

Aus der Neurochirurgischen Klinik der  
**Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H. J. Steiger

---

**Der Einfluss der Resektion, des MGMT-  
Hypermethylierungsstatus und der sequenziellen  
vs. kombinierten Radiochemotherapie mit  
Temozolomid auf die Prognose von Patienten mit  
primärem Glioblastom**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Mathias Göppert**

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Prof. Dr. med. M. Sabel

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Sorg

## Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b>1.1</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG DES GLIOBLASTOMA MULTIFORME WHO GRAD IV</b>	<b>5</b>
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE	5
1.1.2	HISTOPATHOLOGIE, IMMUNHISTOCHEMIE UND MOLEKULARE GENETIK	6
<b>1.2</b>	<b>AKTUELLES THERAPIEKONZEPT NEU DIAGNOSTIZIERTER GLIOBLASTOME</b>	<b>7</b>
1.2.1	OPERATION	7
1.2.2	STRAHLENTHERAPIE DER ERWEITERTEN TUMORREGION	10
1.2.3	CHEMOTHERAPIE	11
<b>1.3</b>	<b>PROGNOSE UND ETABLIERTE PROGNOSEFAKTOREN</b>	<b>14</b>
<b>1.4</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER UNTERSUCHUNG</b>	<b>18</b>
<b><u>2</u></b>	<b><u>PATIENTEN UND METHODEN</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b>2.1</b>	<b>PATIENTENAUSWAHL UND EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>NACHVERFOLGUNG, KLINISCHE UNTERSUCHUNG UND BILDGEBUNG</b>	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>METHODEN</b>	<b>22</b>
2.3.1	ERMITTLUNG DES KLINISCHEN ALLGEMEINZUSTANDES	22
2.3.2	BERECHNUNG DES TUMORVOLUMENS	23
2.3.3	FESTLEGUNG DES THERAPEUTISCHEN ERFOLGES NACH MACDONALD-KRITERIEN	24
2.3.4	BEWERTUNG EINES REZIDIVS	24
2.3.5	MGMT-STATUS	25
2.3.6	STATISTIK	25
2.3.7	DATENVERWALTUNG	26
<b><u>3</u></b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b>3.1</b>	<b>PATIENTENIDENTIFIKATION</b>	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>PATIENTENPOPULATION UND ÜBERLEBENSANALYSEN</b>	<b>31</b>
3.2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	31
3.2.2	STRATIFIZIERUNG NACH EINFLUSSFAKTOREN	36
3.2.3	KOMBINATION VON PROGNOSEFAKTOREN	41
3.2.4	KOMBINATION VON RESEKTIONS AUSMAß, MGMT-STATUS UND TMZ-THERAPIEPROTOKOLL	44

3.2.5	MULTIVARIATES COX-REGRESSIONSMODELL.....	46
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b>47</b>
4.1	STUDIENDESIGN UND METHODEN .....	47
4.2	PATIENTENGUT, EINFLUSSFAKTOREN UND ÜBERLEBENSANALYSE.....	49
4.2.1	ALTERSVERTEILUNG UND PRÄ-OPERATIVER KPS .....	49
4.2.2	RESEKTIONSAUSMAß .....	50
4.2.3	MGMT-HYPERMETHYLIERUNGSSTATUS.....	55
4.2.4	TMZ-THERAPIEPROTOKOLL.....	59
4.2.5	RESEKTIONSAUSMAß UND MGMT-HYPERMETHYLIERUNGSSTATUS.....	62
4.2.6	MGMT-STATUS UND TMZ-THERAPIEPROTOKOLL .....	64
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b><u>ANHANG.....</u></b>	<b>77</b>
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	77
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	78
7.3	TABELLENVERZEICHNIS .....	79
7.4	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	81
7.5	LEBENS LAUF.....	82
7.6	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	83
7.7	DANKSAGUNG.....	84
7.8	ABSTRACT.....	85

# **1 Einleitung und Problemstellung**

## **1.1 Charakterisierung des Glioblastoma multiforme WHO Grad IV**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV (GBM-IV) gehört zur großen Familie der Tumore neuroektodermalen Ursprungs. Es ist das häufigste astrozytäre Gliom und der zugleich bösartigste Hirntumor (Wiestler and Reifenberger 2003). Zusammen mit dem anaplastischen Astrozytom WHO-Grad III (AA-III) wird das GBM-IV den malignen Gliomen zugerechnet, die für ca. 1% aller Krebsfälle und für ca. 2% aller Todesfälle verantwortlich (Legler, Ries et al. 1999). Der Tumor kann grundsätzlich in allen Altersklassen mit einem Altersgipfel zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt auftreten (Wrensch, Minn et al. 2002; Wiestler and Reifenberger 2003). Das GBM-IV ist eine seltene Erkrankung und die jährliche Inzidenz beträgt ca. 2-4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner (CBTRUS 2006). Während einige Studien über eine Zunahme der Inzidenz maligner Gliome berichten (Werner, Phuphanich et al. 1995), können andere Untersuchungen keinen signifikanten Inzidenzanstieg feststellen (Ahsan, Neugut et al. 1995). Einigkeit hingegen herrscht in der Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen. Für sie soll die Inzidenz in den USA im Zeitraum von 1975 bis 1995 geringfügig angestiegen sein (Legler, Ries et al. 1999; Hess, Broglio et al. 2004). Die Autoren führen die Beobachtung auf die verbesserten Möglichkeiten der Diagnosestellung sowie auf den demographischen Wandel zurück, da der relative Anteil der Älteren an der Gesamtbevölkerung zunimmt (Radhakrishnan, Mokri et al. 1995; Riggs 1995). Bisher wurden zwar viele Risikofaktoren für das Entstehen eines Glioblastoms diskutiert, aber nur einigen wenigen konnte einen signifikanten Einfluss nachgewiesen werden. Dazu zählen neben hereditären Erkrankungsformen die therapeutische Bestrahlung des Gehirns mit einer Latenzzeit zwischen 10 und 20 Jahren (Wrensch, Minn et al. 2002).

### **1.1.2 Histopathologie, Immunhistochemie und molekulare Genetik**

Die Diagnose GBM-IV wird heute histopathologisch und immunhistochemisch gestellt. Für die Diagnosestellung ist neben der Zelldichte, den atypischen Kernmorphologien mit zahlreichen Mitosen, insbesondere der mikroskopische Nachweis von pathologischen Gefäßproliferaten und strichförmigen Nekrosen essenziell (Reifenberger and Collins 2004).

Das GBM-IV kann sowohl „primär“ („de-novo“), d.h. ohne Nachweis eines vorbestehenden, niedriggradigen Glioms entstehen oder sich „sekundär“ aus der Malignisierung zuvor niedriggradiger Astrozytome entwickeln (Kleihues 1997). Das primäre GBM-IV tritt bevorzugt im höheren Lebensalter (ca. 60 Jahre) mit kurzer klinischer Anamnese und ohne radiologischen oder histopathologischen Hinweis auf eine geringere maligne Vorstufe auf. Eine sichere Unterscheidung zum sekundären GBM-IV, dessen medianes Erkrankungsalter im Schnitt bei ca. 45 Jahren liegt, ist histologisch nicht möglich. Im Gegensatz zur Histopathologie unterscheidet sich das genetische Profil zum Teil erheblich zwischen primären und sekundären GBM-IV (Riemenschneider and Reifenberger 2009).

## 1.2 Aktuelles Therapiekonzept neu diagnostizierter Glioblastome

Das aktuelle Therapiekonzept für neu diagnostizierter Glioblastome sieht die Operation mit anschließender kombinierter Strahlenchemotherapie mit Temozolomid (TMZ) vor (Stupp, Mason et al. 2005):

- **Operation bzw. diagnosesichernde Probeentnahme:**  
Anzustreben ist eine möglichst vollständige makroskopische Resektion der vitalen Tumoranteile unter Vermeidung von neurologischen Defiziten.
- **Konkomitante Strahlenchemotherapie mit Temozolomid:**  
Kombinierte Strahlentherapie mit 30 Sitzungen à 2 Grey (Gy) und täglicher Gabe von TMZ in einer Dosierung 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO). Nach einer etwa vier- bis sechswöchigen Therapiepause schließt sich an:
- **Adjuvante intermittierende Chemotherapie mit Temozolomid**  
über 6 Zyklen in einer Dosierung von 150-200 mg/m<sup>2</sup> KO für die ersten fünf Tage in einem 28tägigen Zyklus.

Dagegen herrscht für das rezidivierende Glioblastom eine große therapeutische Unsicherheit (Sabel 2007; Weller 2007). Die Möglichkeiten beinhalten lokale und systemische Therapieoptionen wie erneute Operation, Re-Bestrahlung sowie erneute Chemotherapie, experimentelle Target-Therapien oder palliative Supportivbehandlung (Omuro, Faivre et al. 2007; Sathornsumetee, Reardon et al. 2007).

### 1.2.1 Operation

Obwohl das GBM-IV infiltrativ in das umliegende Gehirngewebe wächst (Burger, Heinz et al. 1988) und somit aufgrund der Gefahr einer funktionellen Einschränkung eine Resektion im Gesunden nicht erfolgen kann, ist die neurochirurgische Resektion primärer Bestandteil und Basis der multimodalen Therapie. Die mikrochirurgische Operation folgt den Hauptzielen der Diagnosestellung, funktionserhaltende Zytoreduktion, Verminderung von neurologischen Ausfällen, Senkung des Hirndrucks, Stabilisierung oder Wiedererlangung der Lebensqualität, Schaffung besserer Voraussetzungen für die nachfolgende Therapie und Instillation

lokaler Therapien (Mehdorn and Stark 2004; Rampling, James et al. 2004). Ist eine zytoreduktive Operation wegen eloquenter Lokalisation, der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen oder begleitenden Umständen nicht möglich, so wird die Diagnose durch eine Probeentnahme angestrebt, soweit sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (Ginsberg, Fuller et al. 1998). Allerdings erhöht die Probeentnahme gegenüber der offenen Resektion das Risiko einer Fehldiagnose um bis zu 30% (Jackson, Fuller et al. 2001).

Aufgrund der meist sehr kurzen verbleibenden Lebensspanne der Patienten gilt für die Operation der Grundsatz der Funktions- und Lebensqualitätserhaltung vor Radikalität. Das tumoröse Gewebe ist möglichst sicher und schonend aus den umliegenden Strukturen zu entfernen. Dazu wurden in der Vergangenheit zahlreiche prä- und intraoperative Methoden entwickelt. Sie identifizieren entweder neurologische Funktionsareale oder stellen das tumoröse Gewebe dar, um operationsbedingte Schäden zu minimieren (Powell 1999; Kostron 2009; Sanai and Berger 2009). Moderne Bildgebung ermöglicht die Fusion von metabolischen (PET / SPECT) und funktionellen Bilddaten (funktionelles MRT) mit anatomischen MRT-Aufnahmen. Diese Bildgebung kann helfen, insbesondere in Kombination mit intraoperativen Monitoring, die Resektion von Tumoren in eloquenten Arealen sicherer und effizienter zu gestalten. Schließlich setzt sich zunehmend bei chirurgischer Intervention im sprachdominanten Gebiet die Wach-Operation durch (Meyer, Bates et al. 2001; Jaaskelainen and Randell 2003).

Bei fehlender, eindeutiger Abgrenzung von Tumor, Infiltrationszone und gesundem Hirngewebe war ein weiterer Schritt zur verbesserten intraoperativen Tumordarstellung die Einführung der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-delta-Aminolävulinsäure (5-ALA) (Stummer, Pichlmeier et al. 2006). Die prä-operative Gabe von 5-ALA führt zu einer Akkumulation von fluoreszierenden Porphyrinen im Tumor (Stummer, Novotny et al. 2000). Diese Fluoreszenz kann mittels spezieller Mikroskope und Licht einer bestimmten Wellenlänge sichtbar gemacht werden. So grenzt sich das maligne Tumorgewebe besser gegen das umliegende Parenchym ab. Damit nimmt der Anteil makroskopisch

komplett resezierter Patienten gegenüber der Verwendung von Weißlicht deutlich zu (Stummer, Pichlmeier et al. 2006).

Trotz aller erkennbaren Fortschritte der operativen Therapie blieb der Stellenwert der neurochirurgischen Resektion bis vor kurzem umstritten (Hentschel and Sawaya 2003; Pang, Wan et al. 2007; Stummer and Kamp 2009). Zunächst sind fast alle Studien, die einen Zusammenhang zwischen Überlebensvorteil und Resektionsausmaß postulieren (Lacroix, Abi-Said et al. 2001), retrospektiv und ohne korrespondierende Kontrollgruppe. Offen blieb die Frage, ob ein einfaches Tumor-Debulking oder die unter funktionserhaltenen Aspekten maximal mögliche Tumorentfernung favorisiert werden sollten. Zur endgültigen Klärung wurde die Notwendigkeit prospektiver Studien mit randomisierten Operationen und festgelegten Resektionsausmaßen gefordert (Hofer, Roelcke et al. 1999). Dem stehen allerdings ethische Bedenken entgegen, die eine derart gestaltete prospektive Studie unmöglich erscheinen lassen (Pang, Wan et al. 2007). Eine randomisierte Studie bei älteren Patienten stellte einen Vorteil der zytoreduktiven Operation gegenüber der Biopsie heraus (Vuorinen, Hinkka et al. 2003). Vor diesem Hintergrund re-analysierte (Stummer, Reulen et al. 2008) ein Teilkollektiv der hochselektiven, aber prospektiven erfassten Daten der 5-ALA-Studie unter Berücksichtigung und Kontrolle möglicher Confounding-Variablen (Stummer, Pichlmeier et al. 2006). Letztlich ergab die Re-Analyse einen Überlebensvorteil von knapp 5 Monaten (m) für Patienten mit makroskopisch vollständig resezierten Tumoren.

Zum anderen kann der Tumor bei fehlender Abkapselung aufgrund der aktiven Motilität von entarteten GBM-IV-Zellen mit infiltrierendem Wachstum entlang der Faserbahnen nicht im Gesunden entfernt werden (Burger, Heinz et al. 1988). Selbst bei makroskopisch vollständiger Resektion verbleiben im aufgelockerten perifokalem Hirnödem bösartige Zellen, die zum Teil noch einige Zentimeter vom Kerntumor lokalisiert sein können (Hofer and Merlo 2002) (Vgl. Abb. 1).

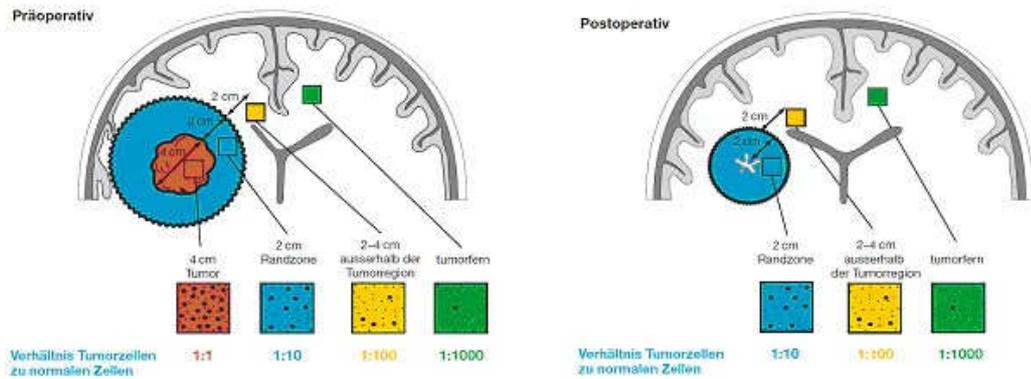


Abb. 1: Prä- und postoperative Darstellung der in situ verbleibenden Tumorzellen bei Gliomen (Hofer and Merlo 2002).

### 1.2.2 Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion

Für das GBM-IV ist der Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie seit mehr als drei Dekaden unbestritten (Laperriere, Zuraw et al. 2002). Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts konnten zwei Forschungsgruppen eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit von vier bis fünf auf neun bis zwölf Monate durch die post-operative Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion nachweisen (Walker, Alexander et al. 1978) (Andersen 1978). Die Strahlentherapie zielt auf eine Zerstörung oder zumindest auf eine vorübergehende Wachstumshemmung entarteter Zellen ab. Die strahlentherapeutische Intervention sollte binnen zwei bis vier Wochen nach einem diagnose-sichernden Eingriff, sobald die Wunde verheilt und der Hirndruck - ggf. mittels Kortikosteroiden - kontrolliert ist, beginnen. Ein verspäteter Beginn der Bestrahlung kann zu einem geringeren Gesamtüberleben führen (Irwin, Hunn et al. 2007). Das Behandlungsergebnis und damit die erforderliche Strahlendosis hängt von der Strahlenempfindlichkeit des tumorösen Gewebe, der Strahlenverträglichkeit des umliegenden Hirnparenchyms und der postoperativen Tumorlast ab. Für die notwendige Strahlendosis besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Walker, Strike et al. 1979). Gesamtdosen unter 60 Gy sind mit einem geringen medianen Überleben verbunden (Kortmann, Becker et al. 1998). Gesamtdosen über 70 Gy bringen keinen weiteren Überlebensvorteil, imponieren jedoch mit einem signifikanten Anstieg der Nebenwirkungen. Sie umfassen akute strahleninduzierte Reaktionen mit Cephalgien, Alopezie, Fatigue-

Syndrom oder Nausea. Langfristige Reaktionen bergen das Risiko von Leukoencephalopathien, Strahlennekrosen oder eine neurologische Statusverschlechterung (Leibel and Sheline 1987). Das strahlentherapeutische Planungszielvolumen wird so verteilt, dass der makroskopische Tumorkern sowie eine zwei bis drei Zentimeter angrenzende Sicherheitszone mit der 90% Isodosis eingeschlossen wird (Grabenbauer 2004). Dieser mit bösartigen Zellen durchsetzte Randsaum im perifokalen Hirnödem ist dafür verantwortlich, dass das zwingend auftretende Rezidiv meistens an das ursprüngliche Tumoreal angrenzt (Hartmann, Jansen et al. 1998) und innerhalb dieser 90% Isodosis lokalisiert ist (Oppitz, Maessen et al. 1999). Vor diesem Hintergrund sind heute Ganzhirnbestrahlungen obsolet.

Als Standardtherapie hat sich heute die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion an 30 Tagen zu Dosen à 1,8-2,0 Gy mit einer Gesamtdosis in Höhe von 60 Gy etabliert (Kortmann, Becker et al. 1998). Modifizierte Strahlenprotokolle brachten keinen Überlebensvorteil, imponieren jedoch mit einer Verkürzung der Behandlungszeit unter Anstieg der Nebenwirkungen (Nieder, Andratschke et al. 2004).

### **1.2.3 Chemotherapie**

Der Stellenwert der Chemotherapie wurde ebenfalls in der Vergangenheit kontrovers diskutiert (Kortmann, Jeremic et al. 2003). Walker und Kollegen konnten 1978 keinen statistisch signifikanten Überlebenszeitgewinn durch die zusätzliche Gabe der alkylierenden Substanz Carmustin zur Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie aufzeigen (Walker, Alexander et al. 1978). Dagegen zeigte 2003 die prospektive NOA-1 Studie der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA), die zwei Primärtherapiearme mit alkylierender Chemotherapie (Nomustin + Teniposid vs. Nomustin + Cytarabin) im Anschluss an Operation und Strahlentherapie verglich, erstmals ein medianes Überleben von 16 Monaten, bei jedoch vergleichsweise erhöhter Toxizität (Weller, M., B. Muller, et al. 2003). Allerdings konnte mit dieser Arbeit nicht der Stellenwert der Chemotherapie in der Primärtherapie belegt werden, da kein

vergleichender alleiniger Strahlentherapiearm mitgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund galt früher die Operation und die nachfolgende Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion, eventuell gefolgt von einer (alkylierenden) Chemotherapie, als Behandlungsstandard für das GBM-IV. Zahlreiche weitere Studien untersuchten verschiedene Chemotherapeutika mit diversen Dosierungsmodifikationen, wobei Metaanalysen eine geringe Wirksamkeit für alkylierende Chemotherapeutika nahe legten (Fine, Dear et al. 1993; Stewart 2002).

