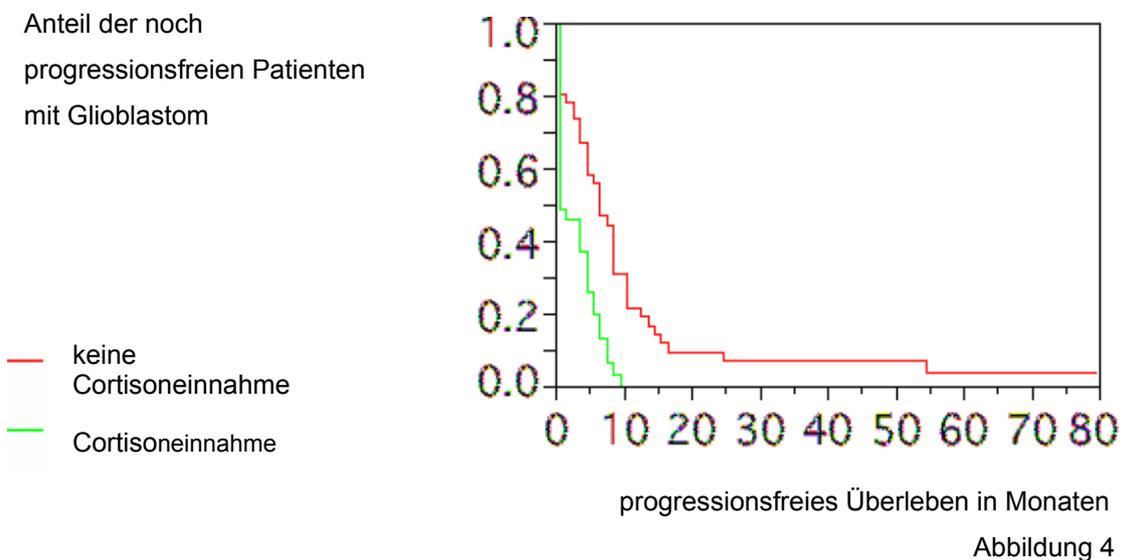
3.8.5.1 Glioblastome

Bei 83 von 85 Glioblastompatienten und bei 32 von 33 Patienten mit anaplastischem Gliom konnte ermittelt werden, ob sie während der PCV-Therapie Dexamethason erhielten oder nicht. In 3 Fällen lagen keine Informationen über die begleitende Medikation während der PCV-Therapie vor.

Tabelle 11 sowie die Abbildungen 4 und 5 zeigen das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom und anaplastischem Gliom in Abhängigkeit von der begleitenden Dexamethasoneinnahme zur PCV-Therapie.

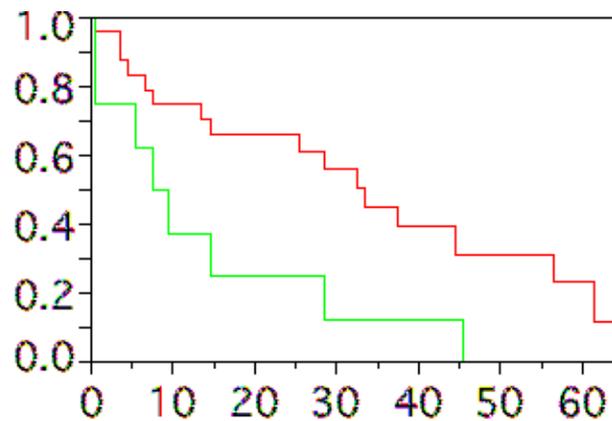
Diagnose	Anzahl (%-Anteil an n) Patienten ohne Dexamethason (Cort-)	Medianes progressionsfreies Überleben der Patienten Cort- (Spannbreite; 95%- Konfidenzintervall)	Anzahl (%-Anteil an n) Patienten mit Dexamethason (Cort+)	Medianes progressionsfreies Überleben der Patienten Cort+ (Spannbreite; 95%- Konfidenzintervall)
Glioblastom n=83	46 (55,4%)	6,5 (0,5-79,5; 4,5-8,5)	37 (44,6%)	0,5 (0,5-9,5; 0,5-4,5)
Anaplas- tisches Gliom n=32	24 (75,0%)	33,5 (0,5-64,5; 13,5-56,5)	8 (25,0%)	9,5 (0,5-45,5; 0,5-28,5)

Tabelle 11



Anteil der noch progressionsfreien Patienten mit anaplastischem Gliom

— keine Cortisoneinnahme
— Cortisoneinnahme



progressionsfreies Überleben in Monaten

Abbildung 5

Im Log-Rank-Test war für die Glioblastompatienten $p < 0,0001$ und für die WHO-Grad III-Tumor-Patienten $p = 0,02$. Der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Dexamethason ist also sowohl bei den Glioblastompatienten als auch bei den Patienten mit WHO-Grad III-Tumor statistisch signifikant.

3.9 Gesamtüberleben der Patienten

3.9.1 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie

Das Gesamtüberleben der Patienten nach PCV beschreibt die Zeit vom Beginn der PCV-Therapie bis zum Tod der Patienten in Monaten. 85 Patienten waren bei Beginn der von uns ausgewerteten PCV-Therapie an einem Glioblastom erkrankt, 20 von ihnen lebten am Beobachtungsende noch.

33 Patienten waren an einem anaplastischen Gliom erkrankt, von denen 20 bei Beobachtungsende noch lebten.

Das mediane Gesamtüberleben der Glioblastompatienten betrug 9,5 Monate und das der Patienten mit anaplastischen Gliom 61,5 Monate ab PCV-Therapie (Tabelle 12).

Diagnose	Patientenanzahl	Medianes Gesamtüberleben seit PCV (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Überl. ≥6 Monate	Überl. ≥12 Monate	Überl. ≥24 Monate	Überl. ≥60 Monate
Glioblastom	85	9,5 (1,5-97,5; 7,5-12,5)	72,9%	32,9%	9,4%	3,5%
Anaplastisches Gliom	33	61,5 (3,5-81,5; >31,5)	91,0%	81,8%	60,6%	24,2%

Tabelle 12

Im Log-Rank-Test zeigte der p-Wert <0,0001, dass der Unterschied zwischen den Glioblastompatienten und den Patienten mit anaplastischem Gliom bezüglich des Gesamtüberlebens nach PCV-Therapie signifikant ist.

3.9.2 Gesamtüberleben der Patienten seit der Diagnose

Das Gesamtüberleben seit Diagnose beschreibt das Überleben der Patienten seit der Diagnose bis zu ihrem Tod in Monaten (Tabelle 13).

Von 65 Patienten mit Glioblastom lebten 14, von 25 Patienten mit malignem Gliom lebten 10 und von 27 Patienten mit Gliom des WHO-Grades II lebten 16 am Beobachtungsende noch.

Der Patient mit Primärtumor WHO-Grad I überlebte seit Diagnose 154,5 Monate und ist dann verstorben.

Diagnose	Patientenanzahl	Medianes Gesamtüberleben (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Überl. ≥6 Monate	Überl. ≥12 Monate	Überl. ≥24 Monate	Überl. ≥60 Monate
Glioblastom	65	18,5 (5,5-115,5; 14,5-23,5)	98,5%	80%	24,6%	6,1%
Anaplastisches Gliom	25	40,5 (7,5-133,5; >23,5)	100%	96%	68%	32%
WHO-Grad II-Tumor	27	158,5 (15,5-273,5; >70,5)	100%	100%	92,6%	70,4%

Tabelle 13

Der Log-Rank-Test zeigte mit $p < 0,0001$ die statistische Signifikanz des Unterschieds bezüglich des Gesamtüberlebens seit der Diagnose zwischen den Gruppen Glioblastome/anaplastische Gliome/WHO-Grad II-Tumoren.

3.9.3 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score

Tabelle 14 und entsprechend die Abbildungen 6 und 7 zeigen das Gesamtüberleben der Patienten mit Glioblastom und anaplastischem Gliom in Abhängigkeit vom KPS vor Beginn der PCV-Therapie.

Diagnose	Anzahl (%-Anteil an n) Patienten mit KPS >80%	Medianes Gesamtüberleben KPS >80% (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)	Anzahl (%-Anteil an n) Patienten mit KPS ≤80%	Medianes Gesamtüberleben KPS ≤80% (Spannbreite; 95%-Konfidenzintervall)
Glioblastom n=80	42 (52,5%)	13,5 (1,5-79,5; 7,5-14,5)	38 (47,5%)	8,5 (1,5-73,5; 6,5-11,5)
Anaplastisches Gliom n=32	23 (71,9%)	50,8 +/-22,3 (mittleres Gesamtüberleben; Spannbreite: 3,5-81,5)	9 (28,1%)	46,5 (3,5-62,5; >3,5)

Tabelle 14

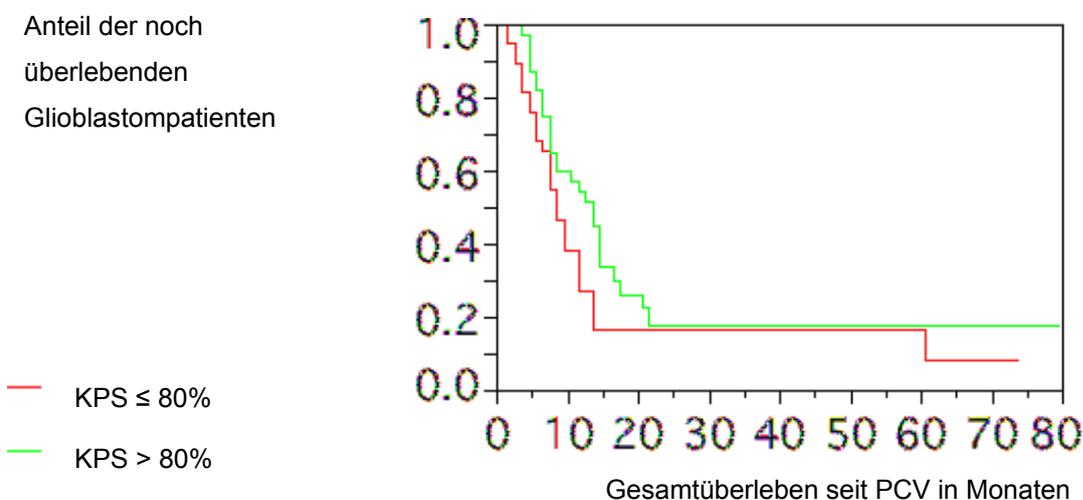
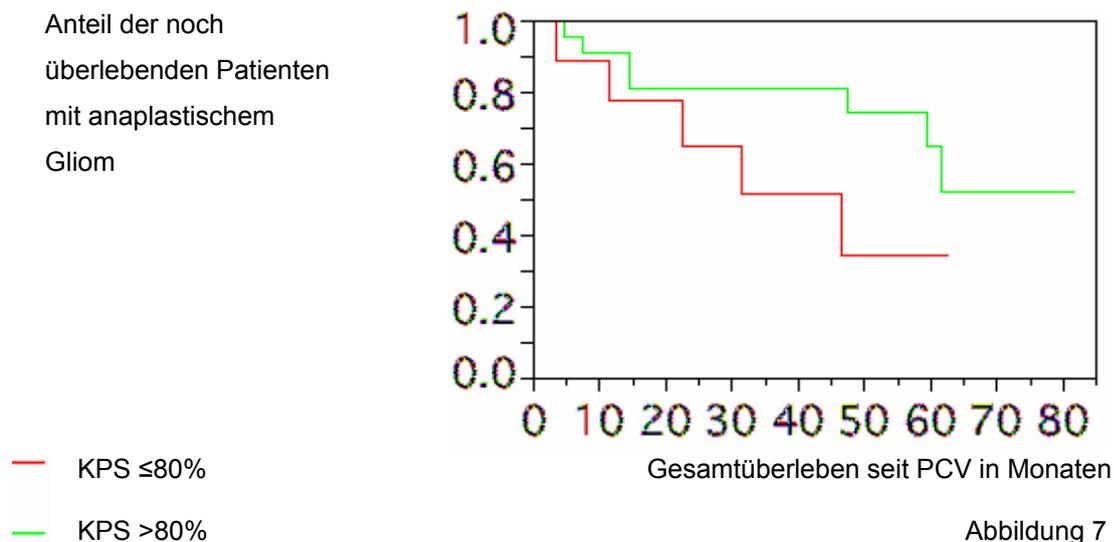