#### 1.2.3.1 EORTC/NCIC-Studie 2005

Diese Vermutung griff eine prospektive, randomisierte und multizentrische Phase-III-Studie der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“ und der „National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC)“ (EORTC/NCIC-Studie) auf (Stupp, Mason et al. 2005). Die Ergebnisse führten ab 2005 zu einem neuen Behandlungsstandard in der Primärtherapie des GBM-IV. Das Studienprotokoll sah nach diagnosesichernder Operation (Biopsie oder Resektion) eine randomisierte Zuordnung zur alleinigen Strahlentherapie (RT) oder zur kombinierten Strahlen-/Chemotherapie mit Temozolomid (RT/TMZ+TMZ) vor. TMZ ist eine alkylierende Substanz, die bei oraler Einnahme die Blut-Hirn-Schranke gut überwindet und Liquorspiegel von ca. 20% der Serumspiegel erreicht (Ostermann, Csajka et al. 2004). In beiden Therapiearmen erfolgte die postoperative Bestrahlung an jeweils 30 Tagen à 2 Gy. Zusätzlich erhielt die kombinierte Therapiegruppe täglich 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche TMZ begleitend zur Strahlentherapie und anschließend über sechs Zyklen (à 28 Tage) an den Tagen 1-5 intermittierend 150-200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Man ging von einer positiven Interaktion bei der Kombination von TMZ und Strahlentherapie im konkomitanten Schenkel aus (Mirimanoff 2008): Die Kombination beider Behandlungsoptionen inhibiert in-vitro dosisabhängig die Neubildung von Glioblastom-Zellen (Wedge, Porteous et al. 1997). TMZ induziert einen Arrest in der Zellteilung, unterdrückt teilweise die radiogen induzierte Motilität der malignen Gliomzellen und unterstützt den durch

die Radiotherapie verursachten Zelltod durch DNA-Brüche (Hirose, Berger et al. 2001; Wick, Wick et al. 2002; Chakravarti, Erkkinen et al. 2006).

Alle Patienten wurden nach WHO-Performance-Status, Resektionsausmaß (nach Angaben des operierenden Neurochirurgen) und behandelndes Zentrum stratifiziert und zu einem der beiden Behandlungsarme randomisiert. In der Rezidivsituation erhielt ein Teil der Patienten im Strahlentherapiearm eine Salvage-Chemotherapie, davon 60% der Patienten eine chemotherapeutische Behandlung mit TMZ.

Die Auswertung der Studie ergab ein statistisch signifikantes medianes Gesamtüberleben in der kombinierten Strahlen-/Chemotherapie (konkomitant plus intermittierend) von 14,6 Monaten gegenüber 12,1 Monaten ( $p < 0.001$ ) in der Strahlentherapiegruppe. Ferner stieg die 2-Jahresüberlebensrate um den Faktor 2,5 deutlich an und betrug nach Temozolomid-Therapie 26,5% vs. 10,4% bei alleiniger Strahlentherapie.

#### 1.2.3.2 MGMT-Hypermethylierungsstatus

Begleitend zu dieser europäisch-kanadischen EORTC/NCIC-Studie etablierte die Arbeitsgruppe um Hegi und Mitarbeiter (2005) in einer Subgruppenanalyse die O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (O<sup>6</sup>-MGMT) als prädiktiven Faktor für das Ansprechen von TMZ (Hegi, Diserens et al. 2005). MGMT ist ein Reparaturenzym, das die durch TMZ oder sonstige alkylierenden Substanzen verursachten Schäden an der DNS, die zu DNS-Strangbrüchen und zur konsekutiven Apoptose, durch De-Methylierung wieder reparieren kann. Sie entfernt spezifisch die Methylgruppe von O<sup>6</sup>-Methylguanin (O<sup>6</sup>-MG) und wird bei diesem Vorgang irreversibel inaktiviert und damit verbraucht (Gerson 2004) (Vgl. Abb. 2). Die kontinuierliche Applikation soll über den irreversiblen Verbrauch von MGMT zu einer stärkeren Bildung von O<sup>6</sup>-MG und letztlich zu dauerhaften DNS-Schäden der Tumorzelle führen (Tolcher, Gerson et al. 2003). TMZ kann damit seinen eigenen sowie wichtigsten Resistenzmechanismus überwinden und bot Anlass zur klinischen Prüfung alternativer und intensiverer TMZ-Behandlungsstrategien (Wick,

Platten et al. 2009). Das ursprüngliche Expressionsniveau und damit das Potential zur O<sup>6</sup>-GM-Reparatur wird durch die Methylierung der Promoterregion des MGMT-Gens (MGMT-Promotor-Hypermethylierung = MGMT-Status) bestimmt (Esteller, Garcia-Foncillas et al. 2000). Eine vermehrte epigenetische Methylierung senkt das Gen-Transkriptions- und das Protein-Expressionsniveau und führt zu einer verminderten Enzymaktivität mit einer besseren Ansprechrate gegenüber TMZ (Hegi, Diserens et al. 2005; Dunn, Baborie et al. 2009). Der MGMT-Status ist der klinisch wichtigste, jedoch nicht alleinige Chemoresistenzmechanismus (Sarkaria, Kitange et al. 2008). So zeigen manche Tumore trotz niedriger MGMT-Expressionslevel weiterhin eine Chemoresistenz gegenüber TMZ (Friedman, McLendon et al. 1998).

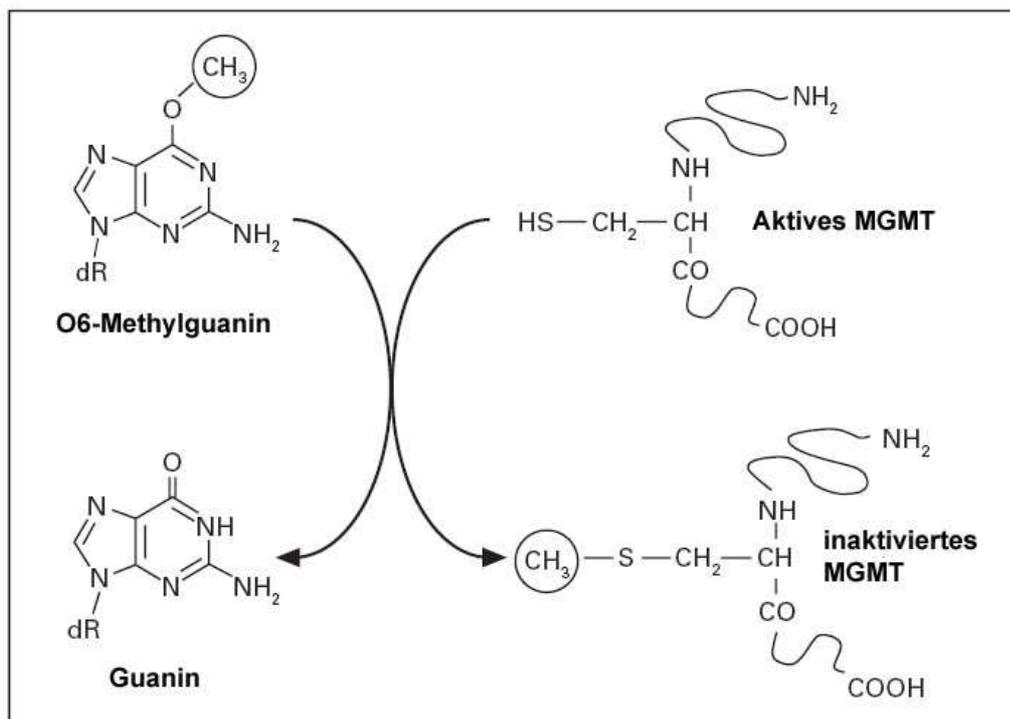


Abb. 2.: MGMT repariert die durch TMZ verursachten DNS-Schäden, indem das Enzym die Methyl-Gruppe von O<sup>6</sup>-Methylguanin an das Cystein im aktiven Zentrum des Proteins überträgt und damit das MGMT-Enzym irreversibel inaktiviert. (Hegi, Liu et al. 2008)

### 1.3 Prognose und etablierte Prognosefaktoren

Trotz intensiver Forschungsbemühungen und multimodaler Behandlung der Glioblastom-Patienten mit möglichst maximaler zytoreduktiver Operation, Strahlen- und Chemotherapie ist die Prognose äußerst

schlecht. Sie hat sich in den vergangenen Dekaden geringfügig gebessert. Gegenwärtig beträgt das mediane Überleben in den meisten Serien ca. zwölf bis 16 Monate (Lacroix, Abi-Said et al. 2001; Weller, Muller et al. 2003; Stupp, Mason et al. 2005), in populationsbasierten Untersuchungen zum Teil deutlich geringer (Ohgaki, Dessen et al. 2004). In Einzelfällen werden auch Überlebenszeiten von mehreren Jahren berichtet (Floeth, Langen et al. 2003; Sabel, Reifenberger et al. 2001).

Die Überlebenszeit von Glioblastom-Patienten hängt von diversen Prognosefaktoren ab. Unter einem Prognosefaktor wird jeder Einflussfaktor verstanden, der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und in Abwesenheit von adjuvanter systemischer Therapie mit dem progressionsfreien Intervall oder dem Gesamtüberleben positiv korreliert ist und damit Auskunft über den natürlichen Verlauf der Erkrankung gibt (Riemenschneider and Reifenberger 2009). Solche potenzielle Einflussfaktoren wurden in zahlreichen, teils widersprüchlichen Publikationen auf ihre prognostische Relevanz untersucht. Dazu zählen klinische (Alter, prä-operativer KPS, neurologische Ausfälle, Symptombdauer- und -intensität, etc.), therapeutische (Operationsradikalität, Strahlentherapie, Chemotherapie), bildmorphologische (Kontrastmittelaufnahme und -intensität, Nekrosezeichen, etc.) und molekular-genetische (MGMT-Status, IDH1/2-Status) Kriterien (Tabatabai, Stupp et al. 2010):

Für onkologische Erkrankungen hat sich zunächst die Erkenntnis durchgesetzt, dass behandlungsunabhängige (prä-therapeutische) Faktoren, wie das Erkrankungsalter und der prä-operative Allgemeinzustand, die Prognose mehr beeinflussen können, als behandlungsabhängige Faktoren (Glatstein and Makuch 1984; Simon 1984). Dieser Zusammenhang konnte in der Therapie für Glioblastom-Patienten bestätigt werden (Curran, Scott et al. 1993; Filippini, Falcone et al. 2008). Zu den behandlungsabhängigen Faktoren, die klinisch bedeutsam und überwiegend konsistent evaluiert wurden, gehören das Resektionsausmaß (Lacroix, Abi-Said et al. 2001; Lamborn, Chang et al. 2004), welches erstmals durch die Arbeit von Stummer und Kollegen mit

einer Level-2-Evidenz belegt wurde (Stummer, Reulen et al. 2008), sowie bis 2005 die adjuvante Strahlentherapie (Andersen 1978; Walker, Alexander et al. 1978). Mit der Veröffentlichung der europäisch-kanadischen EORTC-NCIC-Studie 2005 ersetzte die kombinierte Strahlen-Chemotherapie mit TMZ die alleinige Strahlentherapie (Stupp, Mason et al. 2005; Stupp, Hegi et al. 2009) als Goldstandard der postoperativen Glioblastom-Behandlung. Parallel gewann der MGMT-Hypermethylierungsstatus als behandlungsunabhängiger prädiktiver Einflussfaktor für das Ansprechen auf die TMZ-Therapie zunehmend an Bedeutung (Hegi, Diserens et al. 2005; Franceschi, Tosoni et al. 2008). Gegenwärtig wird vorgeschlagen, den MGMT-Status als Stratifizierungsfaktor in künftigen (Phase-III-) Studien zu berücksichtigen (Brandes, Tosoni et al. 2007; Gorlia, van den Bent et al. 2008; Weller, Felsberg et al. 2009).

Die Überlebenszeit von Glioblastom-Patienten kann mit Hilfe der auf drei Serien basierenden RPA (Recursive Partitioning Analysis) – Klassifikation der „Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)“ abgeschätzt werden (Curran, Scott et al. 1993). In der ursprünglichen RPA-Klassifikation bilden die Einflussfaktoren Erkrankungsalter, Tumorhistologie (WHO-Grad III oder IV), KPS, mentaler Status, Resektionsausmaß (zytoreduktive Operation respektive Biopsie), Symptombdauer und Strahlentherapiedosis die Grundlagen für die Einteilung. Die RPA-Klassifikation wurde entwickelt, um Patientengruppen aus dem Bereich der malignen Gliome zu identifizieren und in homogene Patientensubpopulationen (Prognosefaktorgruppen) selektieren zu können, mit dem Ziel, einen Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Subpopulationen zu ermöglichen. Die RPA-Klassifikation der RTOG für Glioblastome (RPA-Klassen III-VI) wurde umfassend validiert und zur Prognoseabschätzung sowie zur Stratifizierung der Patienten in zahlreichen Studien herangezogen (Scott, Rewcastle et al. 1998; Pichlmeier, Bink et al. 2008). Allerdings basiert die Einteilung auf im Mittel 20 Jahre alten Daten und neuere Entwicklungen in der Therapie von Glioblastom-Patienten wie die möglichst vollständige Resektion mit der 5-ALA-

Technologie, die kombinierte Strahlen-/Chemotherapie mit Temozolomid und der MGMT-Status sind in dieser Klassifikation nicht berücksichtigt. Entsprechend hat eine Arbeitsgruppe um Gorlia ein neues mathematisches Prognosemodell entwickelt, das auf den Daten der EORTC/NCIC-Studie 2005 beruht und die Einflussfaktoren Erkrankungsalter, prä-operativer Allgemeinzustand, Resektionsausmaß und MGMT-Hypermethylierungsstatus zur Prognoseabschätzung der Überlebenszeit neu gewichtet (Gorlia, van den Bent et al. 2008).

#### **1.4 Fragestellung und Ziel der Untersuchung**

Die zweiarmige EORTC/NCIC-Studie (Stupp, Mason et al. 2005) erbrachte 2005 den Nachweis, dass die TMZ-Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie das Gesamtüberleben verlängern konnte und führte zu einem Paradigmawechsel der systemischen Chemotherapie des Glioblastoms. Neuer Therapiestandard für erstmals diagnostizierte Glioblastome ist seitdem die Strahlentherapie begleitende und nachfolgende Chemotherapie mit TMZ. Die Entscheidung, TMZ täglich mit der Strahlentherapie zu kombinieren, beruhte nach Angaben der Studienautoren auf der Überlegung, dass die Strahlentherapie die Bildung von MGMT induziert und die tägliche Administration von TMZ das überschüssige MGMT irreversibel verbraucht. Zusätzlich bestünde ein in-vitro nachgewiesener synergistischer Effekt zwischen Strahlen- und Chemotherapie. Mit dem intermittierenden Schenkel sollte schließlich eine suffiziente TMZ-Exposition sichergestellt werden.

Allerdings war im Studiendesign kein zusätzlich kontrollierter Therapiearm „Strahlentherapie plus intermittierendes TMZ (RT+TMZ)“ vorgesehen: „...but it was not designed to distinguish between the effects of concomitant therapy with radiotherapy + temozolomide and adjuvant treatment with temozolomide“ (Stupp, Mason et al. 2005). Somit blieb die Frage nach dem Dosierungsschema und dem Einstiegszeitpunkt für die TMZ-Administration offen:

Hatte die sechswöchige Kombinationstherapie oder die anschließende intermittierende TMZ-Therapie oder beide Behandlungsabschnitte einen entscheidenden Einfluss auf das Studienergebnis?

Da die EORTC/NCIC-Studie 2005 neuer Therapiestandard wurde, und neue Untersuchungen gegen diesen Standard getestet werden müssen, entzieht sich diese Fragestellung einer künftigen prospektiven Evaluation.

Daher ist der Rückgriff auf retrospektiv erhobene Daten notwendig (Franceschi, Tosoni et al. 2008). In 2006 wurden zwei kleinere Serien in retrospektiven Studien veröffentlicht, die keinen statistisch signifikanten Einfluss der Kombinationstherapie und der anschließenden TMZ-

Erhaltungstherapie im Vergleich zur sequenziellen TMZ-Therapie feststellen konnten (Corsa, Parisi et al. 2006; De Sanctis, Mazzarella et al. 2006). Allerdings treffen beide Publikationen keine Aussagen über den MGMT-Status im Tumorgewebe. Daher bleibt die Verteilung der MGMT-Promotor-Hypermethylierung und damit die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf alternative TMZ-Schemata in den untersuchten Patientenkollektiven unbekannt. Ferner verzichten beide Veröffentlichungen auf Angaben über die zugrundeliegende Methodik zur Bestimmung der Operationsradikalität (Einschätzung der behandelnden Neurochirurgen vs. post-operative Kontrastmittelverstärkte Bildgebung). Drittens wird ihre Interpretation durch die fehlende Kontrolle potenzieller Confounding-Variablen erschwert.

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit die prognostische Relevanz

- der zeitlichen Variation der TMZ-Applikation (begleitend und/oder nachfolgend zur Strahlentherapie),
- des post-operativen Resektionsausmaßes und
- der MGMT-Promotor-Hypermethylierung

auf das gesamte und progressionsfreie Überleben im eigenen Patientengut der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf analysieren.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien

Die vorliegende retrospektive Studie schloss folgende Patienten ein:

- Erstmalige zytoreduktive Operation eines unbehandelten pGBM-IV im Zeitraum Januar 2002 bis Oktober 2007 in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität und post-operative Bestimmung des **Resektionsausmaßes** mit Unterscheidung in makroskopische Komplet- oder Teilresektionen.
- Molekular-biologische Analyse des **MGMT-Status** im asservierten Tumormaterial der korrespondierenden ersten Operation und entsprechende Einteilung in MGMT positiver oder MGMT negativer Tumor.
- Zuordnung zu einem **TMZ-Therapieprotokoll** (TMZ-Protokoll) in Abhängigkeit der applizierten Strahlenchemotherapie: Das TMZ-Therapieprotokoll A (TMZ sequenziell) beinhaltet alle Patienten, die in einer sechswöchigen Strahlentherapie über 60 Gy erhielten im Anschluss mindestens 2 intermittierende Zyklen Temozolomid einnahmen. Das TMZ-Therapieprotokoll B (TMZ kombiniert) umfasst alle Patienten, die begleitend zur Strahlentherapie TMZ und anschließend mindestens zwei intermittierende Zyklen TMZ erhielten (Vgl. Abb. 3).
- Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses über die Studienteilnahme.

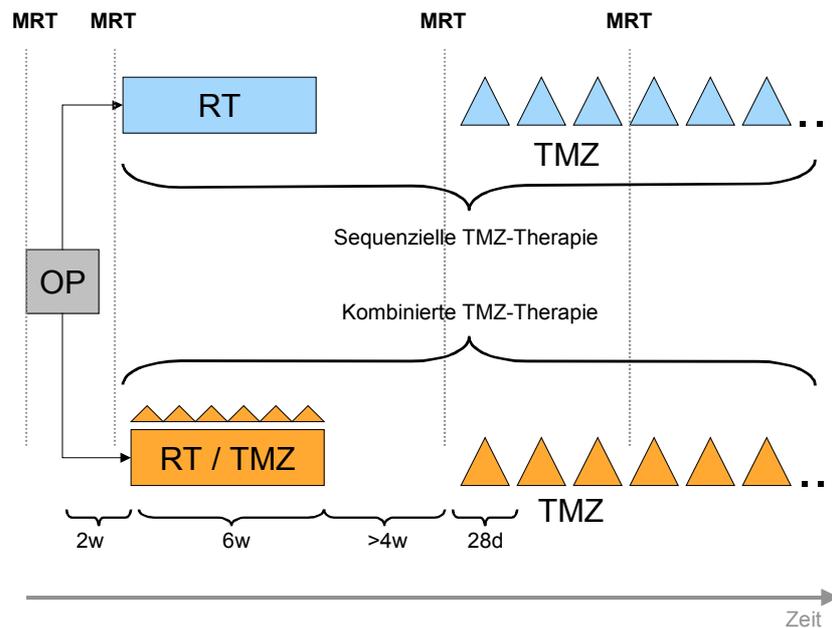


Abb. 3: TMZ-Therapieprotokoll: Beide TMZ-Therapieprotokolle unterscheiden sich in der begleitenden TMZ-Therapie zur Strahlentherapie.