Abbildung 6



Für die Patienten mit Glioblastom zeigte der Wilcoxon-Test mit $p=0,04$ die statistische Signifikanz des Unterschieds der Gruppen $KPS>80\%$ und $KPS\leq 80\%$ bezüglich des Gesamtüberlebens. Für die anaplastischen Gliome besteht eine solche Abhängigkeit im Log-Rank-Test mit $p=0,1$ nicht.

3.10 Nebenwirkungen der PCV-Therapie

3.10.1 Nebenwirkungen insgesamt

Bei 101 von 122 Patienten (82,8%), die bei Rezidiv mit PCV behandelt wurden, traten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Myelosuppression (76,2% der Patienten), periphere Neuropathie (45,9%), Übelkeit (13,9%), Müdigkeit (9,0%), Procarbazinallergie (9,0%) und Erbrechen (7,4%).

3.10.2 Myelosuppression unter PCV-Therapie

3.10.2.1 WHO-Gradierung

Die unter der PCV-Therapie eingetretene Myelosuppression wurde nach WHO-Kriterien (Tabelle 15) gradiert.

WHO-Grad	0	I	II	III	IV
Leukozyten (1000/ μ l)	≥ 4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
Thrombozyten (1000/ μ l)	≥ 100	99-75	74-50	49-25	<25

Tabelle 15

3.10.2.2 Ausmaß der Myelosuppression

Bei 113 von 122 Patienten konnten retrospektiv die wöchentlich kontrollierten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen ermittelt werden. Bei den anderen 9 Patienten waren die Werte nicht komplett nachvollziehbar. Jedoch ist davon auszugehen, dass es zu keiner relevanten Myelosuppression kam, da diese sonst in den Akten vermerkt wäre. Es wurden bei bekannten Werten die jeweils niedrigsten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen, die unter PCV-Behandlung auftraten, ausgewertet.

Bei 76% der Patienten kam es zu einer Leukozytopenie, bei 18% der Patienten erreichte sie WHO-Grad III oder IV (Abbildung 8). Eine Thrombozytopenie trat bei 48% der Patienten auf, wiederum bei 18% der Patienten war diese WHO-Grad III oder IV (Abbildung 9).

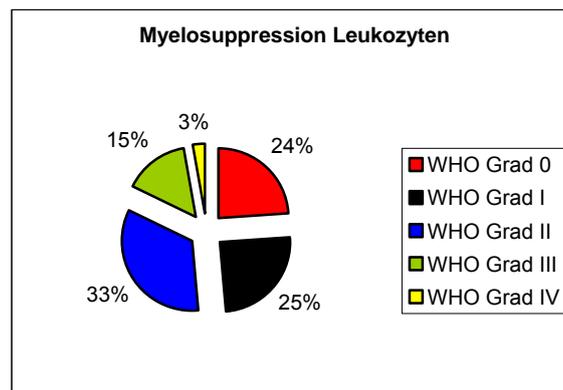


Abbildung 8

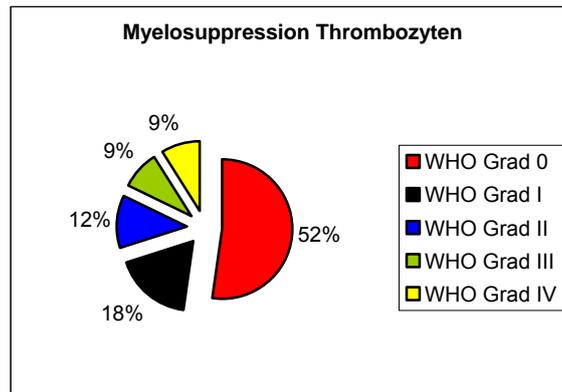


Abbildung 9

3.10.2.3 Dosisreduktion wegen Myelosuppression

Bei 13 Patienten zwang das Ausmaß der Myelosuppression zur Dosisreduktion einer oder mehrerer Bestandteile der PCV-Therapie. Welcher Bestandteil der PCV-Therapie um wieviel reduziert wurde, ergibt sich (je nach Zeitpunkt und Ausmaß der Myelosuppression) aus Tabelle 16.

Anzahl der Patienten	Reduktion CCNU auf	Reduktion Procarbazin auf	Einmaliger Verzicht auf Vincristin
1	37,5%	66%	nein
1	75%	66%	nein
1	80%	Keine Reduktion	nein
7	75%	Keine Reduktion	nein
1	60%	Keine Reduktion	nein
2	Keine Reduktion	Keine Reduktion	ja

Tabelle 16

3.10.2.4 Unterbrechung der Chemotherapie wegen Myelosuppression

Bei 17 Patienten (13,9%) wurde die Chemotherapie wegen Myelosuppression unterbrochen. Die Unterbrechung dauerte zwischen 7 und 42 Tage, im Durchschnitt waren es $21,6 \pm 9,5$ Tage.

3.10.3 Periphere Neurotoxizität

Eine periphere Neurotoxizität als mögliche Nebenwirkung der PCV-Therapie wurde unter Berücksichtigung der regelmäßig durchgeführten neurologischen Untersuchung ausgewertet.

Aus Tabelle 17 sind die Häufigkeit in Prozent und der Schweregrad der aufgetretenen Polyneuropathie (PNP) nach WHO-Gradierung ersichtlich.

WHO-Grad	Definition der WHO-Gradierung	Anzahl der Patienten (%-Anteil an n=122)
0	Keine PNP	62 (50,8%)
I	Parästhesie und/oder verringerte Muskeleigenreflexe	55 (45,1%)
II	Schwere Parästhesie und/oder Muskelschwäche	1 (0,8%)
III	Intolerable Parästhesie und/oder motorische Paresen	0 (0,0%)
IV	Plegie	0 (0,0%)
unbekannt		4 (3,3%)

Tabelle 17

3.10.4 Übelkeit und Erbrechen

Die Patienten wurden bei jedem ambulanten oder stationären Aufenthalt nach Übelkeit oder Erbrechen im Rahmen der Chemotherapie befragt. Die Häufigkeit in Prozent und das Ausmaß von Übelkeit und Erbrechen entsprechend der WHO-Gradierung sind in Tabelle 18 aufgeführt.

WHO-Grad	Definition der WHO-Gradierung	Anzahl Patienten	%-Anteil an n=122 Patienten
0	keine Übelkeit	88	72,1%
I	Übelkeit	17	13,9%
II	vorübergehendes Erbrechen	7	5,7%
III	Erbrechen erfordert Therapie	1	0,8%
IV	nicht beherrschbares Erbrechen	1	0,8%
unbekannt		8	6,6%

Tabelle 18

3.10.5 Abbruch der PCV-Therapie wegen Nebenwirkungen

Bei 26,2% der Patienten (32 von 122) wurde die PCV-Therapie wegen unterschiedlicher unerwünschter Wirkungen abgebrochen (Tabelle 19).

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch	Prozentualer Anteil am gesamten Patientenkollektiv (n=122)
Myelosuppression	21	17,2%
Polyneuropathie	1	0,8%
Procarbazin-Unverträglichkeit	8	6,5%
Leukenzephalopathie	1	0,8%
Abbruch wegen Übelkeit, zusätzlich Myelosuppression	1	0,8%

Tabelle 19

Die Patienten, die die Chemotherapie wegen Myelosuppression abbrechen, litten unter behandlungsbedürftigen Neutropenien, Thrombopenien und Anämien. Dies betrifft auch 3 Patienten mit akzidentellen Überdosierungen.

In einem Fall wurde die Vincristin-Therapie wegen symptomatischer Fußheberschwäche abgebrochen.

Kein Patient verstarb an den Nebenwirkungen der PCV-Therapie.

3.10.6 Weitere Nebenwirkungen

Weitere, vereinzelt auftretende Nebenwirkungen, die bei der PCV-Therapie bekannt sind, wurden berichtet:

- Appetitlosigkeit
- Magenschmerzen
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Schwäche
- Leichtes Fieber nach CCNU
- Hörminderung nach Vincristin
- Leberwerterhöhungen nach Procarbazin

Therapieabbrüche oder sonstige Konsequenzen ergaben sich aus diesen Nebenwirkungen nicht.

3.11 Therapien nach PCV-Polychemotherapie

3.11.1 Operation

22 von 122 Patienten (18,0%) wurden nach der ersten PCV-Therapie bei Rezidiv nochmals operiert. 19 Patienten erhielten 1 Resektion, 2 erhielten 2 Resektionen und 1 Patient erhielt 3 Resektionen nach der PCV-Therapie.

3.11.2 Chemotherapie

40 Patienten (32,8%) erhielten nach der ersten PCV-Therapie bei Rezidiv eine weitere Chemotherapie bei weiteren Rezidiven (Tabelle 20). Diese Chemotherapien wurden entweder nochmals mit PCV, wegen Unverträglichkeit einiger Bestandteile mit einzelnen Bestandteilen von PCV oder mit anderen Substanzen durchgeführt.