Tabelle 1 fasst die dieser Untersuchung zugrundeliegenden Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

EINSCHLUSSKRITERIEN
<p>Histopathologische gesicherte Erstdiagnose eines primären GBM-IV</p> <p>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>Supratentorielle Lokalisation</p> <p>Zytoreduktive Operation (keine Biospie)</p> <p>Frühe postoperative kraniale MRT-Bildgebung innerhalb von 72 Stunden</p> <p>Beginn der postoperative Strahlentherapie innerhalb von 50 Tagen nach Diagnosestellung</p> <p>Kraniale Bildgebung nach Abschluss der Strahlentherapie innerhalb von 120 Tagen nach Beginn der Bestrahlung</p> <p>Mindestens zwei intermittierende Zyklen Temozolomid in einer Dosierung von 150mg – 200mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche.</p> <p>Regelmäßige Bildgebung alle drei Monate bis zum ersten Rezidiv.</p> <p>Schriftliche Einverständniserklärung</p>
AUSSCHLUSSKRITERIEN
<p>Widerruf der Einverständniserklärung</p> <p>Umzug ins Ausland (lost to follow up)</p>

Tab. 1: Synopsis der Ein- und Ausschlusskriterien.

## **2.2 Nachverfolgung, klinische Untersuchung und Bildgebung**

Das Patienten-Follow-Up erfolgte nach Abschluss der (kombinierten) Strahlentherapie, während und nach Abschluss der intermittierenden TMZ-Therapie sowie im therapiefreien Intervall alle drei Monate mit Bildgebung und Einschätzung des klinischen Allgemeinzustandes anhand des aktuellen KPS. Falls klinisch erforderlich, erfolgte das Follow-Up auch früher. Zum Zeitpunkt einer Progression bzw. Auftreten eines Rezidives wurde individuell über eine Salvage-Therapie im Sinne einer Re-Operation, wiederholte Strahlen- oder Chemotherapie oder über eine palliative Therapie entschieden.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Ermittlung des klinischen Allgemeinzustandes**

Der prä- und postoperative Allgemeinzustand der Patienten sowie der Allgemeinzustand bei jedem Follow-up wurde mittels Karnofsky-Performance-Score (KPS) erhoben (Vgl. Tab. 2). Der in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelte „Karnofsky-Index“ (Aktivitätsindex) ist eine in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation zur Beschreibung des Allgemeinzustandes eines Patienten (Karnofsky, Abelmann et al. 1948). In diesem werden den jeweiligen Stufen der Abhängigkeit bzw. Selbstständigkeit Prozentwerte der Aktivität zugeordnet. Maximal kann ein Index von 100% erreicht werden, was der vollen Integrität, minimal 0%, was dem Tod entspricht. Dabei werden aber nicht nur neurologische und neurophysiologische Defizite berücksichtigt, sondern es fließen auch Begleiterkrankungen, Voroperationen sowie die individuelle Leistungsfähigkeit des Patienten mit ein. Der Mensch wird somit als Ganzes erfasst, wobei das Lebensalter keine Rolle bei der Festlegung des Karnofsky-Aktivitätsindex spielt, da ein hohes Alter per se einen guten Allgemeinzustand nicht ausschließt und umgekehrt.

Bedingung	Aktivitätsstatus [%]	Bemerkung
Normale Aktivität, Arbeitsfähigkeit, keine spezielle Pflege nötig	100	Keine Beschwerden, keine Evidenz der Erkrankung
	90	Geringe Zeichen oder Symptome der Erkrankung
	80	Deutliche Zeichen oder Symptome der Erkrankung
Arbeitsunfähigkeit, Patient ist in der Lage, zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen; unterschiedliches Maß an Hilfe notwendig	70	Pflegt sich selbst, ist aber nicht in der Lage, eine normale Aktivität auszuüben oder aktiv zu arbeiten
	60	Benötigt gelegentlich Mithilfe, kann aber die meisten persönlichen Dinge selbst verrichten
	50	Benötigt Pflege und häufig allgemeine medizinische Betreuung
Patient ist nicht in der Lage, für sich selbst zu sorgen, benötigt adäquate institutionale oder hospitaläre Pflege; rapider Fortschritt der Erkrankung möglich	40	Nicht mehr in der Lage, sich selbst zu pflegen, benötigt speziell medizinische Pflege und Hilfe
	30	Schwere Hilflosigkeit, Hospitalisation ist angezeigt, tödlicher Ausgang noch nicht drohend
	20	Sehr krank, Hospitalisation und aktive Pflege notwendig
	10	moribund, rascher Fortschritt der Erkrankung
	0	Tod

Tab. 2: Zusammenfassung und Beschreibung des Karnofsky-Performance-Score (in Anlehnung an (Karnofsky, Abelmann et al. 1948))

### 2.3.2 Berechnung des Tumolvolumens

Anhand der in drei Raumebenen maximal gemessenen Durchmesser der kontrastmittelaufnehmenden Läsion(en) konnte mit der folgenden vereinfachten Formel das Tumolvolumen in Millilitern bestimmt werden (Dempsey, Condon et al. 2005):

Volumen [cm<sup>3</sup>] = (A x B x C) / 2.

A = kranio-kaudaler Durchmesser [cm]

B = medio-lateraler Durchmesser [cm]

C = fronto-dorsaler Durchmesser [cm]

### **2.3.3 Festlegung des therapeutischen Erfolges nach MacDonald-Kriterien**

Anhand der 1990 festgelegten MacDonald-Kriterien erfolgte die Bewertung der Tumorvolumina (Macdonald, Cascino et al. 1990). Hierbei wurden zwei zeitlich aufeinander folgende kraniale Bildgebungen mit Kontrastmittelverstärkung miteinander verglichen und bewertet. Im Gegensatz zur Originalarbeit beschränkt sich hier die Bewertung auf das Tumorvolumen, das dreidimensional vermessen wurde. Der neurologische Status und der Steroidbedarf blieben unberücksichtigt.

Als **Vollremission** bzw. **Vollresektion** wird ein im Vergleich zur Voruntersuchung nicht mehr vorhandener Tumor gewertet.

Mit **Teilremission** bzw. **Teilresektion** wird eine Tumorreduktion um mindestens 50% gewertet.

**Progression** bedeutet eine Zunahme des Tumorvolumens um mindestens 25%.

Der Ausdruck „**stable disease**“ (**SD**) bezeichnet alle anderen Situationen.

Im Verlauf der Erkrankung wurden bei einem Patienten mehrere bildgebende Untersuchungen durchgeführt, so dass anhand dieser Kriterien auch die durchgeführten Therapien bewertet und das Ausmaß der Operation bestimmt werden konnten.

### **2.3.4 Bewertung eines Rezidivs**

Die Rezidivbewertung erfolgte auf Basis der regelmäßig in dreimonatigen Abständen durchgeführten MRT-Bildkontrollen. Diese wurden entsprechend den oben definierten Kriterien nach MacDonald bewertet. Ein Rezidiv wurde dann angenommen, falls nach einer tumorreduzierenden Therapie die kontrastmittelaufnehmende Läsion um

25% zunahm und somit als Progression bewertet wurde, oder unabhängig davon, eine zweite kontrastmittelaufnehmende Läsion hinzu kam. Bestand vorzeitig der klinisch begründete Verdacht auf ein Rezidiv, so wurde ein Kernspintomogramm zur kurzfristigen Verlaufskontrolle veranlasst.

### **2.3.5 MGMT-Status**

Der MGMT-Promoter-Hypermethylierungsstatus wurde vom Institut für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf anhand der Methylierungsspezifischen PCR (MSP) (Vgl. ausführlich zur Methode (Felsberg, Rapp et al. 2009) und zu alternativen MGMT-Bestimmungsmethoden (Weller, Stupp et al. 2010)) aus Formalin-fixierten bzw. Paraffin-eingebetteten Tumorgewebsproben der Erstoperation ermittelt und für die vorliegende Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt. MGMT positiv bedeutet, dass die MGMT-Promotor-Region epigenetisch hypermethyliert ist und damit das MGMT-Reparatur-Enzym vermindert oder nicht gebildet wird. Entsprechend umgekehrt wird das Genprodukt bei MGMT negativen Tumoren verstärkt gebildet.

### **2.3.6 Statistik**

Die Daten wurden aus der MS-ACCESS-Datenbank in eine Excel-Tabelle exportiert und anschließend mittels SPSS Version 15.0 analysiert. Die Patienten wurden in dichotome Alterklassen ( jünger < 55 Jahre  $\geq$  älter) und prä-operative KPS-Klassen (weniger < 70  $\geq$  höher) nominal eingeteilt. Die Verteilung für das Erkrankungsalter, den prä-operativen KPS, das Resektionsausmaß, den MGMT-Status und der Behandlungsgruppe auf Unabhängigkeit analysierte der Chi<sup>2</sup>-Test.

Anschließend erfolgte für die potenziellen Einflussfaktoren

- Resektionsausmaß,
- MGMT-Status und
- TMZ-Behandlungsprotokoll

die univariate und bivariate Überlebensanalysen mit der Kaplan-Meier-Schätzung. Der Log-Rang-Test wurde benutzt, um statistisch signifikante Überlebenszeitunterschiede aufzudecken.

Zuletzt gingen die univariat bzw. bivariat analysierten Einflussfaktoren in ein prognostisches Modell ein, das auf der multivariaten Cox-Regression beruht. Die Cox-Regression untersucht den gleichzeitigen Effekt der Einflussfaktoren auf das Gesamt- bzw. progressionsfreies Überleben.

Bei allen statistischen Signifikanztests wurden p-Werte kleiner als 0.05 als signifikant betrachtet. Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht vorgenommen.

### **2.3.7 Datenverwaltung**

Alle erhobenen Daten wurden in einer relationalen Datenbank „MS-ACCESS“ gespeichert. In dieser Datenbank befinden sich mittlerweile alle malignen und diffusen Gliome prospektiv ab September 2002. Patienten, die vor September 2002 operiert und behandelt wurden, sind retrospektiv erfasst. Im folgenden findet sich eine orientierende Übersicht über die einzelnen Datenfelder, die im Rahmen dieser Arbeit zur Auswertung kommen (Vgl. Abb. 4):

#### Stammdaten

In den Stammdaten wurden die individuelle Patientenummer, Nachname und Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, das Tumordiagnosedatum der ersten Operation und die Information, ob der Patient nach der EORTC/NCIC-Studie (Stupp, Mason et al. 2005) behandelt wurde, erfasst.

#### Operationsdaten

Für jede zytoreduktive Operation existiert ein eigenes Operationsformular. Die Operationen wurden nach Datum sortiert und automatisch durchnummeriert. Für jede Operation wurde die Operationsnummer, das Operationsdatum, die Operationsindikation (Primär- oder Rezidivtumor, elektiv oder Notfall). Sowohl prä- als auch post-operativ wurde der KPS erhoben. Anhand der prä-operativ

durchgeführten Bildgebung wurden die Hauptlokalisation (frontal, temporal, parietal, okzipital, Inselregion, Stammganglien, 3. Ventrikel, Balken, Hirnstamm), die betroffene Hemisphäre (rechts, links, beidseitig), das Vorliegen eines multifokalen Tumors sowie das dreidimensionale Volumen des Tumors bestimmt. Das histologische Untersuchungsergebnis wurde in den Feldern für die Histologie (hier: Glioblastom), der Art der Entstehung („primär“ vs. „sekundär“) und den WHO-Grad (hier: WHO-Grad IV) zusammen mit der neuropathologischen Eingangsnummer eingetragen. Über diese Eingangsnummer konnte später der MGMT-Status zugeordnet werden. Das Resektionsausmaß wurde entsprechend den oben genannten Volumetrieregeln bestimmt. Festgehalten wurden folgende Parameter: das Vorhandensein eines Tumorrestes (ja oder nein), das Volumen dieses Resttumors und die Bewertung nach McDonald (nur PE, keine Veränderung, Teilremission, Vollremission). Ferner wurde die präoperative Verabreichung von 5-ALA notiert.

#### Strahlentherapiedaten

In diesem Themenkomplex wurde festgehalten, wann die Strahlentherapie begann und mit wie viel Grey der Patient insgesamt nach Angaben der Strahlentherapeuten bestrahlt wurde. Eine MRT-Bildgebung innerhalb von 120 Tagen nach Beginn der Bestrahlung ermöglichte eine erneute Volumetrie mit Beurteilung des strahlentherapeutischen Erfolges nach den Kriterien von McDonald (keine Veränderung, Teilremission, Vollremission, Progression). Das Resttumorvolumen wurde errechnet und beurteilt, ob in Bezug auf das postoperative MRT ein Rezidiv vorlag. Falls die Strahlentherapie mit der Gabe von TMZ kombiniert war, so wurde in den Stammdaten das Feld „STUPP“ als wahr markiert.



### Bildgebungsdaten

Für jedes durchgeführtes MRT steht ein eigenes Datenfeld zur Verfügung. Festgehalten wurden Ort und Datum der Bildgebung, das Vorhandensein eines Tumors (nein, Rezidiv-, Resttumor), die Beurteilung nach McDonald im Vergleich zur Voruntersuchung, das Tumolvolumen und der KPS.

### Rezidivdaten

Alle Rezidive, die ein Patient im Verlauf seiner Krankengeschichte entwickelte, konnten inklusive Datum notiert werden. Das erste Rezidivdatum ist von besonderer Bedeutung, denn davon ausgehend wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) berechnet. Eine Bildgebung wurde gemäß den Kriterien nach McDonald dann als Rezidiv angenommen, wenn entweder das Tumolvolumen nach einer tumorreduzierenden Therapie (d.h. Verkleinerung des Volumens um mindestens 50%) um 25% im Vergleich zur Untersuchung vor der Therapie angestiegen ist oder eine neue, vorher nicht vorhandene kontrastmittelaufnehmende Läsion erstmalig zur Darstellung kommen.

### Wiedervorstellungsdaten

Dieser Themenkomplex speicherte neben dem Ort der Behandlung auch das Datum, an dem der Patient zuletzt in Behandlung war. Darüber hinaus konnte vermerkt werden, ob der Patient noch lebt bzw. wann und woran der Patient verstorben ist (entweder ursächlich an dem Tumor oder anderer Todesursache).

### Überlebensdaten

Das Gesamtüberleben (OAS) wurde als die Zeitspanne zwischen der ersten histologischen Diagnose eines primären pGBM-IV und dem Tod bzw. dem zuletzt erfolgten Kontaktdaten bewertet. Das PFS wurde definiert als das Intervall zwischen der ersten histologischen Diagnose und dem Auftreten des ersten Rezidivs. Falls bis zum Tod kein bildmorphologisches Rezidiv auftrat wurde das Rezidivdatum auf das Todesdatum angeglichen (Hess, Wong et al. 1999).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenidentifikation

Retrospektiv konnten im Zeitraum von Januar 2002 bis Oktober 2007 insgesamt 266 Patienten mit der Erstdiagnose eines primären Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV in der neuroonkologischen MS-ACCESS-Datenbank der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität (HHU) identifiziert werden. Von diesen 266 Patienten erhielten 129 Patienten eine adjuvante TMZ-Therapie und davon 106 Patienten mindestens zwei intermittierende Zyklen TMZ. Von diesen 106 Patienten wurden 92 Patienten zytoreduktiv operiert und bei 87 Patienten konnte am Institut für Neuropathologie der HHU der MGMT-Status im Tumorgewebe bestimmt werden. Zuletzt wurden zwei Patienten aufgrund mangelnder Nachverfolgung wegen Umzug ins Ausland bzw. Widerruf der Einverständniserklärung ausgeschlossen (Vgl. Abb. 5).

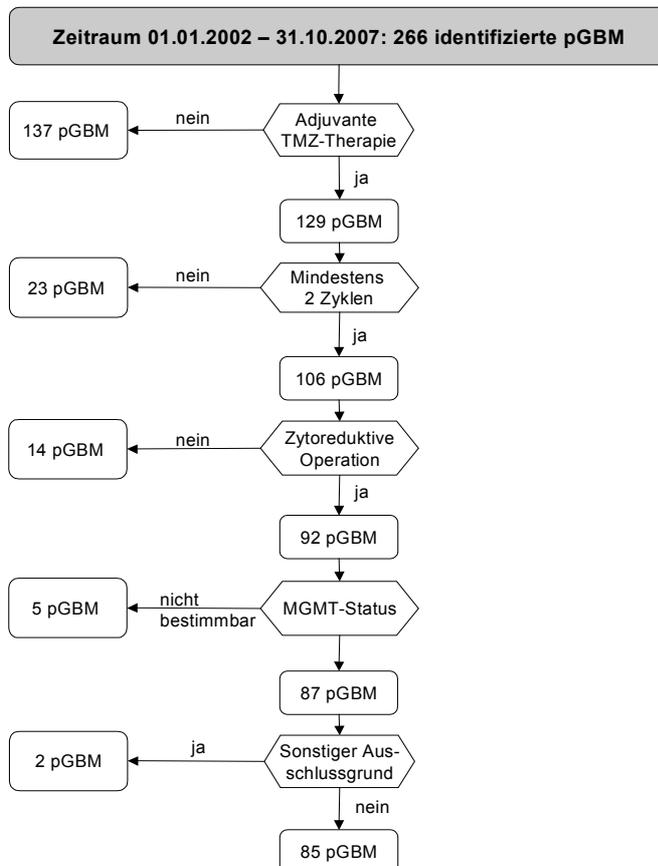


Abb. 5: Ablaufschema zur Identifikation der Patienten aus der neuroonkologischen Datenbank. Von ursprünglich 266 neu diagnostizierten pGBM-IV Patienten konnten im Zeitraum Januar 2002 bis Oktober 2007 schließlich 85 Patienten rekrutiert werden.

## 3.2 Patientenpopulation und Überlebensanalysen

### 3.2.1 Patientenkollektiv

Das mediane Erkrankungsalter lag zum Zeitpunkt der Erstoperation bei 59 Jahren (Spannweite von 26 - 80 Jahre). 32 von 85 Patienten waren jünger als 55 Jahre (38%) und 53 Patienten waren älter als 55 Jahre (62%). Die Altersverteilung ( $\leq 55$  Jahre) war sowohl für das Resektionsausmaß ( $p=0,356$ ), den MGMT-Status ( $p=0,927$ ) und das TMZ-Behandlungsprotokoll ( $p=0,327$ ) ausgewogen balanciert (Siehe Tab. 3 und 4 sowie Abb. 6).

Der mediane prä-operative KPS lag für das Kollektiv bei 80 (Spannweite 20 – 90) und verteilte sich auf 12 Patienten (14%) mit einem prä-operativen KPS zwischen 20 und 60 und 73 Patienten (86%) zwischen 70 und 90. Der prä-operative KPS ( $\leq 70$  KPS) war ebenfalls statistisch nicht signifikant auf das Resektionsausmaß ( $p=0,099$ ), den MGMT-Status ( $p=0,162$ ) und das TMZ-Behandlungsprotokoll ( $p=0,197$ ) verteilt (Siehe Tab. 3 und 4 sowie Abb. 6).

	Erkrankungsalter (Jahre)			prä-operativer KPS		
	< 55	$\geq 55$	p-Wert*	< 70	$\geq 70$	p-Wert*
<b>Resektionsausmaß</b>						
Komplettresektion (n)	13	27	0.356	3	37	0.099
Teilresektion (n)	19	26		9	36	
<b>MGMT-Status</b>						
positiv (n)	13	21	0.927	7	27	0.162
negativ (n)	19	32		5	46	
<b>TMZ-Protokoll</b>						
TMZ sequenziell (n)	18	24	0.327	8	34	0.197
TMZ kombiniert(n)	14	29		4	39	

Tab. 3: Verteilung von Erkrankungsalter und prä-operativen KPS. Beide etablierte Prognosefaktoren sind statistisch nicht signifikant mit dem MGMT-Status, dem TMZ-Protokoll und dem Resektionsausmaß korreliert. \*Chi-Quadrat-Test

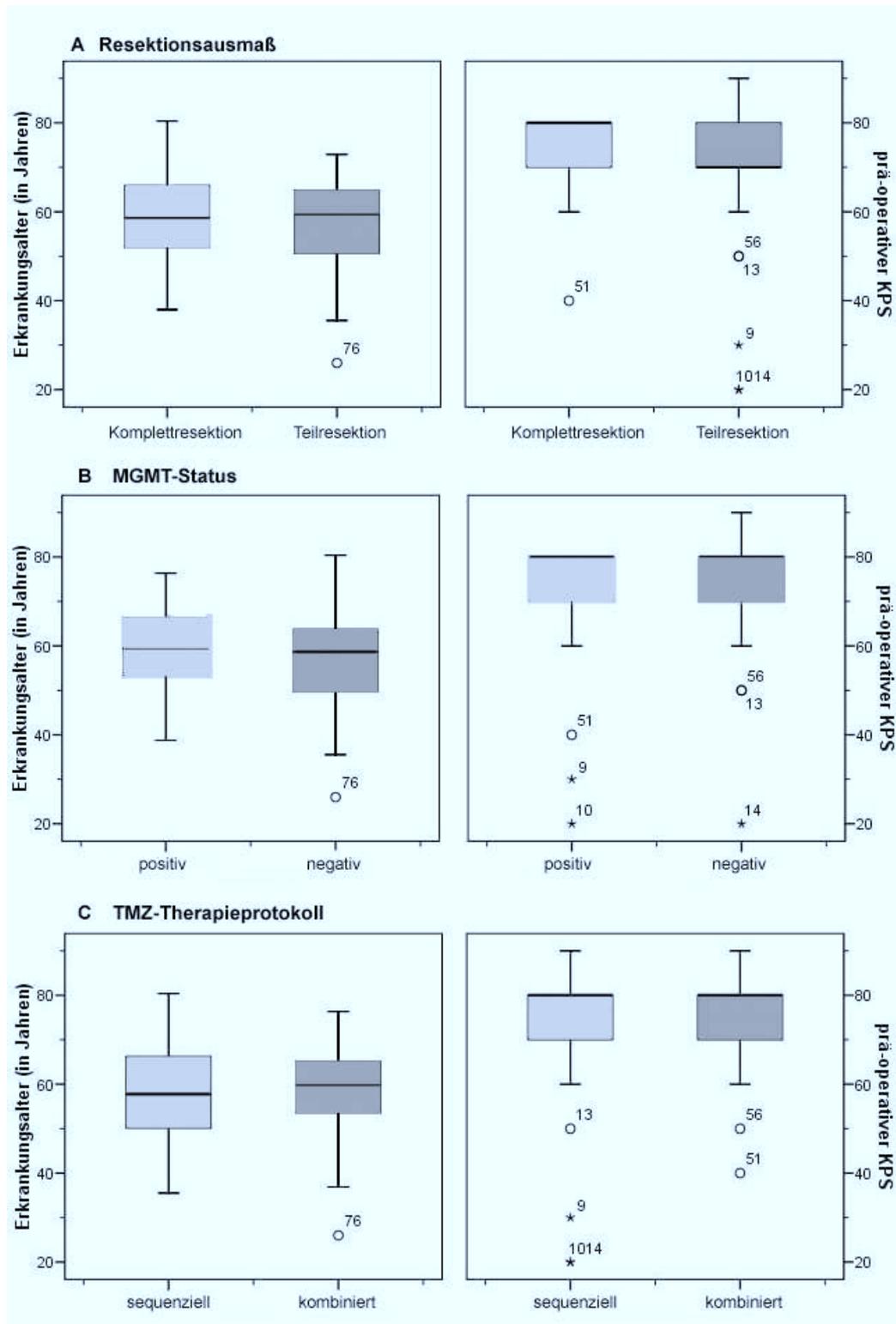


Abb. 6: Boxplot-Darstellung über die balancierte Verteilung von Erkrankungsalter und prä-operativen KPS auf A.) Resektionsausmaß, B.) MGMT-Status und C.) TMZ-Therapieprotokoll.

Im gesamten Kollektiv waren 56 männliche und 29 weibliche Patienten, entsprechend einem Geschlechtsverhältnis 1,9 zu 1. Der Tumor lag in 40 Fällen (47%) in der linken und in 45 Fällen (53%) in der rechten

Hemisphäre. Die Tumore waren in 21, 41, 19 und 3 Fällen im frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Lappen und in einem Fall im insulären Lappen lokalisiert. Davon lagen acht Tumore (9%) multifokal. Das prä-operative Tumolvolumen betrug im Median 29 ml mit einer Spanne von 1 bis 115 ml. 32 Tumore (37%) wurden fluoreszenzgestützt reseziert, während bei 53 Operationen (63%) diese Technik nicht zur Anwendung kam. Im Median nahmen die Patienten sieben intermittierende Zyklen TMZ ein. Die Spanne reichte von zwei bis zu 18 Zyklen TMZ. 46 Patienten (54%) wurden einmal, 26 Patienten (31%) zweimal, 10 Patienten (12%) dreimal und 3 Patienten (3%) viermal zytoreduktiv operiert (Vgl. Tab. 5)

<b>Erkrankungsalter</b>	
Median (in Jahren)	59
Spanne (von/bis in Jahren)	26 - 80
< 55 Jahre (n) / (%)	32 / 38
≥ 55 Jahre (n) / (%)	53 / 62
<b>prä-operativer KPS</b>	
Median	80
Spanne (von/bis)	20 - 90
< 70 (n) / (%)	12 / 14
≥ 70 (n) / (%)	73 / 86
<b>Resektionsausmaß</b>	
Vollresektion (n) / (%)	40 / 47
Teilresektion (n) / (%)	45 / 53
<b>MGMT-Status</b>	
MGMT positiv (n) / (%)	34 / 40
MGMT negativ (n) / (%)	51 / 60
<b>TMZ-Protokoll</b>	
sequenziell (n) / (%)	42 / 49
kombiniert (n) / (%)	43 / 51

Tab. 4: Verteilung von etablierten und potenziell prognostisch relevanten Faktoren im Gesamtkollektiv.

<b>Geschlecht (n) / (%)</b>	
Männlich	56 / 66
Weiblich	29 / 34
<b>Hemisphäre (n) / (%)</b>	
Links	40 / 47
Rechts	45 / 53
<b>Hauptlokalisation (n) / (%)</b>	
Frontal	21 / 25
Temporal	41 / 48
Pariteal	19 / 22
Okzipital	3 / 4
Inselregion	1 / 1
<b>Multifokal (n) / (%)</b>	
Ja	8 / 9
Nein	77 / 91
<b>Prä-operatives Tumolvolumen (in ml)</b>	
Median	29
Spanne	1 - 115
<b>5-ALA bei Erstoperation (n) / (%)</b>	
Ja	32 / 37
Nein	53 / 63
<b>intermittierende TMZ-Zyklen (n)</b>	
Median	7
Spanne	2 - 18
<b>Anzahl der Operationen (n) / (%)</b>	
= 1	46 / 54
= 2	26 / 31
= 3	10 / 12
= 4	3 / 3

Tab. 5: Klinische Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektives.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung (30. September 2010) waren 79 von 85 Patienten (93%) verstorben und 84 Patienten (99%) hatten ein Rezidiv erlitten. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug das mediane OAS 18.6m und das mediane PFS 5.6m (Vgl. Abb. 7).

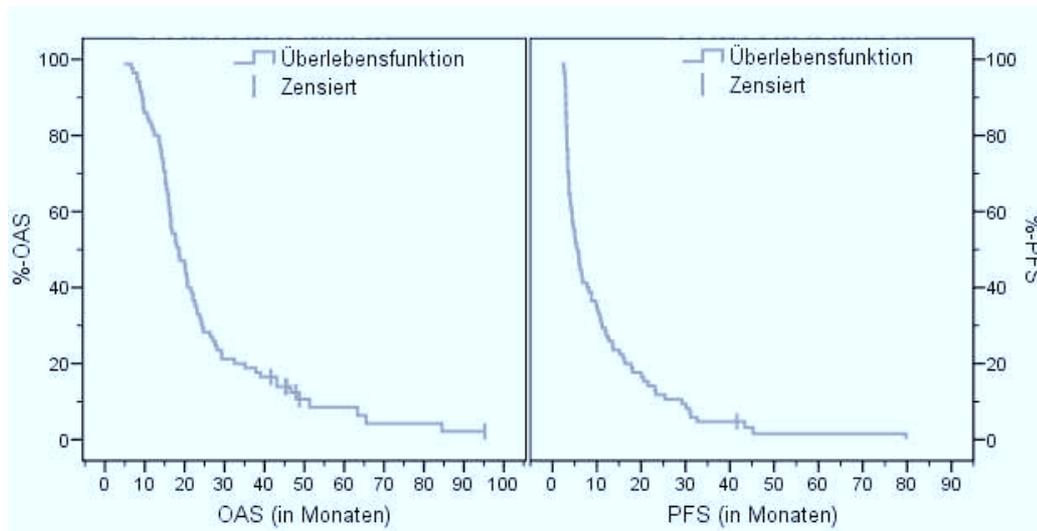


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte und progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv. Das mediane OAS betrug 18.6m, das mediane PFS lag bei 5.6m.

Das prozentuale OAS nach 12, 18 und 24 Monaten betrug 82%, 51% bzw. 32%. Das prozentuale PFS nach 6, 12 und 18 Monaten lag bei 47%, 28% bzw. 19% (Vgl. Tab. 6).

<b>OAS</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	6 / 7%
Medianes OAS (m)	18.6
95%-Konfidenzintervall (m)	15.1 – 22.1
Prozentuales OAS nach	
12 Monaten (%)	82
18 Monaten (%)	51
24 Monaten (%)	32
<b>PFS</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 1%
Medianes PFS (m)	5.6
95%-Konfidenzintervall (m)	4.2 – 7.1
Prozentuales PFS nach	
6 Monaten (%)	47
12 Monaten (%)	28
18 Monaten (%)	19

Tab. 6: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv. Das mediane OAS betrug 18.6m, das mediane PFS 5.5m.

### 3.2.2 Stratifizierung nach Einflussfaktoren

#### 3.2.2.1 Resektionsausmaß

Von 40 Patienten mit Kompletresektion (47%) wurden 16 Patienten nach dem sequenziellen TMZ-Therapieprotokoll respektive 24 Patienten nach dem kombinierten TMZ-Therapieprotokoll behandelt und 16 MGMT positive respektive 24 MGMT negative Tumore ermittelt.

Von 45 Patienten mit Teilresektion (53%) wurden 26 Patienten sequenziell bzw. 19 Patienten kombiniert mit Radiochemotherapie behandelt und in 18 Fällen ein MGMT positiver bzw. in 27 Fällen ein MGMT negativer Tumor ermittelt.

Zwischen beiden Resektionsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im MGMT-Status ( $p=1.000$ ) und im TMZ-Therapieprotokoll ( $p=0.102$ ) (Vgl. Tab. 7).

Resektionsausmaß			
	Komplett- resektion	Teil- resektion	p-Wert*
<b>MGMT-Status</b>	(n)	(n)	
positiv	16	18	1.000
negativ	24	27	
<b>TMZ-Therapieprotokoll</b>			
sequenziell (n)	16	26	0.102
kombiniert (n)	24	19	

Tab. 7: Verteilung der Prognosefaktoren MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll auf das Resektionsmaß. Das Resektionsausmaß korreliert nicht statistisch signifikant mit dem MGMT-Status und dem TMZ-Protokoll, zeigt jedoch aufgrund der parallelen Einführung der intraoperativen 5-ALA-Technologie eine Tendenz hin zu komplett resezierten Tumoren im kombinierten Therapiearm. \*Chi-Quadrat-Test.

Das mediane OAS ( $p=0,031$ ) bzw. PFS ( $p=0,001$ ) betrug für Kompletresektionen 21.5m respektive 11.0m und für Teilresektionen 16.1m respektive 3.9m. (Vgl. Abb. 8 und Tab. 8).

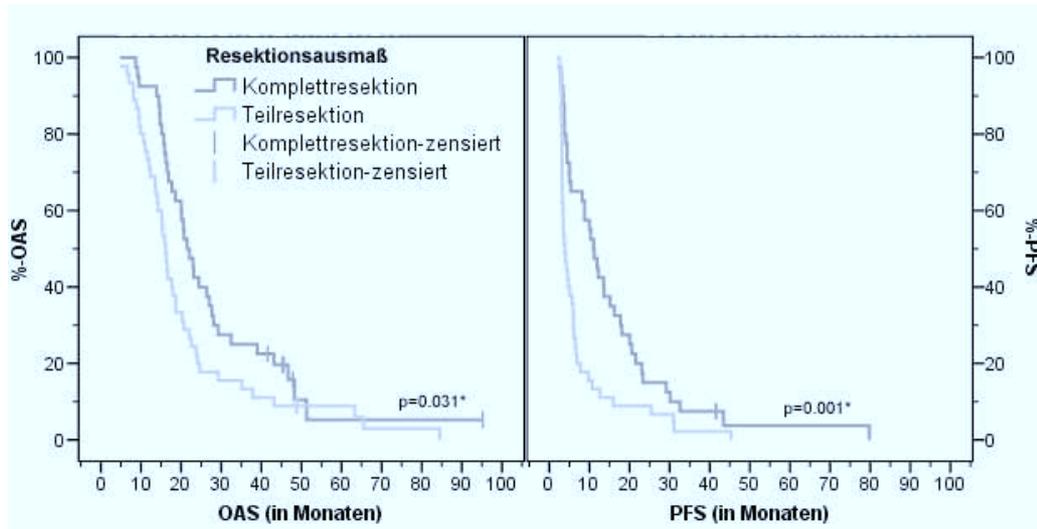


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte und progressionsfreie Überleben stratifiziert nach dem Resektionsausmaß. Das mediane OAS für Komplettresektion betrug 21.5m bzw. 16.1m für Teilresektion ( $p=0.031^*$ ). Das mediane PFS lag für Komplettresektion bei 11.0m bzw. für Teilresektion bei 3.9m ( $p=0.001^*$ ). \*Log-rank-Test

Resektionsausmaß	Komplettresektion	Teilresektion
<b>Anzahl</b>	<b>40</b>	<b>45</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	<b><math>p=0.031^*</math></b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	5 / 13%	1 / 2%
Medianes OAS (m)	21.5	16.1
95%-Konfidenzintervall (m)	17.8 – 25.3	14.5 – 17.8
Prozentuales OAS nach		
12 Monaten (%)	93	73
18 Monaten (%)	65	38
24 Monaten (%)	42	22
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b><math>p=0.001^*</math></b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 3%	0 / 0%
Medianes PFS (m)	11.0	3.9
Patienten (n) > 6 Monate PFS	26	14
95%-Konfidenzintervall (m)	8.1 – 13.9	2.9 – 4.9
Prozentuales PFS nach		
6 Monaten (%)	65	31
12 Monaten (%)	45	13
18 Monaten (%)	30	9

Tab. 8: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach Resektionsausmaß. \*Log-rank-Test.

### 3.2.2.2 MGMT-Promotor-Hypermethylierungsstatus

Der MGMT-Status verteilte sich auf 34 MGMT positive (40%) und 51 MGMT negative (60%) Tumore. In der Gruppe der MGMT positiven Tumore wurden 16 Patienten komplett- und 18 Patienten teilreseziert und jeweils 17 Patienten sequenziell bzw. kombiniert behandelt. In der Gruppe MGMT negativer Tumore wurden 24 Patienten komplett- und 27 Patienten teilreseziert, wobei 25 Patienten sequenziell und 26 Patienten kombiniert mit TMZ behandelt wurden.

Zwischen beiden MGMT-Status-Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Beuteilung der Resektion ( $p=1.000$ ) und des TMZ-Therapieprotokolls ( $p=0.929$ ) (Vgl. Tab. 9).

	MGMT-Status		p-Wert*
	positiv	negativ	
<b>Resektionsausmaß (n)</b>			
Komplettresektion	16	24	1.000
Teilresektion	18	27	
<b>TMZ-Therapieprotokoll (n)</b>			
sequenziell	17	25	0.929
kombiniert	17	26	

Tab. 9: Im Patientenkollektiv fand sich keine statistische signifikante Korrelation bzw. ungleiche Verteilung zwischen MGMT-Status und Resektionsausmaß bzw. TMZ-Therapieprotokoll. \*Chi-Quadrat-Test.

Das mediane OAS ( $p=0,008$ ) bzw. PFS ( $p=0,103$ ) betrug 16,2m respektive 6,0m für MGMT negative Patienten sowie 22,1m respektive 5,0m für MGMT positive Patienten und das mediane PFS betrug 6,0m respektive 5,0m (Vgl. Abb. 9 und Tab. 10).

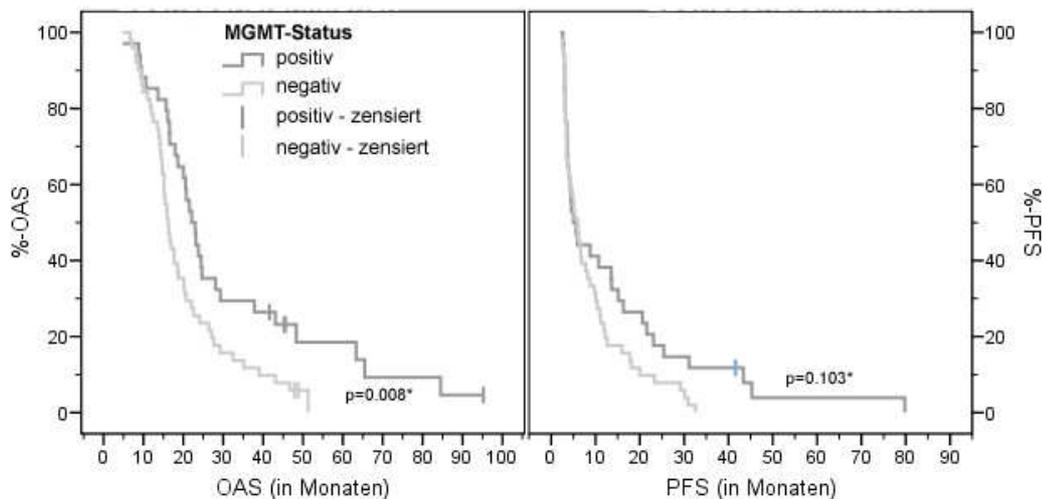


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie und gesamte Überleben stratifiziert nach dem MGMT-Status. Das mediane OAS für MGMT positive Tumore betrug 22.1m bzw. 16.2m für MGMT negative (p=0.008\*). Das mediane PFS lag für MGMT positive Tumore bei 5.0m bzw. für MGMT negative bei 6.0m (p=0.103\*). \*Log-rank-Test.

	<b>MGMT positiv</b>	<b>MGMT negativ</b>
<b>Anzahl</b>	<b>34</b>	<b>51</b>
<b>OAS</b>	<b>p=0.008*</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	4 / 12%	2 / 4%
Medianes OAS (m)	22.1	16.2
Patienten (n) > 36 Monaten OAS	10	6
95%-Konfidenzintervall (m)	18.6 – 25.6	14.6 – 17.8
Prozentuales OAS nach		
12 Monaten (%)	85	80
18 Monaten (%)	68	39
24 Monaten (%)	41	26
<b>PFS</b>	<b>p=0.103*</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 3%	0 / 0%
Medianes PFS (m)	5.0	6.0
Patienten (n) > 6 Monate PFS	15	25
95%-Konfidenzintervall (m)	2.9 – 7.1	4.1 – 7.8
Prozentuales PFS nach		
6 Monaten (%)	44	49
12 Monaten (%)	38	20
18 Monaten (%)	27	14

Tab. 10: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach MGMT-Status. \*Log-rank-Test

### 3.2.2.3 TMZ-Therapieprotokoll

In der sequenziellen TMZ-Therapiegruppe wurden 42 Patienten (49%) und in der kombinierten TMZ-Therapiegruppe wurden 43 Patienten (51%) behandelt. Während in der sequenziellen TMZ-Behandlungsgruppe 16 Vollresektionen und 26 Teilresektionen sowie 17 MGMT positive und 25 MGMT negative Tumore zu verzeichnen waren, wurden in der kombinierten TMZ-Behandlungsgruppe 24 Voll- und 19 Teilresektionen durchgeführt und 17 MGMT positive sowie 25 MGMT negative Tumore ermittelt. Das Verhältnis von Voll- zu Teilresektion betrug im sequenziellen TMZ-Therapieprotokoll 1 zu 1,6 und kehrte sich im kombinierten TMZ-Therapieprotokoll in das Verhältnis 1,3 zu 1 um. Zwischen beiden Therapiekonzepten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des MGMT-Status ( $p=0.929$ ) und des Resektionsausmaßes ( $p=0.102$ ) (Vgl. Tab. 7 und 9).

Das mediane OAS bzw. PFS lag im sequenziellen TMZ-Therapieprotokoll bei 16.6 bzw. 5.0m und im kombinierten TMZ-Therapieprotokoll bei 20.6m bzw. 6.5m, ohne statistisch signifikant ( $p=0.299$  bzw.  $p=0.162$ ) zu sein (Vgl. Abb. 10 und Tab. 11).