Art der Chemotherapie	Anzahl der Patienten	%-Anteil an 122 Patienten
PCV	7	5,7%
CCNU/Vincristin-Therapie	1	0,8%
CCNU/Procarbazin-Therapie	1	0,8%
CCNU-Monotherapie	1	0,8%
Temozolomid	24	19,7%
Treosulfan	4	3,3%
Cyclophosphamid/MTX	2	1,6%

Tabelle 20

Nach diesen Chemotherapien erhielten noch 8 Patienten (6,6%) bei erneuter Progression zusammen insgesamt 11 weitere Chemotherapien. Im Einzelnen wurde gegeben:

- 7 mal Temozolomid
- 1 mal Carboplatin/Etoposid
- 1 mal Capecitabin/Rofecoxib/Pioglitazon
- 1 mal Cyclophosphamid/MTX
- 1 mal CCNU

3.11.3 Strahlentherapie

Sieben Patienten (5,7%) erhielten nach der PCV-Therapie bei Rezidiv eine Strahlentherapie. 2 Patienten, die davor schon Bestrahlungen von 54 bzw. 60 Gy erhalten hatten, erhielten 20 Gy. 1 Patient, der primär schon mit 60 Gy bestrahlt worden war, erhielt 25 Gy und weitere 3 Patienten mit anaplastischen Gliomen erhielten erstmalig 60 Gy Bestrahlung. Bei einem Patienten mit anaplastischem Gliom, der vorher nicht bestrahlt worden war, wurden nach PCV-Therapie kombiniert eine zerebrale Bestrahlung mit 59,4 Gy und eine Bestrahlung des Spinalkanals mit 36 Gy durchgeführt. Insgesamt wurden 4 Patienten mit anaplastischen Gliomen nicht bestrahlt.

3.12 Kasuistiken: Akzidentelle Überdosierung der PCV-Therapie

3.12.1 Patientin A

Patientin A mit einem anaplastischen Astrozytom, zum Zeitpunkt der akzidentellen Überdosierung 35 Jahre alt, hatte im ersten Zyklus PCV versehentlich statt einmalig 4 Kapseln CCNU über 7 Tage jeweils 4 Kapseln CCNU eingenommen (1120 mg statt 160 mg CCNU). Die Chemotherapie wurde abgebrochen und die Patientin stationär aufgenommen.

Drei Tage nach der letzten CCNU-Einnahme kam es zu einem Leukozytenabfall, der mit Filgrastim behandelt wurde. Außerdem erhielt die Patientin eine antibiotische Prophylaxe mit Ofloxacin, Fluconazol und 1mal wöchentlich Co-Trimoxazol. Die Menstruation wurde mit Norethisteron verhindert, um einen zusätzlichen Blutverlust bei der möglicherweise erhöhten Blutungsneigung zu verhindern.

Zehn Tage nach der letzten Einnahme trat eine Thrombozytopenie von $< 30\ 000/\mu\text{l}$ und eine entzündliche Schwellung im Bereich der OP-Narbe auf. Daraufhin wurde die Antibiotikatherapie forciert, die Patientin bekam Piperacillin und Tazobactam, Gentamicin und Fosfomycin intravenös. Außerdem wurde die Patientin bei einer Leukozytenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ isoliert und bei Abfall der Leukozyten um 10% des Ausgangswerts Filgrastim verabreicht. Die Patientin erhielt bei Thrombozyten $< 20\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozytenkonzentrate und bei einem Hb < 7 mg/dl Erythrozytenkonzentrate.

Fünf Wochen nach der Intoxikation entwickelte die Patientin kolikartige Schmerzen im Unterbauch. Bei steigenden Entzündungsparametern wurde eine Ileozökalresektion bei Ileozökalnekrose mit fibrinös eitriger Peritonitis durchgeführt.

Zwischen dem 35. und 40. Tag nach letzter Einnahme von CCNU erholte sich das Blutbild der Patientin, so dass sie nach 7,5 Wochen nach Hause entlassen werden konnte. Die in der Literatur beschriebenen Organschäden an Leber und Gehirn nach 6-7 Wochen waren bislang ausgeblieben. Allerdings wurde in späteren Kernspintbefunden der Verdacht auf eine toxische Enzephalopathie geäußert.

Die Patientin erhielt nach dem ersten Zyklus PCV keine weitere Chemotherapie.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebte die Patientin nach der Intoxikation seit 5 Jahren und 10 Monaten in Remission. Die Kasuistik wurde von Abele et al., 1998, veröffentlicht.

3.12.2 Patient B

Patient B (32 Jahre), der an einem anaplastischen Astrozytom litt, hatte während des zweiten Zyklus PCV statt der einmaligen Einnahme von 200 mg CCNU an 7 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 200 mg, also insgesamt 1400 mg CCNU eingenommen. Außer leichten Bauchschmerzen und Übelkeit ging es dem Patienten gut.

Die laborchemische Untersuchung am ersten Tag nach der letzten CCNU-Einnahme ergab ein intaktes Blutbild. Der Patient wurde über 24 Stunden alle 4 Stunden mit Kohle behandelt, um den enterohepatischen Kreislauf des CCNU zu unterbrechen.

Zwei Tage später erlitt der Patient eine Unterschenkelvenenthrombose, die mit Kompressionsstrümpfen und Dalteparin behandelt wurde. Außerdem erhielt der Patient täglich Filgrastim s.c. bei Leukozytenwerten $< 2000/\mu\text{l}$, und es wurde mit einer prophylaktischen Antibiotikagabe mit Ofloxacin, Fluconazol, Amphotericin B und Co-Trimoxazol begonnen.

Dreizehn Tage nach der letzten CCNU-Einnahme, kam es zu einer starken Myelosuppression mit Werten bis zu $390/\mu\text{l}$ Leukozyten, $1300/\mu\text{l}$ Thrombozyten und einem Hb von $7,0 \text{ mg/dl}$. Der Patient wurde mit Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Filgrastim behandelt.

Unter dieser Therapie stabilisierten die Blutwerte sich so weit (Leukozyten $1650/\mu\text{l}$, Thrombozyten $209\ 000/\mu\text{l}$, Hb $10,7 \text{ mg/dl}$), dass der Patient 7 Wochen nach der Überdosierung nach Hause entlassen werden konnte.

Vier Monate nach der Intoxikation fiel bei dem Patienten eine Erhöhung der Gamma-GT auf 1500 U/l auf. Als Ursache für diese Erhöhung wurde einerseits die CCNU-Intoxikation, andererseits die Medikation mit Phenytoin diskutiert. Zu weiteren Komplikationen kam es nicht.

Der Patient war seit Beginn der PCV-Therapie bis Juni 2001, also 3 Jahre und 6 Monate progressionsfrei. Er wurde bei erneutem Progress im August 2001 nochmals operiert, die histologische Untersuchung ergab ein Glioblastom. Er erhielt nochmals 4 Zyklen PCV und war dann bis mindestens Juni 2002, also 8 Monate, progressionsfrei.

3.12.3 Patient C

Patient C (42 Jahre), der an einem Glioblastom litt, hatte während des ersten Zyklus der PCV-Therapie statt der vorgesehenen 14 Tage das Procarbazin über 20 Tage eingenommen.

Die laborchemische Untersuchung 2 Tage nach letzter Procarbazineinnahme zeigte eine Leukopenie von 1350/ μ l, eine Thrombopenie von 61 000/ μ l und ein Hb von 11,6 mg/dl.

5 Tage später fielen die Leukozyten auf 1000/ μ l ab und der Patient erhielt an 2 Tagen jeweils eine Injektion Filgrastim. In diesen Tagen zeigte sich außerdem ein CRP von 8,7 mg/l und es wurde eine akute Otitis media diagnostiziert. Unter Amoxicillin/Clavulansäure i.v. war die Entzündung schnell rückläufig.

Nach 5 Tagen normalisierte sich das Blutbild, woraufhin der Patient entlassen werden konnte.

2 Monate später wurde ein zweiter Zyklus der PCV-Therapie begonnen, der jedoch wegen Tumorprogress abgebrochen wurde. Der Patient verstarb 6 Monate nach Beginn der PCV-Therapie an seinem Tumorleiden.

4. Diskussion

4.1 Altersverteilung

4.1.1 Glioblastome

Glioblastome können grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten (Schlegel et al., 2003), ihr Häufigkeitsgipfel liegt aber im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Das mediane Erkrankungsalter lag in der CBTRUS-Analyse bei 64 Jahren (CBTRUS, 2004).

In einer neueren Serie über die PCV-Chemotherapie bei Glioblastomrezidiven von Kappelle et al., 2001, betrug das mediane Alter 46 Jahre und ist somit mit dem durchschnittlichen Alter unserer Patienten ($50,3 \pm 11,4$ Jahre) vergleichbar. Auch in der Serie von Yung et al., 2000, die Temozolomid dem Procarbazin bei Rezidivtumor gegenüberstellt, waren die Patienten in ähnlichem Alter (im Median 51 bzw. 52 Jahre).

Von Deimling et al., 1993, und andere Arbeitsgruppen stellten die genetische Heterogenität der Glioblastome fest und unterschieden molekulargenetisch unter anderem ein Glioblastom Typ 1 und ein Glioblastom Typ 2. Die Patienten mit Glioblastom Typ 1 waren im Durchschnitt 15 Jahre jünger als die Patienten mit Glioblastom Typ 2. Außerdem wiesen die Patienten mit sekundärem Glioblastom, also einem Glioblastom, das aus einem niedriggradigeren Astrozytom entstanden ist, molekulargenetisch den Glioblastomtyp 1 auf. Es wird also vermutet, dass Glioblastome, die sich aus Astrozytomen Grad II oder III entwickeln (Glioblastome Typ 1), eher jüngere Patienten betreffen und dass deren etwas günstigere Prognose durch diesen genetisch anderen Tumortyp bedingt sein könnte. Allerdings lässt sich nur etwa die Hälfte der Glioblastome in dieses Schema der genetischen Subklassifikation aufnehmen.

In unserer Patientenpopulation fiel bei der Altersverteilung der Glioblastome eine Zweigipflichkeit auf, weshalb zwei Altersgruppen gebildet wurden. Das Durchschnittsalter der 45 Patienten in der Gruppe ≤ 50 Jahre lag bei $39,0 (\pm 6,9)$ Jahren (Spannbreite: 19-49). In der Gruppe >50 Jahre betrug das Durchschnittsalter $58,6 (\pm 5,0)$ Jahre (Spannbreite: 51-76). Man könnte also vermuten, dass in der jüngeren Patientengruppe diejenigen Patienten stärker vertreten sind, die an einem Glioblastom Typ 1 leiden und in der Gruppe älterer Pa-

tienten eher diejenigen zu finden sind, die an einem Glioblastom Typ 2 erkrankt sind.

In unserer Serie gab es zwischen den zwei Altersgruppen ≤ 50 Jahre und >50 Jahre bezüglich des progressionsfreien Überlebens nach der PCV-Therapie bei Rezidiv keinen signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis impliziert, dass auch ältere Glioblastompatienten durchaus von einer Chemotherapie profitieren. In unserer Serie gelang es nicht, eine mögliche Altersgrenze für eine Indikation zur Chemotherapie festzulegen.