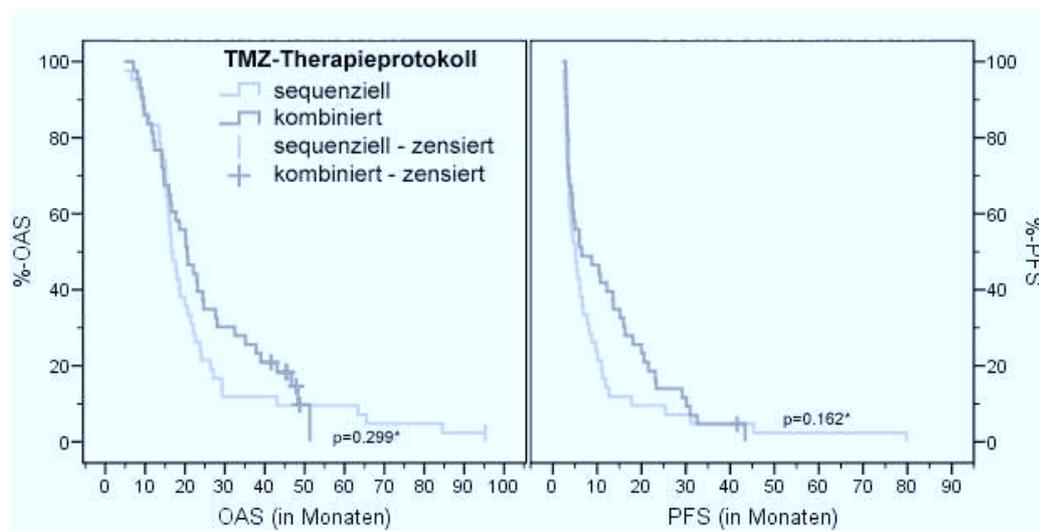


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte bzw. rezidivfreie Überleben stratifiziert nach dem TMZ-Therapieprotokoll. Das mediane OAS in der sequenziellen TMZ-Behandlungsgruppe betrug 16.6m bzw. 20.6m in der kombinierten TMZ-Behandlungsgruppe ( $p=0.299^*$ ). Das mediane PFS lag bei 5.0m respektive bei 6.5m ( $p=0.162^*$ ). \* Log-rank-Test.

TMZ-Therapieprotokoll	sequenziell	kombiniert
<b>OAS</b>	<b>p=0,299*</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 2%	5 / 12%
Medianes OAS (m)	16,6	20,6
95%-Konfidenzintervall (m)	14,7 – 18,5	16,1 – 25,0
Prozentuales OAS nach		
12 Monaten (%)	83	81
18 Monaten (%)	43	58
24 Monaten (%)	24	40
<b>PFS</b>	<b>p=0,162*</b>	
zensierte Ereignisse (n / %)	0 / 0%	1 / 2%
Medianes PFS (m)	5,0	6,5
95%-Konfidenzintervall (m)	3,3 - 6,7	0,0 – 13,4
Prozentuales PFS nach		
6 Monaten (%)	43	51
12 Monaten (%)	14	42
18 Monaten (%)	10	28

Tab. 11: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach TMZ-Therapieprotokoll. \* Log-rank-Test.

### 3.2.3 Kombination von Prognosefaktoren

#### 3.2.3.1 Kombination von MGMT-Status und Resektionsausmaß

Die Kombination von Resektionsausmaß und MGMT-Status ergab für die Patientengruppe der MGMT positiven und vollständig resezierten GBM ein medianes OAS/PFS von 23.0m/13.6m gegenüber 17.9m/3.7m für teilresezierte Tumore ( $p=0.239/p=0.045$ ), während für MGMT negative und vollständig resezierte Tumore das mediane OAS/PFS 17.7m/10.5m bzw. 15.2m/3.9m für teilresezierte Tumore ( $p=0.023/p=0.008$ ) betrug (Vgl. Tab. 12 und Abb. 11).

	MGMT positiv		MGMT negativ	
	KR	TR	KR	TR
<b>Anzahl</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>27</b>
<b>OAS</b>				
zensierte Ereignisse (n / %)	4 / 25%	0 / 11%	1 / 4%	1 / 4%
Medianes OAS (m)	23,0	17,9	17,7	15,2
Anzahl (n) >36 Monaten OAS	5	5	5	1
95%-Konfidenzintervall (m)	20,9 - 25,0	13,7 - 22,2	13,5 - 22,0	13,1 - 17,2
<b>PFS</b>				
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 6%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%
Medianes PFS (m)	13,6	3,7	10,5	3,9
Patienten (n) >6 Monate PFS	11	4	15	10
95%-Konfidenzintervall (m)	10,5 - 16,8	2,8 - 4,7	6,7 - 13,4	2,3 - 5,5

Tab. 12: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien- und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv gruppiert nach Resektionsausmaß und MGMT-Status. KR: Kompletresektion, TR: Teilresektion.

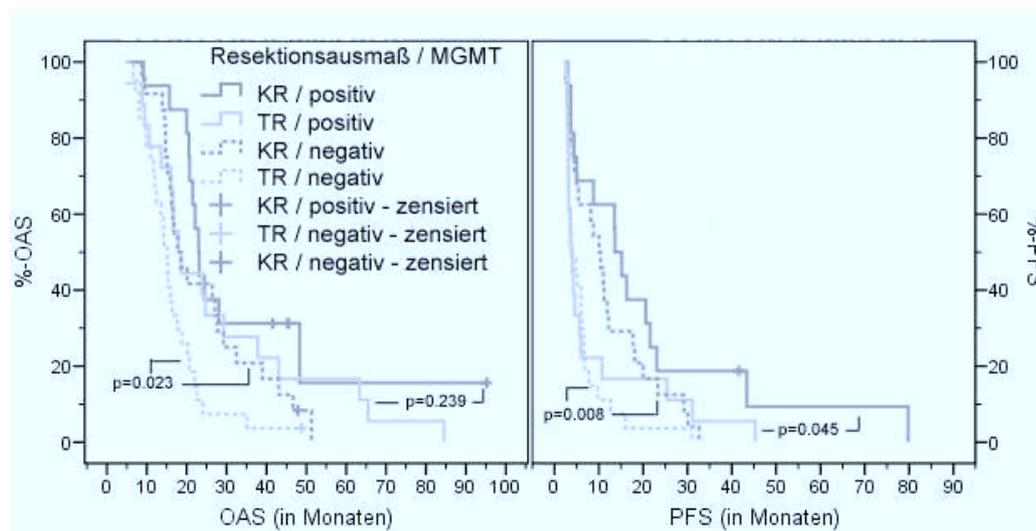


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie und gesamte Überleben bei Kombination von Resektionsausmaß und MGMT-Status. Es zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil in der Gruppe der vollständig resezierten MGMT positiver Tumore (medianes OAS/PFS 23,0m/13,6m), gegenüber den teilresezierten MGMT negativen Tumore (15,2m/3,9m). Insbesondere durch den Versuch einer möglichst vollständigen Resektion kann das progressionsfreie Überleben signifikant gesteigert werden.

### 3.2.3.2 Kombination von MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll

Die Kombination von MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll ergab für die Patientensubpopulation der MGMT positiven und kombiniert TMZ-Therapierten ein medianes OAS/PFS von 23,1m/13,5m gegenüber 20,0m/4,0m für sequenziell behandelten Patienten ( $p=0,877/p=0,580$ ), während für MGMT negative und kombiniert therapierte Patienten das mediane OAS/PFS 16,0m/4,7m bzw. 16,2m/6,0m für sequenziell behandelte ( $p=0,085/p=0,070$ ) betrug (Vgl. Tab. 13 und Abb. 12).

MGMT-Status	MGMT positiv		MGMT negativ	
	kombiniert	sequenziell	kombiniert	sequenziell
TMZ-Therapieprotokoll				
Anzahl	17	17	26	25
<b>OAS</b>				
zensierte Ereignisse (n / %)	3 / 18%	1 / 6%	2 / 8%	0 / 0%
Medianes OAS (m)	23,1	20,0	16,0	16,2
95%-Konfidenzintervall (m)	20,0 - 26,3	13,3 - 26,7	12,1 - 19,8	14,3 - 18,1
<b>PFS</b>				
zensierte Ereignisse (n / %)	1 / 6%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%
Medianes PFS (m)	13,5	4,0	4,7	6,0
95%-Konfidenzintervall (m)	3,2 - 24,9	3,0 - 5,1	1,7 - 7,7	4,3 - 7,7

Tab. 13: Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv gruppiert nach MGMT-Status und TMZ-Behandlungsprotokoll.

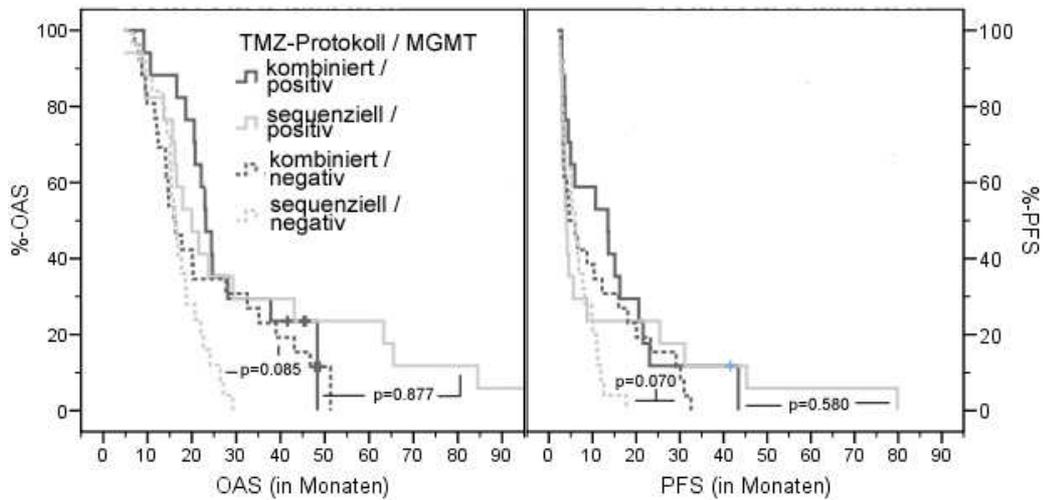


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie und gesamte Überleben bei Kombination von MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll. Obwohl es keinen statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der MGMT-Status-Schicht und der entsprechenden kombinierten oder sequenziellen TMZ-Therapie gibt, beträgt das mediane PFS bei kombiniert behandelten MGMT positiven Tumoren mit 13,5m mehr als doppelt so lange als in den anderen Kombinationen. Für MGMT negative Tumore bessert sich die Prognose für das progressionsfreie Überleben im Gegensatz zum Gesamtüberleben nicht durch eine intensivere und frühe TMZ-Therapie.

### 3.2.4 Kombination von Resektionsausmaß, MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll

In der Subgruppe der MGMT positiven Tumore war das Resektionsausmaß signifikant unterschiedlich ( $p=0,006$ ) auf das TMZ-Therapieprotokoll aufgeteilt. Hier standen 4 Komplettresektionen im sequenziellen Therapieprotokoll 12 Komplettresektionen der kombinierten Therapiegruppe gegenüber. Ein umgekehrtes Verhältnis ergab sich bei den Teilresektionen. Hier standen 13 Teilresektionen in der sequenziellen Behandlungsgruppe 5 Komplettresektionen in der kombinierten Behandlungsgruppe gegenüber (Vgl. Tab. 8 und Abb. 8).

	Resektionsausmaß		p-Wert*
	Komplett- resektion	Teil- resektion	
<b>MGMT positiv</b>			
TMZ sequenziell	4	13	0.006
TMZ kombiniert	12	5	
<b>MGMT negativ</b>			
TMZ sequenziell	12	13	0.895
TMZ kombiniert	12	14	

Tab. 14: Dreifachkombination von Prognosefaktoren. Aufdeckung einer ungleichen Verteilung ( $p=0.006$ )\* des Resektionsausmaßes auf die TMZ-Therapieprotokolle bei MGMT positiven Tumoren aufgrund der intensiveren Anwendung der 5-ALA-Technologie. \* Chi-Quadrat-Test.

Dagegen verteilte sich das Resektionsausmaß in der Subgruppe der MGMT negativen Tumoren gleichmäßig auf die TMZ-Behandlungsgruppe ( $p=0,895$ ).

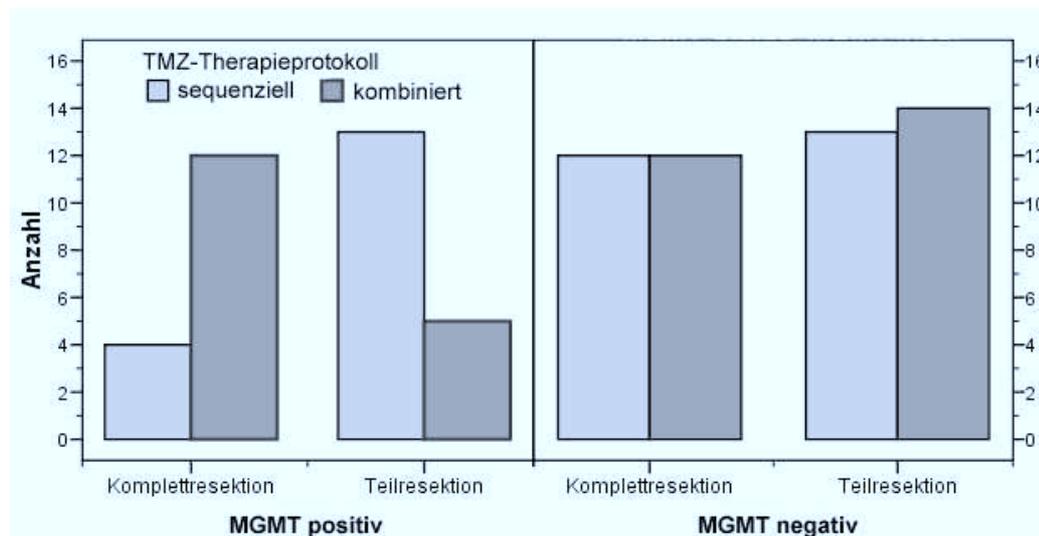


Abb. 13: Balkendiagramm zur Darstellung der Faktorenverteilung bei Dreifachkombination. Das Balkendiagramm veranschaulicht visuell die ungleiche Verteilung des Resektionsausmaßes und des TMZ-Therapieprotokolls bei MGMT positiven Tumoren im Vergleich zu MGMT negativen Tumoren.

### 3.2.5 Multivariates Cox-Regressionsmodell

Nach der oben dargestellten univariaten bzw. bivariaten Faktorenanalyse wurde im folgenden mit Hilfe der multivariaten Cox-Regression der gleichzeitige Effekt der Faktoren

- Resektionsausmaß,
- MGMT-Status und
- TMZ-Therapieprotokoll

auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben ermittelt:

	OAS			PFS		
	Exp(E)	95% KI	p-Wert	Exp(E)	95% KI	p-Wert
Resektionsausmaß	1,688	1,05 - 2,70	0,029	1,992	1,25 - 3,18	0,004
MGMT-Status	2,050	1,26 - 3,34	0,004	1,511	0,95 - 2,41	0,085
TMZ-Protokoll	0,852	0,53 - 1,38	0,513	0,886	0,56 - 1,41	0,610

Tab. 15: Multivariates Cox-Regressionsmodell zur Bestimmung des gleichzeitigen Effektes von Resektionsausmaß, MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich das Resektionsausmaß ( $p=0.029$ ) und der MGMT-Status ( $p=0.004$ ) als statistisch signifikant. Für das progressionsfreie Überleben erzielt nur das Resektionsausmaß ( $p=0.004$ ) eine statistische Signifikanz. Das TMZ-Protokoll erlangt sowohl für das Gesamt- ( $p=0.513$ ) als auch progressionsfreie Überleben ( $p=0.610$ ) keine statistische Signifikanz.

Das Resektionsausmaß zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss sowohl auf das Gesamtüberleben ( $p=0,029$ ) als auch auf das progressionsfreie Überleben ( $p=0,004$ ).

Der MGMT-Status ergab nur für das Gesamtüberleben einen signifikanten Einfluss ( $p=0,004$ ), für das progressionsfreie Überleben wurde er nicht signifikant ( $p=0.085$ ).

Das TMZ-Therapieprotokoll verfehlte sowohl für das Gesamtüberleben ( $p=0,513$ ) als auch für das progressionsfreie Überleben ( $p=0,610$ ) die statistische Signifikanz (Vgl. Tab. 15).

## 4 Diskussion

### 4.1 Studiendesign und Methoden

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit beruhen auf einer retrospektiven, unizentrischen Analyse von neu diagnostizierten Glioblastom-Patienten der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die Untersuchung rekrutiert Patienten im Zeitraum vom 01. Januar 2002 bis zum 31. Oktober 2007, die bis zum 30. September 2010 nachbeobachtet wurden. Das kürzeste Beobachtungsintervall beträgt zwei Jahre und elf Monate. Aufgrund des ausgewählten Studiendesigns unterliegen die Interpretation und die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse einigen Einschränkungen:

**Fallzahlen:** Insgesamt konnten über einen Zeitraum von knapp sechs Jahren 85 Patienten identifiziert werden. Die absolute Fallzahl ist entsprechend der geringen Inzidenz von primären Glioblastom-Patienten gering, aber mit den Fallzahlen ähnlicher retrospektiver Studien vergleichbar (Corsa, Parisi et al. 2006; De Sanctis, Mazzarella et al. 2006). Darunter leidet im Rahmen der Fallzahlreduktion die statistische Aussagekraft, falls Patienten zu Prognosesubgruppen zusammengefasst werden.

**Hoch selektives Patientengut:** Aufgrund der erwarteten kurzen Lebenszeit erhält die Mehrheit der Patienten im schlechtem Allgemeinzustand oder hohem Erkrankungsalter keine weitergehende und belastende Therapie (Batchelor, Betensky et al. 2004). Daher favorisiert das retrospektive Studiendesign eine relativ ausgewogene Alters- und KPS-Verteilung, die zu einem Verlust an prognostischer Aussagekraft für beide etablierten Prognosefaktoren führt und die Vergleichbarkeit mit einem weniger selektivem Kollektiv einschränkt.

**Assoziation der Einflussfaktoren:** Ein weiterer potenzieller Störfaktor ist die Assoziation zwischen zwei Prognosefaktoren. (Hess 1999). Mit dem Alter können auch die Komorbiditäten steigen, was sich teilweise in der subjektiven Einschätzung eines geringeren Allgemeinzustandes niederschlägt und zu einem Ausschluss der weiteren Therapie führen könnte (Stummer and Kamp 2009).

**Bonferroni-Korrektur:** Bei multiplen Testen mit mehreren Signifikanztests im gleichen Untersuchungsgut steigt mit jedem weiteren durchgeführten Test die Wahrscheinlichkeit auf ein signifikantes Ergebnis. Deshalb müsste das Signifikanzniveau mit jedem Test nach unten korrigiert werden (Victor, Elsässer et al. 2010). Eine Bonferroni-Korrektur wurde in dieser Studie allerdings nicht vorgenommen.

**Rezidivbewertung:** Das Rezidiv wurde ausschließlich anhand bildmorphologischer Kriterien festgestellt. Im Gegensatz zu den Originalkriterien nach McDonald (Macdonald, Cascino et al. 1990) oder den kürzlich publizierten neuroradiologischen Responsekriterien für maligne Gliome der RANO (Response-Assessment in Neuro-Oncology)-Arbeitsgruppe (Bendszus and Platten 2010) blieben für die Rezidivbewertung eine Verschlechterung des neurologischen Status oder ein erhöhter Steroidbedarf unberücksichtigt. Glukokortikoide können die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke vermindern und den Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteil in einer MRT-Momentaufnahme kleiner als das ursprüngliche Tumorausmaß darstellen (Mineo, Bordron et al. 2007). Zusätzlich unterliegt die Rezidivbewertung dem Problem der sog. Pseudoprogression, die erstmals von Hoffmann und Kollegen 1979 beschrieben wurde (Hoffman, Levin et al. 1979).

**Pseudoprogression:** Unter Pseudoprogression wird eine therapeutisch bedingte bildmorphologische Kontrastmittelaufnahme verstanden, die keinem vitalen Tumor, sondern einer Therapie induzierten Nekrose entspricht und im herkömmlichen MRT teilweise nur schwer vom Rezidivtumor zu unterscheiden ist (Kumar, Leeds et al. 2000; Chamberlain, Glantz et al. 2007; Brandes, Franceschi et al. 2008). Die Strahlentherapie kann zu einer Zerstörung der Blut-/Hirnschranke führen und damit die Durchlässigkeit für das Kontrastmittel erhöhen. Inwieweit die adjuvante Chemotherapie mit TMZ eine Pseudoprogression verursachen kann, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion (Brandes, Franceschi et al. 2008). Eine echte Unterscheidung zum tumorbedingten Rezidiv allein anhand bildmorphologische Kriterien ist schwierig und kann nur durch ergänzende Untersuchungen wie MRT-Spektroskopie

(Weybright, Sundgren et al. 2005; Zeng, Li et al. 2007; Smith, Carlos et al. 2009), Diffusions- / Perfusions-MRT (Essig, Giesel et al. 2007), FET-PET Untersuchung (Hustinx, Pourdehnad et al. 2005; Langen, Floeth et al. 2007; Xiangsong and Weian 2007) oder als Re-Biopsie getroffen werden (Chamberlain and Chalmers 2007). Ursprünglich wurde im eigenen Patientenkollektiv im Zeitraum von 2002 bis 2005 jede bildmorphologische Kontrastmittelaufnahme als Rezidiv gewertet. Später wurden die Patienten in begründeten Verdachtsfällen einer ergänzenden Diagnostik zugeführt, um den Rezidivverdacht zu erhärten oder zu verwerfen. Deshalb ist die Vergleichbarkeit des progressionsfreien Überlebens sowohl innerhalb der eigenen Arbeit als auch im Vergleich zu anderen Arbeiten eingeschränkt.

## **4.2 Patientengut, Einflussfaktoren und Überlebensanalyse**

### **4.2.1 Altersverteilung und prä-operativer KPS**

Das Erkrankungsalter und der prä-operative klinische Allgemeinzustand haben sich bei der Erstdiagnose eines Glioblastoms in vielen Studien als wichtige biologische und klinische Prognoseparameter herausgestellt, wobei ältere Patienten und Patienten in einem klinisch schlechten Allgemeinzustand eine deutlich ungünstigere Prognose aufweisen (Curran, Scott et al. 1993; Lacroix, Abi-Said et al. 2001; Lamborn, Chang et al. 2004; Filippini, Falcone et al. 2008).

In der eigenen Studie war der Patienteneinschluss weder an ein bestimmtes Erkrankungsalter noch an einen bestimmten prä-operativen Allgemeinzustand, sondern an die Applikation von mindestens zwei intermittierenden Zyklen TMZ nach Abschluss der (kombinierten) Strahlentherapie gebunden, was eine minimale Therapiedauer von ca. fünf Monaten voraussetzt.

Das mediane Erkrankungsalter für das gesamte Patientenkollektiv betrug 59 Jahre und der mediane KPS lag bei 80. Beides ist vergleichbar mit den Ergebnissen bisheriger Veröffentlichungen (Wrensch, Minn et al. 2002; Wiestler and Reifenberger 2003; Corsa, Parisi et al. 2006; De Sanctis, Mazzeola et al. 2006). 14% der Patienten wiesen bei Erstdiagnose einen schlechten Allgemeinzustand

(prä-operativer KPS < 70) auf und wurden post-operativ aufgrund der zytoreduktiven Operation, die zu einer Hirndruckentlastung mit einer post-operativen Wiederherstellung neurologischer Funktion geführt haben könnte, einer Strahlen- und Chemotherapie zugeführt werden (Rampling, James et al. 2004).

#### **4.2.2 Resektionsausmaß**

Über die Rolle der zytoreduktiven Operation wurde lange kontrovers diskutiert, auch wenn der Einfluss der Operationsradikalität auf das gesamte und progressionsfreie Überleben in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde (Devaux, O'Fallon et al. 1993; Hess 1999; Lacroix, Abi-Said et al. 2001; Stummer, Pichlmeier et al. 2006). Entsprechend ist die Studienlage in der Literatur sehr uneinheitlich und erschweren einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen Serien sowie deren Interpretation aus mehreren Gründen:

Ein Teil der Publikationen untersucht den Einfluss der Resektion auf das Überleben in malignen Gliomen und analysieren entsprechend anaplastische (Oligo-) Astrozytome WHO-Grad III und primäre bzw. sekundäre GBM WHO-Grad IV gemeinsam (z.B. bei Kowalczyk 1997 (Kowalczyk, Macdonald et al. 1997), Kiwit 1996 (Kiwit, Floeth et al. 1996) oder Nitta 1995 (Nitta and Sato 1995)), obwohl die Tumorphistologie bzw. der WHO-Grad selbst ein bedeutender unabhängiger prognostischer Faktor ist und eine entsprechende Stratifizierung in WHO-Grad III und IV-Tumore eine getrennte Überlebensanalyse erfordert (Curran, Scott et al. 1993).

Der Vergleich der Operationsradikalität und die Auswirkungen auf das Überleben wird zusätzlich erschwert durch die unterschiedliche Einteilung des Resektionsausmaß entweder in prozentuale (Tumorreduktion in %) oder absolute (Tumorreduktion in ml) Resttumorvolumen. Überwiegend erfolgt dabei die Zuordnung zu Komplettresektion (Tumorreduktion um 100% auf einen Resttumor 0ml), Teilresektion (Tumorreduktion < 100% mit Resttumor > 0ml) oder Biopsie (Tumorreduktion = 0%) (Vgl. die Übersichtsarbeit von Ryken 2008 (Ryken, Frankel et al. 2008)) In manchen Serien werden die

Teilresektionen weiter in Subtotalresektion (90% < Tumorreduktion < 100%) (z.B. Lacroix 2001 (Lacroix, Abi-Said et al. 2001) oder Nitta 1995 (Nitta and Sato 1995)) bzw. „nahezu vollständige Resektion“ (0ml < Tumorrestvolumen < 5ml) unterschieden (Felsberg, Rapp et al. 2009). Wieder in anderen Serien werden Komplet- und Teilresektion zur Resektion zusammengefasst und der Biopsie gegenübergestellt (Devaux, O'Fallon et al. 1993). Erschwerend erfolgt die Bewertung der operativen Zytoreduktion zum Teil anhand der intra-operativen Einschätzung durch die behandelnden Neurochirurgen unabhängig vom post-operativen MRT-Befund (Cairncross, Pexman et al. 1985; Albert, Forsting et al. 1994).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Resektionsausmaß mittels einer innerhalb von 72 Stunden stattfindenden post-operativen MRT-Bildgebung bestimmt. Im eigenen Kollektiv konnten 40 Patienten (47%) vollständig und 45 Patienten (53%) teilreseziert werden. In älteren Publikationen mit chirurgischen Serien und post-operativer Bildgebung betrug der Anteil der vollständig resezierten Patienten ungefähr 20% (Vecht, Avezaat et al. 1990; Simpson, Horton et al. 1993; Albert, Forsting et al. 1994).

Die Verteilung des Resektionsausmaß war nicht mit dem MGMT-Status ( $p=1.000$ ), aber tendenziell mit der TMZ-Therapiegruppe ( $p=0.102$ ) assoziiert. Auch wenn diese Assoziation statistisch nicht signifikant ist, so ist die Tendenz zur vollständigeren Resektion in der kombinierten TMZ-Behandlungsgruppe auffällig:

In 2005, ungefähr zur gleichen Zeit mit der Veröffentlichung und Umsetzung der EORTC/NCIC-Studie, begann die breite Nutzung der fluoreszenzgestützten Resektion von Glioblastom-Patienten in der Neurochirurgischen Klinik der HHU. Der prozentuale Anteil der vollständig resezierten Patienten nahm zwischen 2002 und 2007 von 38% in der sequenziellen TMZ-Behandlungsgruppe auf 55% in der kombinierten TMZ-Behandlungsgruppe analog den Erfahrungen der 5-ALA-Studie zu. Dort betrug der Anteil der Kompletresektionen 36% bei der Verwendung von Weißlicht und 65% bei der Verwendung der 5-ALA-Technologie (Stummer, Pichlmeier et al. 2006). Die

progressionsfreie Überlebensrate nach sechs Monaten (6-PFS) betrug im ALA-Arm 41% (KI 32.8-49.2) und im Kontrollarm mit Weißlicht 21.1% (KI 14.0-28.2). Alle Patienten erhielten im Anschluss an die Operation eine Standardstrahlentherapie und keine Chemotherapie bis zum Auftreten einer radiologischen Progression. Damit geht die Erhöhung der 6-PFS-Rate im 5-ALA-Arm überwiegend auf den erhöhten Anteil an vollständig resezierten Patienten zurück. In einem nächsten Schritt re-analysierten Stummer und Kollegen (Stummer, Reulen et al. 2008) das Datenmaterial der 5-ALA-Studie. Sie lösten die ursprünglichen Operationsarme (Weißlicht vs. 5-ALA) auf und ordneten die Patienten in zwei Gruppen, Komplettresektion vs. Teilresektion ein. Trotz der neuen Zuordnung waren die vordefinierten Einflussfaktoren im wesentlichen bis auf das Alter gleichmäßig zwischen beiden Gruppen verteilt (Stummer, Reulen et al. 2008). Für vollständig resezierte Patienten betrug das mediane OAS 16.7m und für inkomplett resezierte Patienten 11.8m ( $p < 0.0001$ ). Anschließend fassten die Autoren eine Auswahl der Einflussfaktoren (Resektionsausmaß, KPS, Alter und Lokalisation in Bezug zu eloquenten Hirnarealen) zu prognostisch günstigen und ungünstigen Prognosefaktorengruppen zusammen. In Abhängigkeit der betrachteten Kombination variierte das mediane Überleben von 6.8m in der ungünstigsten (Teilresektion, KPS zwischen 70 und 80, Alter  $> 60$  Jahren und eloquente Lokalisation) bis zu 20.5m in der günstigsten Faktorenkombination (Komplettresektion, KPS 90 und 100, Alter  $< 60$  Jahre und nicht-eloquente Lokalisation).

Die Gründe dafür, dass eine möglichst vollständige Resektion die Überlebenszeit von Glioblastom-Patienten verlängern kann, obwohl trotz bildmorphologisch makroskopisch vollständiger Resektion ein Randsaum mit malignen Tumorzellen im Hirnparenchym verbleibt, sind vielfältig. Es ist bekannt, dass der im MRT durch Kontrastmittelanreicherung nachgewiesene Tumoranteil zur Hypoxie tendiert, die Glykolyse steigert, zur Nekrose neigt, die Angiogenese induziert und möglicherweise die invasive Motilität der Gliomzellen fördert (Brat and Mapstone 2003; Preusser, Haberler et al. 2006; Jensen 2009; Oliver, Olivier et al. 2009). Vermutlich werden diese Prozesse

durch den post-operativen Tumorrest, gemessen am verbleibenden Kontrastmittel aufnehmenden Tumor, beschleunigt und damit die Therapieresistenz in den nachfolgenden Therapiestufen unterstützt (Giese, Bjerkvig et al. 2003). Zusätzlich entfernt die maximale Zytoreduktion einen signifikanten Tumoranteil innerhalb kürzester Zeit und optimiert das adjuvante Angriffsziel für die nachfolgende Strahlen- und/oder Chemotherapie (McCarter and Fong 2001).

In der eigenen Arbeit lag das mediane OAS ( $p=0.031$ ) bzw. das mediane PFS ( $p=0.001$ ) für Kompletresektionen statistisch signifikant höher mit 21.5m bzw. 11.0m als bei Teilresektionen mit 16.1m bzw. 3.9m. Die prozentuale Gesamtüberlebensraten mit 93% und 42% nach 12m bzw. 24m für Kompletresektionen und 73% bzw. 22% nach 12m bzw. 24m bei Teilresektionen lagen zum Teil erheblich über den in der Literatur publizierten Ergebnissen, was überwiegend auf das hoch selektive Patientengut zurückzuführen sein dürfte (Vgl. Tab. 16).

Studie	Resektionsausmaß	OAS (m)	OAS-12/24m (%)	PFS (m)	6m-PFS (%)	Bemerkung
LaCroix 2001 (Lacroix, Abi-Said et al. 2001)	R > 98%: 47% R < 98%: 53%	13,0 8,8	64/29	n.a.		Retrospektive Analyse mit 416 Patienten, $p<0,001$ für OAS
Stummer 2006 (Stummer, Pichlmeier et al. 2006)	5-ALA: KR 65% WL: KR 36%	n.a.		5,1 3,6	41 21	Phase-III-Studie, $p=0.008$ für PFS 5-ALA vs. WL
Stummer 2008 (Stummer, Reulen et al. 2008)	KR 50% TR 50%	16,7 11,8	(24*) (5*)	n.a.		Re-Stratifizierung der Phase-III-Studie aus 2006, $p<0.001$ nach Resektionsausmaß unabhängig von WL oder 5-ALA
Ammirati 1987 (Ammirati, Vick et al. 1987)	KR 61% TR 39%	12,8 6,1		n.a.		68% GBM-IV, 32% AA-III

Albert 1994 (Albert, Forsting et al. 1994)	30% KR 70% TR	16 9	n.a.	n.a.	95% GBM, 5% AAIII, Bestimmung post-op Resektionsausmaß mit Bildgebung genauer als mit Einschätzung des Operators	
Stupp 2009 (Stupp, Hegi et al. 2009)	KR: 47% [RT] [RT/TMZ+TMZ] TR: 53% [RT] [RT/TMZ+TMZ]	14,2 18,8	15 38	n.a.	5-Jahresanalyse der EORTC/NCIC-Studie aus 2005	
Vuorinen 2003 (Vuorinen, Hinkka et al. 2003)	R: 57% Bp: 43%	5,7 2,8	n.a.	n.a.	Prospektiv: 19 GBM-IV und 4 AA-III, Biopsie vs. Resektion in älteren Patienten > 65 Jahre	
Keles 1999 (Keles, Anderson et al. 1999)	KR: 25% TR: 75%	21.7 n.a.	n.a.	12.3 n.a.	n.a.	Retrospektiv: Vergleich von Resttumorvolumen in ml-Intervallen und Resektionsausmaß in %-Intervallen.
Nitta 1995 (Nitta and Sato 1995)	KR: 26% TR: 74%	20 11.5	n.a.	n.a.	Retrospektiv. 68 GBM- IV und 32 AA-III.	
Eigene Arbeit	KR: 47% TR: 53%	21,5 16,1	93/42 73/22	11,0 3,9	65 31	Deutlicher Überlebensgewinn durch Komplettresektion gegenüber Teilresektion

Tab. 16: Auswahl von Studien zur Bedeutung des Resektionsausmaßes. Eigene Zusammenstellung in Anlehnung an Ryken (Ryken, Frankel et al. 2008). \* Wert aus zugrundeliegender Kaplan-Meier-Kurve für das %-OAS nach 24m geschätzt. R: Resektion, Bp: Biopsie, KR: Komplettresektion, TR: Teilresektion, WL: Weisslicht.

### 4.2.3 MGMT-Hypermethylierungsstatus

Die epigenetische Hypermethylierung der MGMT-Promoterregion (positiver MGMT-Status) bewirkt eine verminderte Expression des MGMT-Gens, führt zu einem Verlust der MGMT-Aktivität im Tumorgewebe und kann die Wirkung von TMZ steigern (Esteller, Garcia-Foncillas et al. 2000; Hegi, Diserens et al. 2005). In der Literatur besteht in verschiedenen Serien eine Schwankungsbreite der Frequenz von MGMT positiven Tumoren zwischen 19% bis zu 68% (Vgl. Tab. 17), die bei Langzeitüberlebenden (> 3 Jahre) sogar auf bis 78% steigt (Krex, Klink et al. 2007; Martinez, Schackert et al. 2007). Mit wenigen Ausnahmen besteht ein überwiegend positiver prädiktiver Zusammenhang zwischen MGMT-Status und dem Ansprechen auf TMZ bzw. alkylierender Chemotherapeutika (Rivera, Pelloski et al.; Blanc, Wager et al. 2004; Criniere, Kaloshi et al. 2007; Weller, Felsberg et al. 2009) (Vgl. Tabelle 17). Ob der MGMT-Status einen prognostischen, behandlungsunabhängigen Einfluss entfaltet, wird gegenwärtig diskutiert (Tabatabai, Stupp et al. 2010; Weller, Wick et al. 2010).

Untersuchungs-Population	Frequenz MGMT-positiver Tumore	Klinische Bedeutung der MGMT-Hypermethylierung
Esteller 2000 (Esteller, Garcia-Foncillas et al. 2000)	41% (12/29)	Verlängertes OAS bei Strahlentherapie und alkylierende Chemotherapie
Blanc 2004 (Blanc, Wager et al. 2004)	68% (30/44)	Kein Zusammenhang zwischen MGMT-Methylierung und verlängertem OAS
Hegi 2005 (Hegi, Diserens et al. 2005)	45% (92/206)	Verlängertes PFS und OAS bei konkomitanter und intermittierender Strahlen-/TMZ-Therapie
Herrlinger 2006 (Herrlinger, Rieger et al. 2006)	42% (8/19)	Verlängertes PFS und OAS bei Strahlentherapie und intermittierende TMZ-Therapie plus Lomustine
Criniere 2007 (Criniere, Kaloshi et al. 2007)	58% (127/219)	Verlängertes PFS bei Strahlentherapie plus Nitroseurea-basierte Chemo-therapie
Brandes 2008 (Brandes, Franceschi et al. 2008)	35% (36/107)	Verlängertes OAS bei konkomitanter und intermittierender Strahlen-/TMZ-Therapie. Assoziation von Pseudoprogression und MGMT-Status
Weller 2009 (Weller, Felsberg et al. 2009)	45% (111/248)	Verlängertes PFS und OAS bei konkomittierende und intermittierende Strahlen-/TMZ-Therapie. Prospektive Sammlung

Dunn 2009 (Dunn, Baborie et al. 2009)	53% (58/109)	Verlängertes PFS und OAS bei konkomittierende und intermittierende Strahlen-/TMZ-Therapie.
Rivera 2009 (Rivera and Pelloski)	24% (54/225)	Verlängertes PFS und OAS bei alleiniger Strahlentherapie.
Clarke 2009 (Clarke, Iwamoto et al. 2009)	19% (9/49)	Kein Zusammenhang zwischen MGMT-Methylierung und verlängertem PFS
Park 2009 (Park, Park et al. 2009)	54% (26/48)	Kein Zusammenhang zwischen MGMT-Methylierung und OAS bei ACNU, Cisplatin und strahlentherapierten Patienten
Eigene Arbeit	40% (34/85)	Verlängertes OAS bei Strahlentherapie und TMZ-Therapie

Tab. 17: Ausgewählte Publikationen zur Frequenz der MGMT-Hypermethylierung von Glioblastoma multiforme (in Anlehnung an (Weller, Stupp et al. 2010)). Insgesamt ergibt sich bei Kummulation der Serien eine Frequenz MGMT positiver Tumore von ca. 43% (597 von 1.388 Patienten).

Hegi und Mitarbeiter (Hegi, Diserens et al. 2005) fanden in der Subanalyse zur EORTC/NCIC-Studie 114 (55%) MGMT negative sowie 92 (45%) MGMT positive Tumore und beschrieben ein medianes Gesamtüberleben von 12.2m respektive 18.2m ( $p < 0.001$ ). Das 2-Jahres-Überleben stieg im kombinierten Strahlenchemotherapiearm von 14% für MGMT exprimierende auf 46% für MGMT defiziente Tumore.

Brandes und Mitarbeiter (Brandes, Franceschi et al. 2008) untersuchten die MGMT abhängige Pseudoprogression und entdeckten im Tumorgewebe von 208 Patienten, die nach dem EORTC/NCIC-Protokoll behandelt wurde, 67 Patienten (65%) mit unmethylierter und 36 Patienten (35%) mit methylierter MGMT-Promotor-Region. Das gesamte Kollektiv erzielte ein medianes OAS von 20.7m, verteilt auf 16.8m für MGMT negative und 43.6m für MGMT positive Tumore. In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist das lange mediane OAS MGMT defizienter Patienten, das in der tendenziell jüngeren Patientenpopulation (medianes Erkrankungsalter 53 Jahre, Spanne von 20 – 73 Jahre), im relativ hohen Anteil der zensierten Patienten (19 von 36 Patienten) und in einer ungleichen Verteilung komplett reserzierter Patienten zugunsten MGMT positiver Tumore begründet sein könnte.

Eine Arbeitsgruppe um Criniere (Criniere, Kaloshi et al. 2007) untersuchten retrospektiv ein heterogen behandeltes Kollektiv mit 219

Patienten, die an einem primären GBM-IV erkrankten. Die Therapie umfasste Operation, Strahlentherapie sowie alkylierende Chemotherapie in verschiedenen Ausprägungen oder die bestmögliche Unterstützung ohne tumorspezifische Behandlung. Sie detektierten ein Überwiegen der MGMT defizienten Patienten mit einem Anteil von 58%. In dieser Publikation konnten die Autoren für die gesamte Untersuchungspopulation keinen Zusammenhang zwischen MGMT-Status und Überleben feststellen, jedoch einen Zusammenhang in der Subgruppe der strahlentherapierten und mit alkylierenden Chemotherapie behandelten Patienten finden.