4.1.2 Anaplastische Gliome

Anaplastische Gliome haben einen Gipfel des Auftretens im 4. und 5. Lebensjahrzehnt (Schlegel et al., 2003). In der CBTRUS-Analyse (CBTRUS, 2004) lag das mediane Erkrankungsalter für anaplastische Astrozytome bei 51 Jahren, für anaplastische Oligodendrogliome bei 48 Jahren und für die anaplastischen Mischgliome bei 42 Jahren.

Unsere Patienten waren durchschnittlich 43,8 ($\pm 9,5$) Jahre alt. Sie befanden sich also im 4.-5. Lebensjahrzehnt und waren bei grosser Spannweite (28-67) etwas jünger als in der CBTRUS-Analyse (CBTRUS, 2004). Bei Yung et al., 1999, hatten die Patienten ein vergleichbares medianes Alter von 42 Jahren.

4.1.3 WHO-Grad II-Tumoren

WHO-Grad II-Tumoren sind Tumoren des jüngeren und mittleren Erwachsenenalters und haben einen Gipfel des Auftretens im 3. und 4. Lebensjahrzehnt (Schlegel et al., 2003). Bei der CBTRUS-Analyse lag das mediane Erkrankungsalter für Astrozytome bei 45 Jahren, für Oligodendrogliome bei 41 Jahren und für Mischgliome bei 42 Jahren (CBTRUS, 2004). Unsere Patienten waren bei Diagnose eines Tumors WHO-Grad II durchschnittlich 38,0 ($\pm 12,2$) Jahre, also im 3.- 4. Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter unserer Patienten liegt etwas unter dem medianen Erkrankungsalter bei der CBTRUS-Analyse (CBTRUS, 2004).

4.1.4 WHO-Grad I-Tumoren

Gliome WHO-Grad I treten fast ausschließlich im Kindesalter und jugendlichen Erwachsenenalter auf (Schlegel et al., 2003). Das mediane Erkrankungsalter wird mit 12 Jahren angegeben (CBTRUS, 2004).

Unser Patient befand sich bei Diagnose des Glioms WHO-Grad mit 26 Jahren im jungen Erwachsenenalter.

4.1.5 Patientenalter insgesamt

Das Durchschnittsalter unserer Patienten unabhängig von der Diagnose betrug 45,8 (\pm 12,3) Jahre und entspricht damit dem Alter der Patienten in einer Metaanalyse verschiedener Phase II-Rezidivstudien über maligne Gliome (Wong et al., 1999). In dieser Serie betrug der Anteil der Patienten mit Glioblastom allerdings nur 60%. Das Durchschnittsalter von Patienten anderer großer Studien, die einen ähnlichen Anteil an Patienten mit Glioblastom (bei uns 71,3% an der Gesamtpopulation) untersuchten, liegt etwas über dem Alter unserer Patienten. Bei Dinapoli et al., 1993, findet sich beispielsweise ein medianes Alter von 58 bzw. 59 Jahren und bei Hildebrand et al., 1994, beträgt bei einem Anteil von 73% Glioblastompatienten das mediane Alter 54 Jahre. Das jüngere mediane Alter unserer Patienten kann darauf zurückzuführen sein, dass vor allem bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand eine PCV-Therapie bei Rezidiv sinnvoll erschien (Weller und Wick, 2003).

4.2 Geschlechtsverteilung

4.2.1 Glioblastome

Von den Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der PCV-Therapie waren 53 (60,9%) männlich und 34 (39,1%) weiblich, das Verhältnis weiblich zu männlich betrug 1 zu 1,6.

Dies entspricht genau der Geschlechtsverteilung in der CBTRUS-Analyse (CBTRUS, 2004) und zeigt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts wie auch bei Yung et al., 2000, mit 1 zu 2,0 und bei Kappelle et al., 2001, mit 1 zu 2,9.

4.2.2 Anaplastische Gliome

23 unserer Patienten (65,7%) mit anaplastischen Gliomen zum Zeitpunkt der PCV-Therapie waren männlich, 12 Patienten (34,3%) waren weiblich, das entspricht einem Verhältnis von weiblich zu männlich von 1 zu 1,9.

Bei Yung et al., 1999, findet sich bei höheren Patientenzahlen (n = 162) eine ähnliche Geschlechtsverteilung von weiblich zu männlich von 1 zu 1,3. In der CBTRUS-Analyse (CBTRUS, 2004), findet sich eine vergleichbare Geschlechtsverteilung: bei anaplastischen Astrozytomen 1 zu 1,4, bei anaplastischen Oligodendrogliomen 1 zu 1,2 und bei Mischgliomen 1 zu 1,3.

4.2.3 Geschlechtsverteilung insgesamt

Insgesamt findet sich in unserer Studie wie erwartet (Fleury et al., 1997; CBTRUS, 2004) ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Auch in der randomisierten Studie von Thomas et al., 2001, waren 67% der Patienten mit malignen Astrozytomen Männer. In der CBTRUS-Analyse liegt die Inzidenz von Gliomen für Männer bei 7,0:100.000 und somit über der für Frauen mit 4,9:100.000 (CBTRUS, 2004).

4.3 Therapien vor PCV-Polychemotherapie bei Rezidiv

4.3.1 Chirurgische Intervention

In einer randomisierten Studie an 23 Patienten wurde ein Überlebensvorteil der Patienten mit ausgedehnter Resektion gegenüber denen mit Biopsie nachgewiesen (Vuorinen et al., 2003), und es besteht ein breiter Konsens darüber, dass bei Patienten mit einem ausreichenden Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten eine operative Resektion bei neurochirurgisch angehbaren Tumoren indiziert ist (Schlegel et al., 2003).

Bei 122 Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes in Form einer Resektion oder Biopsie insgesamt 224 Mal chirurgisch interveniert. Das entspricht durchschnittlich 1,8 (\pm 0,9) Interventionen pro Patient. Bei 112 Patienten fanden Resektionen statt, bei 10 Patienten wurde der Tumor ausschließlich biopsiert. Auch in anderen Serien wurden die Tumoren vor der Chemo-

therapie zum großen Teil entweder biopsiert oder reseziert (Wong et al., 1999; Yung et al., 1999; Yung et al., 2000; Kappelle et al., 2001).

4.3.2 Strahlentherapie

In den wesentlichen prospektiven randomisierten Studien zur Therapie maligner Gliome (Levin et al., 1990; Bleehen und Stenning, 1991; Dinapoli et al., 1993; Hildebrand et al., 1994; Halperin et al., 1996) wurden alle Patienten vor der adjuvanten Chemotherapie bestrahlt, ebenso bei neueren Studien zur Chemotherapie bei Rezidiv (Yung et al., 1999; Kappelle et al., 2001).

In unserer Serie wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der PCV-Therapie bei Rezidiv an einem Glioblastom erkrankt waren, bis zu dieser PCV-Therapie bei Rezidiv bestrahlt.

9 Patienten mit anaplastischem Gliom (25,7%) hatten zum Zeitpunkt der PCV-Therapie bei Rezidiv keine Bestrahlung erhalten. Auch nach der PCV-Behandlung blieben 5 Patienten ohne Strahlentherapie.

Die Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion mit einer Strahlendosis von 54-60 Gy wird als Standard bei der Behandlung maligner Gliome angesehen (Weller, 2004).

4.3.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Chemotherapie vor PCV

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten seit Beginn einer primären Chemotherapie vor PCV betrug bei 48 Glioblastompatienten nur 6,5 Monate, bei 13 Patienten mit anaplastischen Gliomen 11,5 Monate. Der Patient mit Tumor WHO-Grad II überlebte nach erster Chemotherapie am längsten, nämlich 52,5 Monate, progressionsfrei. Eine solche Verteilung erwartet man, da die Malignität eines Tumors direkt mit der Prognose korreliert (Wong et al., 1999; Kleihues und Cavenee, 2000; Weller und Wick, 2003).

4.4 Dauer von Diagnose bis PCV-Gabe bei Rezidiv

Der statistisch signifikante Unterschied ($p < 0,0001$) bezüglich der Dauer von Diagnose bis PCV-Gabe bei Rezidiv war auf Grund der unterschiedlichen Malignität der Tumoren zu erwarten. Eine kurze mediane Dauer von Diagnose

bis Rezidiv wie bei den Glioblastomen (8,5 Monate) spricht für eine schnelle Wachstumstendenz. Diese nimmt dann von den anaplastischen Gliomen (13,5 Monate) zu den Gliomen WHO-Grad II mit 49,5 Monaten und zu dem Gliom WHO-Grad I (93 Monate) hin immer weiter ab.

Auch in anderen Studien finden sich ähnliche Zeitangaben. So betrug die Zeit von Diagnose bis Rezidiv bei Yung et al., 1999, bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und anaplastischen Oligoastrozytomen im Median 15,2 Monate, bei den Glioblastompatienten waren es je nach Arm der Studie 7 bzw. 8,4 Monate. Bei Kappelle et al., 2001, waren es ebenfalls bei Glioblastompatienten 39 Wochen, also etwa 9 Monate.

4.5 Karnofsky Performance Score der Patienten vor PCV-Gabe

In den meisten Studien zur Chemotherapie bei Gliomen werden nur Patienten mit höherem KPS eingeschlossen. Bei Yung et al., 1999, hatten 66,7% der Patienten einen KPS $\geq 80\%$, bei uns waren es 75,0%. Allerdings war bei uns die Gruppe derer, die einen KPS $\leq 60\%$ hatten, mit 18,0% viel größer als in der Studie von Yung et al., 1999, in der Patienten mit KPS $< 70\%$ ausgeschlossen wurden.

Bei Wong et al., 1999, hatten 52,8% der Patienten einen KPS $\leq 80\%$, bei uns sind es 43,0% .

Bei Kappelle et al., 2001, lag der Median des KPS bei 80% (Spannbreite 60-100).

Da die Bestimmung des KPS in unserem Patientenkollektiv nicht immer im direkten Patientenkontakt sondern auch im Nachhinein anhand des dokumentierten klinischen Zustands der Patienten und Informationen über evtl. Arbeitssituationen etc. erfolgte, können Fehleinschätzungen des KPS nicht ausgeschlossen werden. Dennoch kann man davon ausgehen, dass, besonders wenn man einige Prozentzahlen zusammenfasst (z.B. KPS $> 80\%$ und $\leq 80\%$), der von uns ermittelte KPS ein recht verlässliches Maß für den Allgemeinzustand der Patienten darstellt.

4.6 Dexamethasoneinnahme begleitend zur PCV-Therapie

In unserer Serie wurden 39,5% der Patienten zum Zeitpunkt der PCV-Therapie mit Dexamethason behandelt. Bei Kappelle et al., 2001, waren es 74,6% der Patienten, also deutlich mehr. Das könnte daran liegen, dass bei unseren Patienten versucht wurde, auf die Steroidgabe während der Chemotherapie zu verzichten, da es Hinweise gibt, dass Steroide die Wirksamkeit von Chemotherapeutika herabsetzen (Weller et al., 1997). Der Median der verabreichten Dosis lag in beiden Kollektiven bei 6 mg Dexamethason/Tag, und die Spannweite stimmte ebenfalls überein.

In weiteren Studien über Chemotherapien bei Rezidiven maligner Gliome wurden ebenfalls Patienten mit Steroidmedikation eingeschlossen, allerdings wurden hier die Anzahl der Patienten bzw. die medianen Dosierungen nicht angegeben (Wong et al., 1999; Yung et al., 1999 und 2000).

4.7 Anzahl der Zyklen PCV

Unsere Patienten erhielten im Median 2 Zyklen PCV (Spannbreite: 0,3-8), wobei 1 Zyklus 4 Wochen dauerte und eine 4-wöchige Pause folgte, was sich mit der medianen Zyklenanzahl bei Kappelle et al., 2001, deckt (Zyklusdauer 6 Wochen). Bei Kim et al., 1996, und Glass et al., 1992, hatten die Patienten im Median 3 bzw. 4 6-wöchige Zyklen erhalten. Allerdings wurden in diesen Serien ausschließlich Patienten mit malignen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen behandelt. Auf Grund des besseren Ansprechens dieser Tumoren auf PCV (Macdonald et al., 1990b; Cairncross und Macdonald, 1991; Glass et al., 1992; Cairncross et al., 1992 und 1994; Kim et al., 1996; Peterson et al., 1996; van den Bent et al., 1998) lässt sich die höhere mediane Zyklenanzahl erklären.

4.8 Progressionsfreies Überleben der Patienten

4.8.1 Progressionsfreies Überleben seit Beginn der PCV-Therapie

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom betrug 4,5 Monate bei großer Spannweite (0,5-79,5). Nach 6 Monaten waren noch 38,8% der Patienten progressionsfrei, nach 12 Monaten waren es 11,8%.

Sowohl das progressionsfreie Überleben als auch der Anteil der Patienten, die nach 6 Monaten noch progressionsfrei waren, liegen über den Ergebnissen, die von Kappelle et al., 2001, veröffentlicht wurden (progressionsfreies Überleben: 13 Wochen, entspricht etwa 3 Monaten und 29% progressionsfreier Patienten nach 6 Monaten). Das längere progressionsfreie Überleben unserer Patienten könnte man eventuell mit der besseren klinischen Ausgangssituation begründen, die sich möglicherweise in dem niedrigeren Anteil an Patienten unter Steroidmedikation während der Chemotherapie äußert (39,5% versus 74,6% bei Kappelle et al., 2001). Dagegen spricht allerdings der vergleichbare KPS in beiden Serien. Ein Grund für die schlechteren Ergebnisse anderer (prospektiver) Studien könnte auch sein, dass klinische und radiologische Kontrollen hier häufiger durchgeführt werden und ein Progress so früher erkannt wird.

Die Patienten mit anaplastischem Gliom hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 28,5 Monaten bei einer Spannweite von 0,5-64,5 Monaten. Nach 6 Monaten waren 78,8%, nach 12 Monaten 60,6% und nach 24 Monaten 45,5% der Patienten progressionsfrei. Diese Ergebnisse liegen über dem progressionsfreien Überleben von 10 Monaten bei van den Bent et al., 1998, die nur über rezidierte Oligodendroliome und Oligoastrozytome berichteten. Auch Kim et al., 1996, untersuchten nur diese Tumorarten und berichteten über ein vergleichbares progressionsfreies Überleben (23,2 Monate) bei PCV-Therapie.

Unsere Patienten mit anaplastischem Gliom überlebten signifikant länger progressionsfrei als die Patienten mit Glioblastom. Auch bei Wong et al., 1999, waren 15% der Glioblastompatienten versus 31% der Patienten mit anaplastischen Gliomen nach 6 Monaten progressionsfrei. Dies könnte einerseits durch eine per se bessere Prognose der anaplastischen Gliome, andererseits durch die höhere Chemosensitivität dieser Tumoren begründet sein. Deshalb werden aktuelle Studien für anaplastische Astrozytome und Glioblastome getrennt durchgeführt.

4.8.2 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Operation direkt vor der PCV-Therapie

Das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom, die direkt vor PCV-Gabe bei Rezidiv operiert wurden, war in unserer Serie signifikant besser als das der Patienten, bei denen die letzte chirurgische Operation länger als 3 Monate zurück lag (medianes progressionsfreies Überleben 6,5 Monate mit Resektion versus 3,5 Monate ohne Resektion direkt vor PCV-Gabe). Diese Tatsache unterstützt die These, dass eine Rezidivresektion sich positiv auf das progressionsfreie Überleben auswirkt. Bei Kappelle et al., 2001, fand sich bei einer etwas geringeren Patientenzahl (63 versus 85) dagegen kein Zusammenhang zwischen Rezidivresektionen und progressionsfreiem Überleben.

Die Patienten mit anaplastischem Gliom überlebten mit Resektion direkt vor PCV-Therapie im Median 44,5 Monate, diejenigen ohne eine solche Resektion nur 13,5 Monate progressionsfrei. Obwohl die Patienten mit Resektion im Median 3,3-mal so lang progressionsfrei überlebten, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,06$). Dies könnte auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein (11 Patienten mit und 18 Patienten ohne Resektion). Man kann postulieren, dass bei größeren Fallzahlen eine statistische Signifikanz erreicht werden würde und dass Patienten mit anaplastischem Gliom ebenfalls von einer Resektion vor PCV profitieren. Allerdings wäre es auch möglich, dass Patienten mit nochmals resektablem Tumor sich vor der Chemotherapie schon in einem besseren Allgemeinzustand befunden haben, per se ein nicht so aggressives Tumorstadium aufwiesen und damit auch länger progressionsfrei blieben. Das gleiche gilt für die Patienten mit Glioblastom.

4.8.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score vor Therapie

Das progressionsfreie Überleben unserer Patienten zeigte im Gegensatz zu Levin et al., 1990, und Yung et al., 1999 und 2000, weder bei den Patienten mit Glioblastom noch bei denen mit anaplastischem Gliom einen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom KPS vor Therapie. Dieses Ergebnis stimmt gut mit Eagan und Scott, 1983, und Kappelle et al., 2001, über-

ein. Auch Wong et al., 1999, die prognostische Faktoren an 375 Patienten mit rezidierten Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen untersuchten, konnten zwischen dem KPS und dem progressionsfreien Überleben keine signifikante Beziehung feststellen. In der Gruppe der anaplastischen Astrozytome alleine konnten Wong et al., 1999, jedoch einen solchen Zusammenhang feststellen. Auch bei uns betrug das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit anaplastischen Gliomen und $KPS > 80\%$ 32,5 Monate und war damit etwa doppelt so lang wie das derjenigen mit einem $KPS \leq 80\%$. In dieser Gruppe waren allerdings nur 9 Patienten vertreten, so dass man davon ausgehen kann, dass sich die fehlende statistische Signifikanz bei den anaplastischen Gliomen auch aus den niedrigen Fallzahlen erklärt.

4.8.4 Zusammenhang zwischen der Dauer von Diagnose bis zur PCV-Gabe und dem progressionsfreien Überleben nach PCV

Die von uns bei den Glioblastompatienten beobachtete positive Korrelation zwischen Dauer von Diagnose bis zur PCV-Gabe beim Rezidiv und dem progressionsfreien Überleben kann man sich durch aggressiveres Wachstum des Tumors und geringeres Ansprechen auf Therapien erklären. In anderen Serien wurde allerdings ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet (Yung et al., 2000; Kappelle et al., 2001).

Bei den Patienten mit anaplastischem Gliom wurde, ebenso wie bei Yung et al., 1999, kein Zusammenhang zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Dauer von der Diagnose bis zur PCV-Therapie beobachtet.

4.8.5 Progressionsfreies Überleben nach PCV-Therapie in Abhängigkeit von der Dexamethasoneinnahme während der PCV-Therapie

Sowohl das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom (6,5 versus 0,5 Monate) als auch das derjenigen mit anaplastischem Gliom (33,5 versus 9,5 Monate) war statistisch signifikant höher, wenn Patienten begleitend zur PCV-Therapie kein Dexamethason einnahmen. Dieses Ergebnis ist eindrücklich, beachtet man, dass die statistische Signifikanz trotz teilweise ge-

ringer Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen (z. B. nur 8 Patienten mit anaplastischem Gliom, die Dexamethason erhielten) zustande kam.

Dieses Ergebnis könnte die These unterstützen, dass Kortikosteroide nicht nur in vitro, sondern auch in vivo die Wirksamkeit von Zytostatika reduzieren (Weller et al., 1997). Andererseits muss man davon ausgehen, dass Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, sich von vornherein in einer schlechteren klinischen Ausgangssituation befinden, als solche, bei denen auf eine Steroidgabe verzichtet wurde.

4.9 Gesamtüberleben der Patienten

4.9.1 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Glioblastom ab Rezidivtherapie (9,5 Monate) liegt über dem von Kappelle et al., 2001, (33 Wochen, also 7,7 Monate), und über dem von Wong et al., 1999, (25 Wochen, also 5,8 Monate), die über 225 Glioblastompatienten mit unterschiedlichen Chemotherapien bei Rezidiv berichteten. Der Anteil derer, die nach 6 Monaten noch lebten, lag bei uns mit 72,9% nur wenig höher als bei Kappelle et al., 2001, mit 68%. Bei Wong et al., 1999, lebten wie bei uns allerdings nach 5 Jahren nur noch 2% bzw. 3,5% der Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit anaplastischem Gliom (61,5 Monate) liegt deutlich über dem von Wong et al., 1999, (47 Wochen, also 11 Monate), die 150 Patienten mit anaplastischem Astrozytom und unterschiedlichen Chemotherapien bei Rezidiv untersuchten. Dieser große Unterschied relativiert sich, wenn man beachtet, dass in beiden Patientenkollektiven nach 5 Jahren nur noch etwa 20% der Patienten lebten und bei uns die Spannbreite der Werte viel größer ist als bei Wong et al., 1999. Diese Spannbreite könnte man damit erklären, dass bei uns auch Patienten mit Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen eingeschlossen wurden, die gut auf PCV ansprechen (Macdonald et al., 1990b; Cairncross und Macdonald, 1991; Glass et al., 1992; Cairncross et al., 1992; Cairncross et al., 1994; Kim et al., 1996; Peterson et al., 1996; van den Bent et al., 1998). Außerdem liegt unsere Patientenzahl deutlich unter der von Wong et al., 1999, (33 versus 150 Patienten).