Ebenfalls ein Überwiegen MGMT positiver Patienten fand eine Arbeitsgruppe um Blanc und Kollegen (Blanc, Wager et al. 2004). Sie berichteten über ein Verhältnis von 14 (32%) MGMT negativen zu 30 (68%) MGMT positiven Tumore. Weiter stellten sie für die adjuvante Chemotherapie mit Fomustine oder Carmustin keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen MGMT-Hypermethylierungsstatus und Gesamtüberleben fest.

Rivera et. al. (Rivera and Pelloski) hingegen fanden in einem Kollektiv mit 225 Patienten, die Strahlentherapie als Erstlinientherapie bis zum erstem Rezidiv erhielten, dass die MGMT-Promotor-Methylierung auch für diese Fälle einen günstigen Einfluss besitzt. Sie schließen daraus, dass der MGMT-Status ein Surrogatmarker für das generelle Therapieansprechen sei.

Herrlinger und Kollegen (Herrlinger, Rieger et al. 2006) fanden in einer Phase II Studie mit 31 Patienten 42% MGMT positive Tumore und einen positiven Zusammenhang zwischen MGMT-Status und Überlebensprognose. Das mediane OAS bzw. PFS für das Gesamtkollektiv betrug 22,6m bzw. 9,0m. Aufgrund einer Überlebensrate von 75% nach zwei Jahren konnte kein medianes OAS, wohl aber ein medianes PFS von 19 Monaten für die Subpopulation der MGMT positiven Tumore berechnet werden. Für MGMT negative Tumore betrug das mediane OAS 12,5 Monate und mediane PFS lag 6 Monaten. Mit Ausnahme der zusätzlichen Lomustin-Gabe am jeweils ersten Tag der adjuvanten Therapiezyklen mit TMZ entspricht das

Kollektiv dem sequenziellen TMZ-Therapiearm der eigenen Arbeit. Allerdings wird ein prognostisch günstigeres Patientengut (medianes Alter 51 Jahre, medianer KPS 90) beschrieben.

In der eigenen Patientenpopulation konnten 51 (60%) MGMT negative und 34 (40%) MGMT positive Tumore detektiert werden. Der MGMT-Status trennte für das Gesamtüberleben ( $p=0.008$ ) deutlich zwischen MGMT negativen (medianes OAS 16.2m) und MGMT positiven Patienten (22.1m) auf. Das prozentuale Überleben nach 24 Monaten stieg von 26% auf 41%. Die Frequenz MGMT positiver Tumore bei Langzeitüberlebenden (>3 Jahre) liegt mit 63% unter der oben erwähnten Frequenz von bis zu 78%, aber deutlich über 43% aus einem unselektionierten Patientengut (Vgl. Anmerkung zur Tab. 17). Dennoch kann ein Langzeitüberleben auch bei MGMT negativen Tumoren beobachtet werden, was als Hinweis auf einen zusätzlichen Einfluss der Operationsradikalität (Vgl. Kap. 4.2.5.1) oder bislang unbekannter Faktoren gewertet werden kann (Krex, Klink et al. 2007; Weller, Stupp et al. 2010).

Weniger deutlich, aber auffällig war der MGMT Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ( $p=0.103$ ). Initial verlaufen beide Kaplan-Meier-Kurven für MGMT positive respektive negative Tumore parallel. Erst nach fünf bis sechs Monaten bzw. einer kumulierten Rezidivrate von ca. 50% trennen sich beide Kurven auf und weisen auf ein längeres progressionsfreies Intervall für MGMT positive Tumore hin (Vgl. Abb. 11). Damit scheint die Hälfte der Tumore zunächst unabhängig vom MGMT-Status frühzeitig zu rezidivieren, was als Hinweis auf weitere Chemotherapieresistenzen (Sarkaria, Kitange et al. 2008) gewertet oder durch Wirkungslatenz bis zur vollen Chemotherapiewirkung (Criniere, Kaloshi et al. 2007) interpretiert werden kann. Auch die Rolle der Pseudoprogression, insbesondere zu finden bei MGMT positiven Tumoren, könnte hier als Ursache in Betracht kommen (Brandes, Franceschi et al. 2008).

#### **4.2.4 TMZ-Therapieprotokoll**

Mit der Veröffentlichung der internationalen EORTC/NCIC-Studie (Stupp, Mason et al. 2005) in 2005 wurde eine über Jahrzehnte geführte Diskussion über den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie beendet und seitdem ein neuer Therapiestandard für Glioblastom-Patienten in der Erstlinientherapie etabliert. Die wesentlichen Studienergebnisse zeigen die statistisch signifikante Steigerung des medianen OAS bzw. PFS von 12.1m respektive 5.0m für den Strahlentherapiearm auf 14.6m respektive 6.9m für den konkomitanten TMZ-Therapiearm. Ferner beträgt das prozentuale Gesamtüberleben nach 24 Monaten 10,4% im Strahlentherapiearm und 26,5% im konkomitanten TMZ-Therapiearm. Das deutlich längere mediane OAS im eigenen Kollektiv mit 16.6m im sequenziellen TMZ-Therapieprotokoll sowie mit 20.6m im kombinierten TMZ-Therapieprotokoll und eine Steigerung der 2-Jahres-Überlebensrate von 24% auf 40% könnte im Vergleich zur EORTC/NCIC-Studie auf mehreren Ursachen beruhen:

- Im eigenen Patientengut sind ausschließlich Patienten eingeschlossen, die sich einer Resektion unterzogen haben. Biopsierte Patienten wurden nicht berücksichtigt.
- Das tendenzielle Überwiegen der Komplettresektionen im eigenen kombinierten Behandlungsarm lag in der vermehrten fluoreszenzgestützten Resektion.
- Die eigene Studie berechnet die Gesamtüberlebensdauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod bzw. letzten Kontakt anstatt vom Beginn der Strahlentherapie bis zum Tod bzw. letzten Kontakt.
- In beiden TMZ-Therapiearmen wurden im Median jeweils 7 Zyklen TMZ verabreicht, verglichen mit im Median 3 Zyklen TMZ in der EORTC/NCIC-Studie.
- Das retrospektive Studiendesign begünstigt die Auswahl eines prognostisch günstigeren Patientenkollektives. Das spiegelt sich in der Ausgewogenheit der Alters- und KPS-Verteilung beider TMZ-Therapieprotokolle wider.

- In der Subpopulation der Komplettresektionen kam es zu einer zusätzlichen Verzerrung MGMT positiver Tumore zwischen beiden TMZ-Therapiegruppen (Vgl. Abb. 13). Der prozentuale Anteil der MGMT positiven Komplettresektionen beträgt 23% in der sequenziellen TMZ-Therapiegruppe und 70% in der kombinierten TMZ-Therapiegruppe, womit in dieser Subgruppe der vollständig resezierten, MGMT positiven Tumore und intensiv chemotherapierten Patienten deutlich günstigere Voraussetzungen für die Überlebensprognose resultieren (Vgl. Kap. 3.3.2.4, Kap. 4.2.5 und (Felsberg, Rapp et al. 2009)). Hervorgehoben werden muss, dass solche Verzerrungseffekte in der EORTC/NCIC-Studie 2005 nicht berücksichtigt wurden.

Insbesondere aufgrund dieser Verteilungsverzerrung der MGMT positiven Tumore kann letztlich wegen zu geringer Fallzahlen in den einzelnen Subpopulationen nicht geklärt werden, ob das eigene Ergebnis, das einen statistisch nicht signifikanten viermonatigen Überlebensvorteil zugunsten des intensiveren TMZ-Protokolls aufzeigt, auf einer frühzeitigen bzw. intensiveren Gabe von TMZ, auf einem Resektionseffekt oder einem sonstigen, bislang unbekanntem Faktor beruht.

Allerdings stehen die vorgelegten Resultate im Einklang mit zwei Publikationen, die neben der alleinigen Strahlentherapie die konkomitante plus intermittierende Therapie gegenüber der adjuvanten TMZ-Therapie vergleichen und ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der frühen und intensiveren TMZ-Kombinationstherapie beobachten (Vgl. Tab. 18):

De Sanctis und Kollegen (De Sanctis, Mazzeola et al. 2006) verglichen 2006 zwei Patientenkollektive miteinander, die entweder nach der ersten Operation (Biopsie, Voll- oder Teilresektionen) Strahlentherapie und sequenzielles TMZ (Trial A, n=21) oder kombinierte Strahlen-/TMZ-Therapie und adjuvantes TMZ (Trial B, n=43) erhielten. Der MGMT-Status wurde nicht erhoben. Ziel der Untersuchung war es herauszufinden, ob die begleitende Zugabe von TMZ zur Strahlentherapie das Überleben gegenüber der Therapie mit

Strahlentherapie und adjuvanter TMZ-Therapie verbessern kann. Diese beiden Patientenkollektive wurden dann gemeinsam mit einem historischen Patientenkollektiv verglichen, welches nur Strahlentherapie (Trial C, n=29) erhielt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18.0m für Trial A und 17.4m für Trial B. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsprotokollen war statistisch nicht signifikant ( $p=0.430$ ). Das mediane Gesamtüberleben für das historische Kollektiv im Trial C betrug 10.0m. Verglichen mit den zusammengefassten Kollektiven A und B war der Überlebensvorteil der Patienten, die mit TMZ behandelt wurden, statistisch signifikant größer ( $p=0.000$ ). Die Überlebensraten nach 12, 18 und 24 Monaten waren für Trial A 71, 47 und 28%, für Trial B 67, 44 und 20% sowie für Trial C 35, 11, und 4%. Im Vergleich zur eigenen Arbeit sind die medianen Überlebenszeiten ähnlich, die prozentualen Überlebensraten unterscheiden sich geringfügig.

Corsa und Kollegen (Corsa, Parisi et al. 2006) berichten 2006 ebenfalls über einen Vergleich dreier Patientenkollektive, deren Behandlungsprotokoll nach der ersten Operation (Biopsie, Teil- oder Vollresektion) in

- Trial A (n=31, davon 20 GBM-IV) Strahlentherapie und adjuvante Temozolomid, in
- Trial B (n=33, davon 23 GBM-IV) konkomitante Strahlen-Temozolomid-Therapie und adjuvantes Temozolomid oder in
- Trial C (n=64, davon 50 GBM-IV) nur Strahlentherapie vorsah.

Auch hier wurde der MGMT-Hypermethylierungsstatus nicht erhoben. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass neben GBM-IV-Tumore auch anaplastische Astrozytome WHO-Grad III eingeschlossen wurden. Aufgrund des überlappenden Kurvenverlaufs in der Kaplan-Meier-Kurve für Trial A+B gaben die Autoren lediglich ein gemeinsames medianes Überleben von 17.5m ( $p=0.87$ ) an. Die beiden Gruppen unterscheiden sich somit kaum und das mediane Überleben ähnelt mit 18.6m dem Patientenkollektiv dieser vorliegenden Arbeit.

Studie	Therapieausrichtung	OAS (m)	OAS-12m/24m (%)	PFS (m)	PFS-6 (%)	Bemerkung
Stupp 2005 (Stupp, Mason et al. 2005)	RT RT/TMZ+TMZ	12,1 14,6	51 / 10 61 / 27	5,0 6,9	36 54	EORTC/NCIC-Studie. Signifikanter Überlebensvorteil im kombinierten Therapiearm
De Sanctis 2006 (De Sanctis, Mazzarella et al. 2006)	RT RT+TMZ RT/TMZ+TMZ	10,0 18,0 17,4	35 / 4 71 / 28 67 / 20	n.a.		Kein statistisch signifikanter Vorteil der Gruppe [RT+TMZ] gegenüber der Gruppe [RT/TMZ+TMZ] (p=0,430 für OAS)
Corsa 2006 (Corsa, Parisi et al. 2006)	RT RT+TMZ RT/TMZ+TMZ	15,0 17,5 17,5	n.a.	n.a.		Datenbasis inkl. AA III. Kein statistisch signifikanter Vorteil der Gruppe [RT+TMZ] gegenüber der Gruppe [RT/TMZ+TMZ] (p=0,87 für OAS)
Eigene Arbeit	RT+TMZ RT/TMZ+TMZ	16,6 20,6	83/24 81/40	5,0 6,5	43 51	Tendenziell bessere Prognose in Gruppe [RT/TMZ+TMZ] aber weder für OAS bzw. PFS statistisch signifikant (p=0,149 für OAS; p=0.159 für PFS)

Tab. 18: Auswahl von Studien zur Bedeutung des TMZ-Applikationsschemas. Eigene Zusammenstellung.

#### 4.2.5 Resektionsausmaß und MGMT-Hypermethylierungsstatus

Eine von Felsberg und Kollegen (Felsberg, Rapp et al. 2009) publizierte Studie analysiert den prognostischen Einfluss der kombinierten Betrachtung von MGMT-Hypermethylierungsstatus und Resektionsausmaß auf das Überleben. Alle Patienten wurden zytoreduktiv operiert, nachfolgend strahlentherapiert und erhielten anschließend TMZ über mindestens zwei Zyklen. Abweichend zur eigenen Arbeit wurde die Operationsradikalität in „nahezu vollständigen Resektion (< 5ml)“ [nCR] und Teilresektion (> 5ml) eingeteilt. Die Autoren spannten das Patientenkollektiv anhand der Dimensionen MGMT-Status und Resektionsausmaß in vier Subgruppen auf. Sowohl in der eigenen Arbeit

( $p=1.000$ ) als auch in der Studie von Felsberg et. al ( $p=0.900$ , eigene Berechnung) sind die Kombinationen aus MGMT-Status und Resektionsausmaß nicht assoziiert. Es werden über ähnliche Überlebensraten wie in der eigenen Arbeit berichtet (Vgl. Tab. 19). Durch möglichst makroskopisch vollständige Entfernung des Tumor kann sowohl in der Arbeit von Felsberg und Kollegen das Gesamtüberleben für MGMT negative Glioblastome von 13,5m auf 16,9m und in der eigenen Arbeit von 15,2m auf 17,7m statistisch signifikant gesteigert werden ( $p=0.023$ ). Kritisch anzumerken ist, dass sich das Patientenkollektiv zum Teil überlappt, da diese Publikation aus der gleichen Arbeitsgruppe stammt.

<b>Medianes Gesamtüberleben</b>	<b>Felsberg (2009) (OAS)</b>	<b>Eigene Arbeit (OAS/PFS)</b>
Anzahl	67	90
MGMT positiv / Komplettresektion	22,7m	23,0 / 13,6
MGMT positiv / Teilresektion	16,6m	17,9 / 3,7
MGMT negativ / Komplettresektion	16,9m	17,7 / 10,5
MGMT negativ / Teilresektion	13,5m	15,2 / 3,9

Tab. 19: Vergleich von Überlebensraten bei Kombination von MGMT-Status und Resektionsausmaß.

Vergleicht man das progressionsfreie Intervall von Patienten mit teilresezierten Tumoren mit dem progressionsfreien Intervall von Patienten mit komplett resezierten Tumoren, so ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Zugewinn an progressionsfreier Zeit von 9,9m (13,6m - 3,7m) für MGMT positive ( $p=0.045$ ) und 6,6m (10,5m - 3,9m) für MGMT negative Patienten ( $p=0,008$ ) (Vgl. Tab. 11 und Abb. 12). Unter Berücksichtigung der Cox-Regression (Vgl. Tab. 15), in der der MGMT-Status keinen signifikanten Einfluss auf das mediane PFS hat, kann für das eigene Patientenkollektiv postuliert werden, dass ein Zugewinn an progressionsfreier Überlebenszeit zunächst auf einer möglichst vollständigen Operation und weniger auf einem positiven MGMT-Status beruht. Diesem kommt dann wieder auf die

Gesamtlebenszeit bezogen eine wichtige Bedeutung zu. Unterstützt wird diese Vermutung zusätzlich durch die Frequenz MGMT positiver Tumore, die ein progressionsfreies Intervall von mehr als sechs Monate aufweisen. Sie liegt mit ca. 38% (15 von 40) fast identisch mit der Frequenz MGMT positiver Tumore im Gesamtkollektiv (40%) und steigt, im Gegensatz zum Überleben von Langzeitüberlebenden (> 3 Jahre), deren Frequenz MGMT positiver Tumore 63% beträgt, nicht an. Langzeitüberleben kommt im eigenen Kollektiv bei zehn MGMT positiven, aber auch bei sechs MGMT negativen Tumoren vor. Es ist dann aber in fünf Fällen mit Komplettresektionen und nur in einem Fall mit einer Teilresektion kombiniert.

Zusammengefasst findet sich eine bevorzugte Prognose von Patienten mit möglichst vollständiger Tumorresektion und positiven MGMT-Status (Felsberg, Rapp et al. 2009; Stupp, Hegi et al. 2009).

#### **4.2.6 MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll**

Vergleicht man in der EORTC/NCIC-Studie (Stupp, Mason et al. 2005) Patienten im kombinierten Strahlenchemotherapiearm, deren MGMT-Promotor-Region nicht methyliert war mit Patienten aus dem Strahlentherapiearm, deren MGMT-Promotor-Region methyliert war, so ergibt sich nicht für das progressionsfreie Überleben, wohl aber für das Gesamtüberleben (15,3m) und der 2-Jahres-Überlebensrate (22,7%) einen Überlebenszugewinn für die Patienten mit MGMT defizienten Tumor (Vgl. Tab. 20) (Weller 2005). Bei diesen Patienten wurde nach dem ersten Rezidiv in 60% der Fälle eine TMZ-Therapie als Rezidivtherapie durchgeführt.

Patienten [n]	Studienarm	MGMT-Status	medianes PFS [m]	medianes OAS [m]	%-OAS
54	RT	negativ	4,4	11,8	1,9
60	RT/TMZ+TMZ	negativ	5,3	12,7	13,8
46	RT	positiv	5,9	15,3	22,7
46	RT/TMZ+TMZ	positiv	10,3	21,7	49,0

Tab. 20: Einfluss des MGMT-Status auf den klinischen Verlauf in beidem Armen der EORTC/NCIC-Studie (Weller 2005).

Diese zunächst bis zum Rezidiv ausschließlich strahlentherapierte Patientensubpopulation der EORTC/NCIC-Studie entspricht in diesen Fällen annähernd dem eigenen Patientenkollektiv, das im Anschluss an die Strahlentherapie TMZ erhielt. Hier wurde ein medianes Gesamtüberleben von 20,0m erreicht (Vgl. Tab. 13). Der Überlebenszugewinn von 4,7m im eigenen Kollektiv (20,0m) im Vergleich zum ausschließlich bis zum Rezidiv strahlentherapierten Patientengut der EORTC/NCIC-Studie (15,3m) könnte im Ausschluss biopsierter Patienten oder vom frühzeitigen und progressionsunabhängigen Einsatz von TMZ unmittelbar im Anschluss an die Strahlentherapie liegen.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte in einem selektiven Patientengut mit 85 Patienten der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gezeigt werden,

- dass Glioblastom-Patienten von einer möglichst vollständigen Tumorresektion hinsichtlich der progressionsfreien und gesamten Überlebensprognose profitieren,
- dass ein positiver MGMT-Status sein volles Potenzial erst in der Betrachtung der Gesamtprognose entfaltet und einen geringeren Einfluss auf das progressionsfreie Intervall hat,
- dass Langzeitüberleben (>3 Jahre) am häufigsten in der prognostisch günstigsten Patientensubpopulation der MGMT defizienten und vollständig resezierten Patienten auftritt,
- dass selbst in der prognostisch ungünstigen Prognosegruppe der MGMT exprimierenden und teilresezierten Patienten eine Überlebenszugewinn durch möglichst vollständige Resektion erreicht werden kann und
- dass die kombinierte TMZ-Applikation das Gesamtüberleben und prozentuale Überleben nach 24 Monaten tendenziell ohne statistische Signifikanz steigert, aber aufgrund einer Verteilungsverzerrung letztlich nicht geklärt werden kann, ob dieser Einfluss auf die frühzeitigere und dosisintensivere TMZ-Therapie zurückgeht oder aufgrund der breiten Nutzung der 5-ALA-Technologie mit der Folge von vollständigeren Operationen und/oder zufällig häufigerem positiven MGMT-Status beruht.

## 6 Literaturverzeichnis

Ahsan, H., A. I. Neugut, et al. (1995). "Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA, 1981-1990." Int J Epidemiol **24**(6): 1078-85.