Die Patienten mit anaplastischem Gliom überlebten signifikant besser als diejenigen mit Glioblastom. Dies kann einerseits an der per se besseren Prognose für Patienten mit anaplastischem Gliom liegen oder aber die unterschiedliche Wirksamkeit von Chemotherapien in Abhängigkeit von der Diagnose zeigen. Es ist deshalb notwendig, die Wirksamkeit von Chemotherapien in Abhängigkeit von der Diagnose zu bewerten.

4.9.2 Gesamtüberleben seit Diagnose

Das Gesamtüberleben unserer Patienten seit Diagnose unterschied sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Primärtumor signifikant, passend zur Abhängigkeit der Prognose von der Histologie des Tumors (Wong et al., 1999; Kleihues und Cavenee, 2000).

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Gliom des WHO-Grades II mit 158,5 Monaten (etwa 13 Jahre) liegt relativ hoch im Vergleich mit anderen Studien (Laws et al., 1984; Shaw et al., 1989; Vertosick et al., 1991; Kreth et al., 1995). Das ist erstaunlich, da bei allen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Malignisierung stattgefunden hat und diese als negativer prognostischer Parameter gilt (Vertosick et al., 1991). Allerdings ist unser Patientenkollektiv mit 27 Patienten auch recht klein.

Die mittlere Überlebenszeit unserer Patienten mit anaplastischem Gliom von 40,5 Monaten stimmt gut mit der aus anderen Studien berichteten Überlebenszeit von 3-4 Jahren überein (Nelson et al., 1985; Winger et al., 1989a; Winger et al., 1989b; Waha et al., 1996).

Die mediane Überlebenszeit unserer Glioblastompatienten von 18,5 Monaten entspricht etwa dem in der NOA-01-Studie erzielten medianen Überleben von etwas über 16 Monaten (Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society, 2003). In einer EORTC-Studie wurde ein medianes Gesamtüberleben für Patienten mit Strahlentherapie und adjuvanter Temozolomid-Therapie von 14,6 Monaten und ohne Temozolomid von 12,1 Monaten erreicht (Stupp et al., 2005). Bei Hegi et al., 2005, lag die Überlebenszeit der Patienten einer Untergruppe der genannten EORTC-Studie (methylierter MGMT-Promoter) mit Temozolomid bei 21,7 Monaten.

4.9.3 Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Score

Das Gesamtüberleben seit Beginn der PCV-Therapie lag bei unseren Glioblastompatienten mit KPS>80% etwa 60% über dem der Patienten mit KPS≤80% (13,5 Monate versus 8,5 Monate; p=0,04). Ein längeres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom KPS vor Therapie findet sich auch bei Yung et al., 2000, und bei Kappelle et al., 2001, erreichte hier aber keine statistische Signifikanz. Bei Eagan und Scott, 1983, und Wong et al., 1999, wurden für die Gesamtheit der Patienten mit malignen Gliomen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom KPS nachgewiesen. Bei Wong et al., 1999, wurde dies aber in der Untergruppe der Glioblastompatienten nicht mehr nachgewiesen.

Bei den Patienten mit anaplastischem Gliom beobachteten wir zwar für die Patienten mit höherem KPS ein besseres medianes Gesamtüberleben, aber das Ergebnis erreichte im Gegensatz zu anderen Serien (Wong et al., 1999; Yung et al., 1999; Chinot et al., 2001) keine statistische Signifikanz. Da nur 9 Patienten einen niedrigen KPS hatten, könnten diese niedrigen Fallzahlen der Grund für die fehlende statistische Signifikanz sein.

4.10 Nebenwirkungen der PCV-Therapie

Insgesamt wurden bei 82,8% der Patienten während der PCV-Therapie Nebenwirkungen dokumentiert. Myelosuppression, Polyneuropathie, Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit und Procarbazinallergie waren am häufigsten. Die meisten Nebenwirkungen waren, ebenso wie bei Kappelle et al., 2001, jedoch nur vom WHO Schweregrad I oder II und ebenso wie bei Kappelle et al., 2001, starb bei uns kein Patient an den Nebenwirkungen der PCV-Therapie.

Eine Leukopenie trat bei 76% der Patienten auf, bei 18% erreichte sie den WHO-Grad III oder IV. Eine Thrombopenie trat bei 48% der Patienten auf, der Anteil Grad III und IV war ebenfalls 18%. Bei Kim et al., 1996, und van den Bent et al., 1998, lag der prozentuale Anteil der Patienten mit Myelosuppression Grad III und IV für Leukopenien und Thrombopenien zusammen bei etwa 30%, also in vergleichbarer Größenordnung.

Leukopenien wurden, wie bei uns, auch bei Glass et al., 1992, und Soffiatti et al., 1998, häufiger als Thrombopenien beobachtet.

Übelkeit und Erbrechen, worunter 13,9% unserer Patienten litten, trat bei Glass et al., 1992, bei 60 von 75 applizierten Zyklen auf. Die Vergleichbarkeit der Zahlen ist jedoch eingeschränkt, da sich unser Ergebnis auf den Prozentsatz der Patienten und nicht auf die absolute Zyklenanzahl bezieht. Die Serie von Kim et al., 1996, berichtet über etwa 10% Patienten mit Übelkeit/Erbrechen der Grade III und IV, bei uns sind es 2 von 122 Patienten, also deutlich weniger.

Über milde Polyneuropathie als Nebenwirkung von Vincristin wurde in allen genannten Studien berichtet. Das Ausmaß zwang aber nicht zum Abbruch der Therapie.

Der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde, lag bei uns mit 26,2% etwas höher als in anderen Serien, in denen der Anteil bei etwa 10% lag (Kim et al., 1996; van den Bent et al., 1998).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die PCV-Therapie gut verträglich war. Die meisten Nebenwirkungen waren Grad I oder II, bei 17,2% der Patienten wurden keine Nebenwirkungen der Therapie dokumentiert.

4.11 Vergleich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von PCV mit Temozolomid und BCNU bei Rezidiven maligner Gliome

4.11.1 Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

Das mediane progressionsfreie Überleben unserer Patienten mit Glioblastom von 4,5 Monaten ist durchaus mit dem bei Yung et al., 2000, vergleichbar (progressionsfreies Überleben 12,4 Wochen, also etwa 3 Monate). Diese Studie berichtete über 112 Patienten, die bei rezidiertem Glioblastom mit Temozolomid behandelt wurden. Der Anteil der Patienten, die nach 6 Monaten noch progressionsfrei waren, liegt bei uns mit 38,8% etwas höher als bei Yung et al., 2000, mit 21%. Das gleiche Bild ergibt sich in Bezug auf das Gesamtüberleben nach 6 Monaten (72,9% versus 60% bei Yung et al., 2000). Unsere Zahlen sind auch besser als die von Brandes et al., 2004, die 40 Patienten bei

rezidiertem Glioblastom mit BCNU behandelten (etwa 3 Monate progressionsfreies Überleben, bei einem Anteil progressionsfreier Patienten von 17,5% nach 6 Monaten).

Betrachtet man die Patienten mit anaplastischem Gliom, kann man unsere Zahlen mit der Studie von Yung et al., 1999, vergleichen, die 111 Patienten mit rezidierten anaplastischen Astrozytomen und anaplastischen Oligoastrozytomen, die mit Temozolomid behandelt wurden, untersuchten. Es zeigte sich ein Anteil von 46% progressionsfreien Patienten nach 6 Monaten, bei uns waren es 78,8%. Auch das mediane progressionsfreie Überleben (5,4 versus 28,5 Monate) und das Gesamtüberleben (13,6 versus 61,5) lagen bei uns deutlich höher. Allerdings sind die Patientenzahlen bei Yung et al., 1999, größer und die Mediane somit verlässlicher.

Eine weitere Serie, die den Effekt von Temozolomid an 48 Patienten mit rezidierten anaplastischen Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen betrachtete, ist die von Chinot et al., 2001. Die Ergebnisse lagen auch hier etwa in der Größenordnung von Yung et al., 1999, unsere Ergebnisse waren wiederum erheblich besser.

Die Serie über Temozolomid von Bower et al., 1997, schloss 103 Patienten mit rezidierten anaplastischen Gliomen WHO-Grad III und IV ein, die im Median 4,6 Monaten progressionsfrei überlebten. Nach 6 Monaten waren noch 22% der Patienten progressionsfrei, und das mediane Gesamtüberleben betrug 5,8 Monate. Auf Grund des deutlichen Unterschieds des Überlebens unserer Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose erschien uns eine Berechnung für die Patienten mit Gliomen WHO-Grad III und IV zusammen nicht sinnvoll. Die Ergebnisse von Bower et al., 1997, sind aber in etwa mit denen unserer Patienten mit Glioblastomen vergleichbar.

Insgesamt ist zu bemerken, dass retrospektive Erhebungen auf Grund der oft weniger engmaschigen Kontrollen der Patienten häufig bessere Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens liefern als prospektive Studien, in denen häufiger Bildgebungen und Untersuchungen erfolgen. Dies könnte auch eine Ursache dafür sein, dass unsere Überlebenszeiten über denen anderer Studien liegen.

4.11.2 Vergleich der Verträglichkeit

Das Ausmaß der Myelosuppression unter PCV war bei uns größer als das unter Temozolomid in anderen Studien. Leukopenien und Thrombopenien traten bei 18% unserer Patienten mit dem Schweregrad III oder IV auf, wohingegen in den Studien zu Temozolomid diese Nebenwirkungen fast ausschließlich im einstelligen Prozentbereich lagen (Bower et al., 1997; Yung et al., 1999; Yung et al., 2000; Chinot et al., 2001). Auch bei der insgesamt aufgetretenen Myelosuppression unabhängig vom Schweregrad zeigte sich ein häufigeres Auftreten unter PCV (76% Leukopenien bzw. 48% Thrombopenien) gegenüber einstelligen Prozentpunkten bei Yung et al., 1999 und 2000, und Chinot et al., 2001. Allein bei Bower et al., 1997, waren die Thrombopenien mit 48% so häufig wie bei uns. Bei Brandes et al., 2004, traten unter BCNU Thrombopenien Grad III oder IV bei 10%, Leukopenien Grad III oder IV bei 8% der Patienten, und somit ähnlich häufig wie bei uns, auf. Im Gegensatz zu PCV sind unter BCNU allerdings häufiger nicht-hämatologische Nebenwirkungen, z.B. an der Lunge, aufgetreten.

Die zweithäufigste Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen trat unter Temozolomid bei 30-60% der Patienten auf (Bower et al., 1997; Yung et al., 1999 und 2000). Bei uns war dies nur bei 13,9% der Patienten der Fall, wobei alle Patienten das Antiemetikum Ondansetron erhielten. Bei Brandes et al., 2004, wurde bei 10% der Patienten Übelkeit/Erbrechen WHO-Grad III beobachtet.

Bei Brandes et al., 2004, musste bei 20% der Patienten die Dosis auf Grund der Myelosuppression reduziert werden, bei uns war dies bei etwa 11% der Patienten der Fall.

Der Anteil der Patienten, bei denen die PCV-Therapie wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen wurde, liegt bei uns mit 26,2% höher als in den genannten Studien über Temozolomid. Der häufigste Grund für den Abbruch war die Myelosuppression, sowohl bei PCV als auch bei Temozolomid (Yung et al., 1999).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Nebenwirkungsprofil bezüglich der Myelosuppression bei Temozolomid günstiger und bei BCNU vergleichbar erscheint.

4.12 Schlussfolgerung

Wie bei allen retrospektiven Studien, liegen auch bei dieser mögliche Fehlerquellen in teilweise mangelnder Dokumentation oder fehlerbehafteter Datenaquirierung. Dennoch scheint die PCV-Therapie bei Rezidiven maligner Gliome nach Diskussion unserer Ergebnisse, die an einem großen Patientenkollektiv erhoben wurden, eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Die PCV-Therapie erreichte dem Temozolomid und dem BCNU bei Rezidiv vergleichbare Ansprechraten und Überlebenszeiten, auch wenn unsere Ergebnisse in einzelnen Untergruppen durch geringe Fallzahlen und große Spannbreiten nur eingeschränkt verlässlich sind.

Besonders Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit Rezidivresektionen direkt vor der Therapie profitierten von der PCV-Therapie, auch wenn die Ergebnisse nicht in allen Patientengruppen statistische Signifikanz erlangten.

Interessant war auch die Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens von der Tatsache, ob Patienten begleitend zur Chemotherapie Dexamethason erhielten oder nicht. Auf diesen Zusammenhang könnte in nächsten Studien verstärkte Aufmerksamkeit gelegt werden. Vielleicht könnte so die Tatsache, ob Patienten auf die Steroide während der Chemotherapie verzichten können, zu einem prognostischen Kriterium werden und die Entscheidung erleichtern, ob eine Chemotherapie sinnvoll erscheint oder eher nicht.

Keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die PCV-Therapie und das Überleben hatte das Alter der Patienten. Auch dies ist ein wichtiger Punkt, der im Moment Gegenstand vieler Diskussionen ist.

Die Nebenwirkungen der PCV-Therapie sind häufig leichte und moderate Myelosuppression und eine leichte Polyneuropathie, die allerdings oft reversibel ist. Insgesamt scheinen diese Nebenwirkungen jedoch tolerabel, kein Patient ist an den Nebenwirkungen der PCV-Therapie verstorben.

Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass auch die PCV-Therapie, wie man an den steilen Stufen und dem langen Schweif der Kaplan-Meier-Überlebenskurven sieht, nur einem geringen Teil der Patienten auf längere Sicht nützt und es muss das vorrangige Ziel sein, mittels prognostischer Faktoren diese Patienten herauszufinden.

5. Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit malignen Gliomen ist schlecht. Die konventionelle Therapie bestand lange Zeit aus Operation und Strahlentherapie. Inzwischen werden bei vielen Patienten zusätzlich eine oder mehrere Chemotherapien durchgeführt, um die Prognose zu verbessern und auch im Falle eines Rezidivs eine Therapieoption zu haben. Die PCV-Polychemotherapie, eine Kombination von Procarbazin, CCNU (Lomustin) und Vincristin, ist eine der meist verwendeten Chemotherapien für maligne Gliome bei Progress oder Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie. Bislang gibt es nur unzureichende Daten bezüglich der Effektivität und der Risiken der PCV-Therapie bei Rezidiven maligner Gliome.

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse der Krankengeschichten von 122 Patienten mit malignen Gliomen dar, die zwischen 1994 und 2003 an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen mit PCV behandelt wurden. Von diesen Patienten litten 87 an einem Glioblastom und 35 an einem anaplastischen Gliom (14 an einem anaplastischen Astrozytom, 13 an einem anaplastischen Oligodendrogliom, 6 an einem anaplastischen Oligoastrozytom und 2 an einer Gliomatosis cerebri). Die Krankengeschichten wurden hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens, der begleitenden Faktoren wie Alter, Karnofsky Performance Score, Dauer bis zum Rezidiv, Operation direkt vor PCV-Gabe, Dexamethasongabe und der therapiebedingten Nebenwirkungen ausgewertet.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit Glioblastom betrug nach PCV-Therapie 4,5 Monate, das der Patienten mit anaplastischem Gliom 28,5 Monate (progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten 38,8% bzw. 78,8%). Das mediane Gesamtüberleben nach PCV-Therapie betrug bei den Glioblastompatienten 9,5 Monate, bei den Patienten mit anaplastischem Gliom 61,5 Monate (Gesamtüberleben nach 6 Monaten 72,9% bzw. 91,0%).

Bei 82,8% der Patienten wurden Nebenwirkungen der PCV-Therapie dokumentiert (76,5% Myelosuppression, 45,9% Polyneuropathie, 13,9% Übelkeit, 9,0% Müdigkeit, 9,0% Procarbazinallergie, 7,4% Erbrechen). Bei 26,2% der Patienten wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen, bei

17,2% wegen Myelosuppression, bei 6,5% wegen Procarbazinallergie. Kein Patient verstarb an den Nebenwirkungen.

Im Vergleich mit anderen Serien zeigen unsere Patienten ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Dies ist möglicherweise durch ihre bessere klinische Ausgangssituation und durch eine in prospektiven Studien auf Grund häufiger durchgeführter Kontrollen der Bildgebung und des klinischen Zustands früher erkannte Progression erklärbar. Statistisch signifikante prognostisch günstige Parameter waren für die Gruppe der Glioblastompatienten eine Rezidivoperation vor PCV-Therapie, keine Steroidgabe während der Chemotherapie und in Bezug auf das Gesamtüberleben ein hoher Karnofsky Performance Score vor der PCV-Therapie. Bei den Patienten mit anaplastischem Gliom war nur der Verzicht auf Steroidgabe ein statistisch signifikanter prognostisch günstiger Parameter.

Das Alter der Patienten und der Karnofsky Performance Score vor PCV-Therapie hatten keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter PCV-Therapie.

Unseren Ergebnissen zu Folge ist die PCV-Therapie besonders für Patienten, bei denen auf eine Steroidmedikation verzichtet werden kann, eine sinnvolle Therapie mit meist tolerablen Nebenwirkungen. Insbesondere nach der Zulassung von Temozolomid für die Primärtherapie scheint die PCV-Therapie bei Patienten mit Progression oder Rezidiv nach Strahlentherapie und Temozolomid eine wichtige Behandlungsoption zu sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Abele M, Leonhardt M, Dichgans J und Weller M (1998) CCNU overdose during PCV chemotherapy for anaplastic astrocytoma. *Neurology* **245**:236-238.
2. Afra D, Baron B, Bonadonna G, Curran WJ, Green SB, Hildebrand J, Scott CB, Shapiro W, Thomas D, Trojanowski T, Urtasun R, Walker MD, Burdett S, Parmar MKB, Souhami RL, Stenning SP und Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* **359**:1011-1018.
3. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP und Kunze S (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* **34**:45-60.
4. Bamberg M und Hess CF (1992) Radiation therapy of malignant gliomas. *Onkologie* **15**:178-189.
5. Blasberg RG (1977) Pharmacodynamics and the blood-brain barrier. *Natl Cancer Inst Monogr* **46**:19-27.
6. Bleehen NM und Stenning SP (1991) A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* **64**:769-774.
7. Boiardi A, Silvani A, Milanesi I, Broggi G und Fariselli L (1992) Efficacy of '8-drugs-in-one-day' combination in treatment of recurrent GBM patients. *J Neurooncol* **12**:153-158.
8. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM, Brada M, Begent RJ, Calvert H, Colquhoun I, Lewis P und Brampton MH (1997) Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* **40**:484-488.
9. Brandes AA, Tosoni A, Amista P, Nicolardi L, Grosso D, Berti F und Ermani M (2004) How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology* **63**:1281-1284.
10. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D und Schold CJ (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **12**:2013-2021.
11. Cairncross JG und Macdonald DR (1991) Chemotherapy for oligodendroglioma. Progress report. *Arch Neurol* **48**:225-227.

12. Cairncross JG, Macdonald DR und Ramsay DA (1992) Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. *Neurosurgery* **31**:78-82.
13. CBTRUS (2004) *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997-2001*. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States.
14. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS und Tsukada Y (1983) Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* **52**:997-1007.
15. Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, Braguer D, Martin PM und Grisoli F (2001) Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* **19**:2449-2455.
16. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS und Wilson CB (1986) Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* **65**:654-658.
17. DeAngelis LM, Burger PC, Green SB und Cairncross JG (1998) Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol* **44**:691-695.
18. Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM, Earle JD, O'Fallon JR, Buckner JC, Scheithauer BW, Krook JE, Tschetter LK und Maier JA (1993) Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol* **11**:1316-1321.
19. Eagan RT und Scott M (1983) Evaluation of prognostic factors in chemotherapy of recurrent brain tumors. *J Clin Oncol* **1**:38-44.
20. Feinstein AR, Josephy BR und Wells CK (1986) Scientific and clinical problems in indexes of functional disability. *Ann Intern Med* **105**:413-420.
21. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M und Delattre JY (1997) Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* **79**:1195-1202.
22. Garden AS, Maor MH, Yung WK, Bruner JM, Woo SY, Moser RP und Lee YY (1991) Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* **20**:99-110.

23. Giles GG und Gonzalez MF (1995) Epidemiology of brain tumors and factors in prognosis, in *Brain Tumors* (Kaye AH und Laws ER eds) pp 47-67, Churchill Livingstone, Edinburgh.
24. Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, Louis DN, Smith D und Rattner B (1992) The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. *J Neurosurg* **76**:741-745.
25. Grieco A und Long CJ (1984) Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life. *Health Psychol* **3**:129-142.
26. Groothuis DR, Molnar P und Blasberg RG (1984) Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy. *Prog Exp Tumor Res* **27**:132-153.
27. Gutin PH, Leibel SA, Wara WM, Choucair A, Levin VA, Philips TL, Silver P, Da Silva V, Edwards MS und Davis RL (1987) Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg* **67**:864-873.
28. Halperin EC, Herndon J, Schold SC, Brown M, Vick N, Cairncross JG, Macdonald DR, Gaspar L, Fischer B, Dropcho E, Rosenfeld S, Morowitz R, Piepmeier J, Hait W, Byrne T, Salter M, Imperato J, Khandekar J, Paleologos N, Burger P, Bentel GC und Friedman A (1996) A phase III randomized prospective trial of external beam radiotherapy, mitomycin C, carmustine, and 6-mercaptopurine for the treatment of adults with anaplastic glioma of the brain. CNS Cancer Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **34**:793-802.
29. Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P und Wilson CB (1987) Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* **21**:615-621.
30. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC und Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* **352**:997-1003.
31. Hess KR (1999) Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* **42**:227-231.
32. Hiesiger EM, Green SB, Shapiro WR, Burger PC, Selker RG, Mahaley M-SJ, Ransohoff J, VanGilder JC, Mealey JJ und Robertson JT (1995) Results of a randomized trial comparing intra-arterial cisplatin and intravenous PCNU for the treatment of primary brain tumors in adults: Brain Tumor Cooperative Group trial 8420A. *J Neurooncol* **25**:143-154.

33. Hildebrand J, Sahnoud T, Mignolet F, Brucher JM und Afra D (1994) Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology* **44**:1479-1483.
34. Hochberg FH und Pruitt A (1980) Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* **30**:907-911.
35. Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR, Gonda A, Hollomby D und Rowat B (1979) Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *J Chronic Dis* **32**:661-666.
36. Hütter BO (1990) Anforderungen an die Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit Hirntumoren. 5. Tagung der Neuroonkologischen Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Köln. *Book of Abstracts* 17-18.
37. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groeningen CJ, Zonnenberg BA, Sneeuw KC und Heimans JJ (2001) PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* **56**:118-120.
38. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF und Burchenal JM (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* **1**:634-656.
39. Kelly PJ und Hunt C (1994) The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. *Neurosurgery* **34**:62-66.
40. Kim L, Hochberg FH, Thornton AF, Harsh GR, Patel H, Finkelstein D und Louis DN (1996) Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. *J Neurosurg* **85**:602-607.
41. Kleihues P und Cavenee WK (2000) *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*, IARC Press, Lyon.
42. Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, Volk B und Ostertag CB (1999) The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* **86**:2117-2123.
43. Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B und Ostertag CB (1995) Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* **82**:418-429.
44. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R und Ostertag CB (1993) Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* **78**:762-766.
45. Lammertsma AA, Wise RJ, Cox TC, Thomas DG und Jones T (1985) Measurement of blood flow, oxygen utilisation, oxygen extraction ratio,

and fractional blood volume in human brain tumours and surrounding oedematous tissue. *Br J Radiol* **58**:725-734.

46. Laws E-RJ, Taylor WF, Clifton MB und Okazaki H (1984) Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* **61**:665-673.
47. Levin VA und Prados MD (1992) Treatment of recurrent gliomas and metastatic brain tumors with a polydrug protocol designed to combat nitrosourea resistance. *J Clin Oncol* **10**:766-771.
48. Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL und Wilson CB (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18**:321-324.
49. Liang BC, Thornton A-FJ, Sandler HM und Greenberg HS (1991) Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* **75**:559-563.
50. Loeffler JS, Alexander E, Wen PY, Shea WM, Coleman CN, Kooy HM, Fine HA, Nedzi LA, Silver B und Riese NE (1990) Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* **82**:1918-1921.
51. Macdonald DR, Cascino TL, Schold S-CJ und Cairncross JG (1990a) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* **8**:1277-1280.
52. Macdonald DR, Gaspar LE und Cairncross JG (1990b) Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Ann Neurol* **27**:573-574.
53. Malkin MG (1994) Interstitial brachytherapy of malignant gliomas: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Recent Results Cancer Res* **135**:117-125.
54. Metcalfe SE und Grant R (2002) Biopsy versus resection for malignant glioma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*
55. Moser RP (1988) Surgery for glioma relapse. Factors that influence a favorable outcome. *Cancer* **62**:381-390.
56. Nazzaro JM und Neuwelt EA (1990) The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* **73**:331-344.

57. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW und Pajak TF (1985) Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neurooncol* **3**:99-103.
58. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J und Peress N (1983) Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* **52**:550-554.
59. Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* **21**:3276-3284.
60. Ostertag CB (1994) Interstitial implant radiosurgery of brain tumors: radiobiology, indications, and results. *Recent Results Cancer Res* **135**:105-116.
61. Petersdorf SH und Livingston RB (1994) High dose chemotherapy for the treatment of malignant brain tumors. *J Neurooncol* **20**:155-163.
62. Peterson K, Paleologos N, Forsyth P, Macdonald DR und Cairncross JG (1996) Salvage chemotherapy for oligodendroglioma. *J Neurosurg* **85**:597-601.
63. Preston-Martin S (1996) Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* **14**:273-290.
64. Roosen N, Kiwit JC, Lins E, Schirmer M und Bock WJ (1989) Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization Grade IV gliomas of the brain. Experience at the Department of Neurosurgery of Dusseldorf University. *Cancer* **64**:1984-1994.
65. Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M und Berger MS (1994) Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* **35**:378-388.
66. Salzman M, Kaplan RS, Ducker TB, Abdo H und Montgomery E (1982) Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. *Neurosurgery* **10**:454-463.
67. Salminen E, Nuutinen JH und Huhtala S (1996) Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer* **32A**:1918-1923.
68. Schlegel U, Weller M und Westphal M (2003) *Neuroonkologie*, Thieme, Stuttgart.

69. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley M-SJ, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey JJ und Strike TA (1989) Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* **71**:1-9.
70. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Mealey JJ, Ransohff J und Mahaley M-SJ (1992) A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* **76**:772-781.
71. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, Laws E-RJ und Okazaki H (1989) Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* **70**:853-861.
72. Soffietti R, Ruda R, Bradac GB und Schiffer D (1998) PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* **43**:1066-1073.
73. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E und Mirimanoff RO (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352**:987-996.
74. Tachibana H, Meyer JS, Rose JE und Kandula P (1984) Local cerebral blood flow and partition coefficients measured in cerebral astrocytomas of different grades of malignancy. *Surg Neurol* **21**:125-131.
75. Thomas D, Brada M, Stenning SP, Lantos PL, Ironside J und Moss T (2001) Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma. A Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* **19**:509-518.
76. Urtasun RC, Cosmatos D, DelRowe J, Kinsella TJ, Lester S, Wasserman T und Fulton DS (1993) Iododeoxyuridine (IUdR) combined with radiation in the treatment of malignant glioma: a comparison of short versus long intravenous dose schedules (RTOG 86-12). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27**:207-214.
77. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HG, Taphoorn MJ, Zonnenberg BA, Tijssen CC, Twijnstra A, Punt CJ und Boogerd W (1998) Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* **51**:1140-1145.

78. Vertosick F-TJ, Selker RG und Arena VC (1991) Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* **28**:496-501.
79. von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler OD, Seizinger BR und Louis DN (1993) Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol* **3**:19-26.
80. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M und Jääskeläinen J (2003) Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir* **145**:5-10.
81. Waha A, Baumann A, Wolf HK, Fimmers R, Neumann J, Kindermann D, Astrahantseff K, Blumcke I, von Deimling A und Schlegel U (1996) Lack of prognostic relevance of alterations in the epidermal growth factor receptor-transforming growth factor-alpha pathway in human astrocytic gliomas. *J Neurosurg* **85**:634-641.
82. Walker MD, Alexander EJ, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley M-SJ, Mealey JJ, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA und Strike TA (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* **49**:333-343.
83. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander EJ, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley M-SJ, Mealey JJ, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith K-RJ, Wilson CB und Strike TA (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* **303**:1323-1329.
84. Warnke PC, Hans F und Lingner C (1989) Correlation of simultaneous measurement of capillary permeability and regional blood flow in brain tumors with therapeutic results. *J Cereb BloodFlowMetab* **9**:226.
85. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P und Ohgaki H (1996) Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* **6**:217-223.
86. Weller M (2004) *Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters*, W. Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New York.
87. Weller M, Schmidt C, Roth W und Dichgans J (1997) Chemotherapy of human malignant glioma: prevention of efficacy by dexamethasone? *Neurology* **48**:1704-1709.

88. Weller M und Wick W (2003) Primäre intrakranielle und spinale Tumoren, in *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (Brandt T, Dichgans J und Diener HC eds), Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-Köln.
89. Winger MJ, Macdonald DR und Cairncross JG (1989a) Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* **71**:487-493.
90. Winger MJ, Macdonald DR, Schold S-CJ und Cairncross JG (1989b) Selection bias in clinical trials of anaplastic glioma. *Ann Neurol* **26**:531-534.
91. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA und Yung WK (1999) Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* **17**:2572.
92. Wood JR, Green SB und Shapiro WR (1988) The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* **6**:338-343.
93. Yamada K, Ushio Y und Hayakawa T (1989) Effects of steroids on the blood brain barrier, in *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation* (Neuwelt eds), Plenum Press, New York.
94. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, McCombs P, Chin HW, Maruyama Y und Meacham WF (1981) Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg* **55**:917-921.
95. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S und Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* **83**:588-593.
96. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S und Levin VA (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* **17**:2762-2771.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Weller danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die rasche Korrektur meiner Arbeit.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Friederike Schmidt danke ich für ihre Zuverlässigkeit und Gewissenhaftigkeit, ihre umfangreiche Fachkenntnis und nicht zuletzt für ihre freundschaftliche und sympathische Art. Ich habe sehr gerne mit ihr zusammengearbeitet!

Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie Tübingen danke ich sehr für seine Hilfsbereitschaft und seine Geduld bei der Auswertung unserer Daten.

Den Damen und Herren von der Leitstelle Neurologie danke ich für die freundliche Hilfe bei der Beschaffung der Akten.

Meinem Freund Alexander Stehle danke ich sehr für seine Hilfe bei der Bewältigung vieler Computerprobleme, für seinen unermüdlichen Einsatz während der Examensvorbereitung und dafür, dass er ein so liebevoller Vater ist.

Eva und Wolfram Stehle, meiner Mutter Katrin und meiner Schwester Anneli danke ich für ihre Unterstützung bei der Betreuung von Ludwig. Ohne sie hätten wir alles nicht so gut geschafft!

Lebenslauf

Janna-Carolin Fischer

geboren am

1. März 1980 in Stuttgart Bad
Cannstatt

Eltern:

Prof. Dr. med. Reiner Fischer
Dr. med. Katrin Fischer, geb.
Hardewardt

Schulbildung:

1986-1990 Filderschule
Degerloch
1990-1999 Karls-Gymnasium Stuttgart mit
Abitur 1999

Studium:

seit dem Wintersemester 1999
Medizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen

Ärztliche Vorprüfung:

September 2001

1. Ärztliche Prüfung:

August 2002

2. Ärztliche Prüfung:

März 2005

3. Ärztliche Prüfung:

November 2006

Famulaturen:

Chirurgie, Dermatologie, Anästhesie,
Neurologie und Allgemeinmedizin in
Stuttgart, Hamburg und
Auckland/Neuseeland

PJ:

Oktober 2005 – September 2006 im
Marienhospital Stuttgart, Wahlfach
Radiologie

Veröffentlichungen:

Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz
K, Dichgans J and Weller M (2006) PCV
chemotherapy for recurrent glioblastoma
(bei *Neurology* im Druck)

Familie:

November 2004 Geburt meines Sohnes
Ludwig Leonard in Tübingen