Albert, F. K., M. Forsting, et al. (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**(1): 45-60; discussion 60-1.

Ammirati, M., N. Vick, et al. (1987). "Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas." Neurosurgery **21**(2): 201-6.

Andersen, A. P. (1978). "Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series." Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol **17**(6): 475-84.

Batchelor, T. T., R. A. Betensky, et al. (2004). "Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma." Clin Cancer Res **10**(1 Pt 1): 228-33.

Blanc, J. L., M. Wager, et al. (2004). "Correlation of clinical features and methylation status of MGMT gene promoter in glioblastomas." J Neurooncol **68**(3): 275-83.

Bendszus, M. and Platten, M (2010). "Neuroradiologische Responsekriterien bei malignen Gliomen." Der Nervenarzt **81**(8): 950-955.

Brandes, A. A., E. Franceschi, et al. (2008). "MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients." J Clin Oncol **26**(13): 2192-7.

Brandes, A. A., A. Tosoni, et al. (2007). "Adjuvant therapy in glioblastomas: false steps and real advances." Expert Rev Anticancer Ther **7**(5): 607-8.

Brat, D. J. and T. B. Mapstone (2003). "Malignant glioma physiology: cellular response to hypoxia and its role in tumor progression." Ann Intern Med **138**(8): 659-68.

Burger, P. C., E. R. Heinz, et al. (1988). "Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme." J Neurosurg **68**(5): 698-704.

Cairncross, J. G., J. H. Pexman, et al. (1985). "Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor." Ann Neurol **17**(6): 570-2.

CBTRUS 2006: CENTRAL BRAIN TUMOR REGISTRY OF THE UNITED STATES, Abruf vom 17.11.2010 unter <http://www.cbtrus.org/reports//2005-2006/2006report.pdf>

- Chakravarti, A., M. G. Erkinen, et al. (2006). "Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms." Clin Cancer Res **12**(15): 4738-46.
- Chamberlain, M. C. and L. Chalmers (2007). "A pilot study of primary temozolomide chemotherapy and deferred radiotherapy in elderly patients with glioblastoma." J Neurooncol **82**(2): 207-9.
- Chamberlain, M. C., M. J. Glantz, et al. (2007). "Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma." J Neurooncol **82**(1): 81-3.
- Clarke, J. L., F. M. Iwamoto, et al. (2009). "Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma." J Clin Oncol **27**(23): 3861-7.
- Corsa, P., S. Parisi, et al. (2006). "Temozolomide and radiotherapy as first-line treatment of high-grade gliomas." Tumori **92**(4): 299-305.
- Criniere, E., G. Kaloshi, et al. (2007). "MGMT prognostic impact on glioblastoma is dependent on therapeutic modalities." J Neurooncol **83**(2): 173-9.
- Curran, W. J., Jr., C. B. Scott, et al. (1993). "Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials." J Natl Cancer Inst **85**(9): 704-10.
- De Sanctis, V., G. Mazzeola, et al. (2006). "Radiotherapy and sequential temozolomide compared with radiotherapy with concomitant and sequential temozolomide in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme." Anticancer Drugs **17**(8): 969-75.
- Dempsey, M. F., B. R. Condon, et al. (2005). "Measurement of tumor "size" in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D?" AJNR Am J Neuroradiol **26**(4): 770-6.
- Devaux, B. C., J. R. O'Fallon, et al. (1993). "Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome." J Neurosurg **78**(5): 767-75.
- Dunn, J., A. Baborie, et al. (2009). "Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy." Br J Cancer **101**(1): 124-31.
- Essig, M., F. Giesel, et al. (2007). "Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren (Perfusion, DTI, MR-Spektroskopie)." Der Radiologe **47**(6): 513-519.
- Esteller, M., J. Garcia-Foncillas, et al. (2000). "Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents." N Engl J Med **343**(19): 1350-4.
- Felsberg, J., M. Rapp, et al. (2009). "Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients." Clin Cancer Res **15**(21): 6683-93.

- Filippini, G., C. Falcone, et al. (2008). "Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma." Neuro Oncol **10**(1): 79-87.
- Fine, H. A., K. B. Dear, et al. (1993). "Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults." Cancer **71**(8): 2585-97.
- Floeth, F. W., K. J. Langen, et al. (2003). "Tumor-free survival of 7 years after gene therapy for recurrent glioblastoma." Neurology **61**(2): 270-1.
- Franceschi, E., A. Tosoni, et al. (2008). "Adjuvant temozolomide: how long and how much?" Expert Rev Anticancer Ther **8**(5): 663-5.
- Franceschi, E., A. Tosoni, et al. (2008). "Association between response to primary treatments and MGMT status in glioblastoma." Expert Rev Anticancer Ther **8**(11): 1781-6.
- Friedman, H. S., R. E. McLendon, et al. (1998). "DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma." J Clin Oncol **16**(12): 3851-7.
- Gerson, S. L. (2004). "MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics." Nat Rev Cancer **4**(4): 296-307.
- Giese, A., R. Bjerkvig, et al. (2003). "Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment." J Clin Oncol **21**(8): 1624-36.
- Ginsberg, L. E., G. N. Fuller, et al. (1998). "The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series." Surg Neurol **49**(4): 436-40.
- Glatstein, E. and R. W. Makuch (1984). "Illusion and reality: practical pitfalls in interpreting clinical trials." J Clin Oncol **2**(5): 488-97.
- Gorlia, T., M. J. van den Bent, et al. (2008). "Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3." Lancet Oncol **9**(1): 29-38.
- Grabenbauer, G. G. (2004). "Rolle der Radiotherapie beim höhergradigen Gliom des Erwachsenen." Der Onkologe **10**(0): S23-S25.
- Hartmann, M., O. Jansen, et al. (1998). "Einfluß des Hirnödems auf das Rezidivwachstum maligner Gliome." Der Radiologe **38**(11): 948-953.
- Hegi, M. E., A. C. Diserens, et al. (2005). "MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 997-1003.
- Hegi, M. E., L. Liu, et al. (2008). "Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity." J Clin Oncol **26**(25): 4189-99.

- Hentschel, S. J. and R. Sawaya (2003). "Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas." Cancer Control **10**(2): 109-14.
- Herrlinger, U., J. Rieger, et al. (2006). "Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03." J Clin Oncol **24**(27): 4412-7.
- Hess, K. R. (1999). "Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas." J Neurooncol **42**(3): 227-31.
- Hess, K. R., K. R. Broglio, et al. (2004). "Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000." Cancer **101**(10): 2293-9.
- Hess, K. R., E. T. Wong, et al. (1999). "Response and progression in recurrent malignant glioma." Neuro Oncol **1**(4): 282-8.
- Hirose, Y., M. S. Berger, et al. (2001). "p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells." Cancer Res **61**(5): 1957-63.
- Hofer, S. and A. Merlo (2002). "Therapeutische Optionen für maligne Gliome WHO-Grad III und IV." Schweiz Med Wochenschr(32/33): 748-755.
- Hofer, S., U. Roelcke, et al. (1999). "Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters." Schweiz Med Wochenschr **129**.
- Hoffman, W. F., V. A. Levin, et al. (1979). "Evaluation of malignant glioma patients during the post-irradiation period." J Neurosurg **50**: 624-628.
- Hustinx, R., M. Pourdehnad, et al. (2005). "PET imaging for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis." Radiol Clin North Am **43**(1): 35-47.
- Irwin, C., M. Hunn, et al. (2007). "Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma." J Neurooncol.
- Jaaskelainen, J. and T. Randell (2003). "Awake craniotomy in glioma surgery." Acta Neurochir Suppl **88**: 31-5.
- Jackson, R. J., G. N. Fuller, et al. (2001). "Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas." Neuro Oncol **3**(3): 193-200.
- Jensen, R. L. (2009). "Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target." J Neurooncol **92**(3): 317-35.
- Karnofsky, D. A., W. H. Abelmann, et al. (1948). "The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma." CANCER **1**: 634-656.
- Keles, G. E., B. Anderson, et al. (1999). "The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere." Surg Neurol **52**(4): 371-9.

- Kiwit, J. C., F. W. Floeth, et al. (1996). "Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery." Zentralbl Neurochir **57**(2): 76-88.
- Kleihues, P. (1997). "Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome." Onkologie (5): 5-9.
- Kortmann, R. D., G. Becker, et al. (1998). "Strahlentherapie bei malignen Gliomen." Onkologe 1998 **4**: 608-17.
- Kortmann, R. D., B. Jeremic, et al. (2003). "Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences." Strahlenther Onkol **179**(4): 219-32.
- Kostron, H. (2009). "What is new in the surgical approach for malignant brain tumours." memo - Magazine of European Medical Oncology **2**(0): 5-7.
- Kowalczyk, A., R. L. Macdonald, et al. (1997). "Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas." Neurosurgery **41**(5): 1028-36; discussion 1036-8.
- Krex, D., B. Klink, et al. (2007). "Long-term survival with glioblastoma multiforme." Brain **130**(Pt 10): 2596-606.
- Kumar, A. J., N. E. Leeds, et al. (2000). "Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment." Radiology **217**(2): 377-84.
- Lacroix, M., D. Abi-Said, et al. (2001). "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." J Neurosurg **95**(2): 190-8.
- Lamborn, K. R., S. M. Chang, et al. (2004). "Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis." Neuro Oncol **6**(3): 227-35.
- Langen, K.-J., F. W. Floeth, et al. (2007). "Verbesserte Diagnostik von zerebralen Gliomen mit der FET PET." Zeitschrift für Medizinische Physik **17**(4): 237-241.
- Laperriere, N., L. Zuraw, et al. (2002). "Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review." Radiother Oncol **64**(3): 259-73.
- Legler, J. M., L. A. Ries, et al. (1999). "Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality." J Natl Cancer Inst **91**(16): 1382-90.
- Leibel, S. A. and G. E. Sheline (1987). "Radiation therapy for neoplasms of the brain." J Neurosurg **66**(1): 1-22.
- Macdonald, D. R., T. L. Cascino, et al. (1990). "Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma." J Clin Oncol **8**(7): 1277-80.
- Martinez, R., G. Schackert, et al. (2007). "Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme." J Neurooncol **83**(1): 91-3.

- McCarter, M. D. and Y. Fong (2001). "Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer." Ann Surg Oncol **8**(1): 38-43.
- Mehdorn, H. M. and A. Stark (2004). "Maligne Gliome: operative Therapie." Der Onkologe **10**(0): S19-S22.
- Meyer, F. B., L. M. Bates, et al. (2001). "Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain." Mayo Clin Proc **76**(7): 677-87.
- Mineo, J. F., A. Bordron, et al. (2007). "Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients." Acta Neurochir (Wien) **149**(3): 245-53.
- Mirimanoff, R. O. (2008). "Concurrent chemoradiotherapy for malignant glioma: dead end or highway?" Onkologie **31**(8-9): 430-1.
- Nieder, C., N. Andratschke, et al. (2004). "Radiotherapy for high-grade gliomas. Does altered fractionation improve the outcome?" Strahlenther Onkol **180**(7): 401-7.
- Nitta, T. and K. Sato (1995). "Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas." Cancer **75**(11): 2727-31.
- Ohgaki, H., P. Dessen, et al. (2004). "Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study." Cancer Res **64**(19): 6892-9.
- Oliver, L., C. Olivier, et al. (2009). "Hypoxia and the malignant glioma microenvironment: regulation and implications for therapy." Curr Mol Pharmacol **2**(3): 263-84.
- Omuro, A. M., S. Faivre, et al. (2007). "Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas." Mol Cancer Ther **6**(7): 1909-19.
- Oppitz, U., D. Maessen, et al. (1999). "3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation." Radiother Oncol **53**(1): 53-7.
- Ostermann, S., C. Csajka, et al. (2004). "Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients." Clin Cancer Res **10**(11): 3728-36.
- Pang, B. C., W. H. Wan, et al. (2007). "The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge." Ann Acad Med Singapore **36**(5): 358-63.
- Park, C. K., S. H. Park, et al. (2009). "Methylation status of the MGMT gene promoter fails to predict the clinical outcome of glioblastoma patients treated with ACNU plus cisplatin." Neuropathology **29**(4): 443-9.
- Pichlmeier, U., A. Bink, et al. (2008). "Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients." Neuro Oncol **10**(6): 1025-34.
- Powell, M. (1999). "Recent advances: neurosurgery." Bmj **318**(7175): 35-8.

- Preusser, M., C. Haberler, et al. (2006). "Malignant glioma: neuropathology and neurobiology." Wien Med Wochenschr **156**(11-12): 332-7.
- Radhakrishnan, K., B. Mokri, et al. (1995). "The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota." Ann Neurol **37**(1): 67-73.
- Rampling, R., A. James, et al. (2004). "The present and future management of malignant brain tumours: surgery, radiotherapy, chemotherapy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75** Suppl 2: ii24-30.
- Reifenberger, G. and V. P. Collins (2004). "Pathology and molecular genetics of astrocytic gliomas." J Mol Med **82**(10): 656-70.
- Riemenschneider, M. J. and G. Reifenberger (2009). "Molecular neuropathology of gliomas." Int J Mol Sci **10**(1): 184-212.
- Riggs, J. E. (1995). "Rising primary malignant brain tumor mortality in the elderly. A manifestation of differential survival." Arch Neurol **52**(6): 571-5.
- Rivera, A. L. and C. E. Pelloski "Diagnostic and prognostic molecular markers in common adult gliomas." Expert Rev Mol Diagn **10**(5): 637-49.
- Rivera, A. L., C. E. Pelloski, et al. "MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma." Neuro Oncol **12**(2): 116-21.
- Ryken, T. C., B. Frankel, et al. (2008). "Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: role of cytoreductive surgery." J Neurooncol **89**(3): 271-86.
- Sabel, M., J. Reifenberger, et al. (2001). "Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma. Case report." J Neurosurg **94**(4): 605-11.
- Sabel, M. (2007). "Maligne Gliome: Vorgehen beim Rezidiv. Neue therapeutische Ansätze in der Neuroonkologie." Düsseldorf, 5. Internationales Fortbildungssymposium für klinische Onkologie 2007/2008: 80-87.
- Sanai, N. and M. S. Berger (2009). "Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection." Neurotherapeutics **6**(3): 478-86.
- Sarkaria, J. N., G. J. Kitange, et al. (2008). "Mechanisms of chemoresistance to alkylating agents in malignant glioma." Clin Cancer Res **14**(10): 2900-8.
- Sathornsumetee, S., D. A. Reardon, et al. (2007). "Molecularly targeted therapy for malignant glioma." Cancer **110**(1): 13-24.
- Scott, J. N., N. B. Rewcastle, et al. (1998). "Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study." Can J Neurol Sci **25**(3): 197-201.
- Simon, R. (1984). "Importance of prognostic factors in cancer clinical trials." Cancer Treat Rep **68**(1): 185-92.

Simpson, J. R., J. Horton, et al. (1993). "Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **26**(2): 239-44.

Smith, E. A., R. C. Carlos, et al. (2009). "Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions." AJR Am J Roentgenol **192**(2): W45-52.

Stewart, L. A. (2002). "Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials." Lancet **359**(9311): 1011-8.

Stummer, W. and M. A. Kamp (2009). "The importance of surgical resection in malignant glioma." Curr Opin Neurol **22**(6): 645-9.

Stummer, W., A. Novotny, et al. (2000). "Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients." J Neurosurg **93**(6): 1003-13.

Stummer, W., U. Pichlmeier, et al. (2006). "Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial." Lancet Oncol **7**(5): 392-401.

Stummer, W., H. J. Reulen, et al. (2008). "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." Neurosurgery **62**(3): 564-76; discussion 564-76.

Stupp, R., M. E. Hegi, et al. (2009). "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." Lancet Oncol **10**(5): 459-66.

Stupp, R., W. P. Mason, et al. (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-96.

Tabatabai, G., R. Stupp, et al. (2010). "Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective." Acta Neuropathol **120**(5): 585-92.

Tolcher, A. W., S. L. Gerson, et al. (2003). "Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules." Br J Cancer **88**(7): 1004-11.

Vecht, C. J., C. J. Avezaat, et al. (1990). "The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry **53**(6): 466-71.

Victor, A., A. Elsässer, et al. (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Ärztebl Int 2010 **107**(4): 50-6.

- Vuorinen, V., S. Hinkka, et al. (2003). "Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study." Acta Neurochir (Wien) **145**(1): 5-10.
- Walker, M. D., E. Alexander, Jr., et al. (1978). "Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial." J Neurosurg **49**(3): 333-43.
- Walker, M. D., T. A. Strike, et al. (1979). "An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas." Int J Radiat Oncol Biol Phys **5**(10): 1725-31.
- Wedge, S. R., J. K. Porteous, et al. (1997). "In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation." Anticancer Drugs **8**(1): 92-7.
- Weller, M. (2005). "Standards und neue Entwicklungen bei der Chemotherapie des Glioblastoms." Dtsch Med Wochenschr **130**: 2270-2274.
- Weller, M. (2007). "Diagnostische und therapeutische Strategien bei rezidivierten Gliomen." Akt Neurol **34**(10): 564-569.
- Weller, M., J. Felsberg, et al. (2009). "Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network." J Clin Oncol **27**(34): 5743-50.
- Weller, M., B. Muller, et al. (2003). "Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma." J Clin Oncol **21**(17): 3276-84.
- Weller, M., R. Stupp, et al. (2010). "MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine?" Nat Rev Neurol **6**(1): 39-51.
- Weller, M., W. Wick, et al. (2010). "Should biomarkers be used to design personalized medicine for the treatment of glioblastoma?" Future Oncol **6**(9): 1407-14.
- Werner, M. H., S. Phuphanich, et al. (1995). "The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly." Cancer **76**(9): 1634-42.
- Weybright, P., P. C. Sundgren, et al. (2005). "Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy." AJR Am J Roentgenol **185**(6): 1471-6.
- Wick, W., M. Platten, et al. (2009). "New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma." Neuro Oncol **11**(1): 69-79.
- Wick, W., A. Wick, et al. (2002). "Prevention of irradiation-induced glioma cell invasion by temozolomide involves caspase 3 activity and cleavage of focal adhesion kinase." Cancer Res **62**(6): 1915-9.
- Wiestler, O. D. and G. Reifenberger (2003). Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. Neuroonkologie, Hrsg: Schlegel, U., Weller M. und Westphal, M.: 5-54.

Wrensch, M., Y. Minn, et al. (2002). "Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature." Neuro Oncol **4**(4): 278-99.

Xiangsong, Z. and C. Weian (2007). "Differentiation of recurrent astrocytoma from radiation necrosis: a pilot study with <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> PET." J Neurooncol **82**(3): 305-11.

Zeng, Q. S., C. F. Li, et al. (2007). "Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **68**(1): 151-8.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-delta-Aminolävulinsäure
AA-III	Anaplastisches Astrozytom WHO-Grad III
Abb.	Abbildung
Bp.	Biopsie
CHX	Chemotherapie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GBM-IV	Glioblastoma multiforme WHO-Grad IV
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Grey
HHU	Heinrich-Heine-Universität
IDH1/2	Isocitratdehydrogenase 1 und 2
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Score
KR	Komplettresektion
m	Monate
mg	Milligramm
MGMT	Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MGMT(pos)	MGMT positiv
MGMT(neg)	MGMT negativ
MGMT-Status	MGMT-Promotor-Hypermethylierungsstatus
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	nicht angegeben
NCIC	National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group
O <sup>6</sup> -MG	O <sup>6</sup> -Methylguanin
OAS	overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
R	Resektion
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RT	Radiatio (Strahlentherapie)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie
Tab.	Tabelle
TMZ	Temozolomid
TR	Teilresektion
WHO	World Health Organisation

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Prä- und postoperative Darstellung der in situ verbleibenden Tumorzellen bei Gliomen.	S. 10
Abb. 2:	MGMT repariert die durch TMZ verursachten DNS-Schäden.	S. 14
Abb. 3:	TMZ-Therapieprotokoll: Beide TMZ-Therapieprotokolle unterscheiden sich in der begleitenden TMZ-Therapie zur Strahlentherapie.	S. 21
Abb. 4:	Ausschnitt aus der neuroonkologischen Access-Datenbank.	S. 28
Abb. 5:	Ablaufschema zur Identifikation der Patienten aus der neuroonkologischen Datenbank.	S. 30
Abb. 6:	Boxplot-Darstellung über die balancierte Verteilung von Erkrankungsalter und prä-operativen KPS.	S. 32
Abb. 7:	Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte und progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv.	S. 35
Abb. 8:	Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte und progressionsfreie Überleben stratifiziert nach dem Resektionsausmaß.	S. 37
Abb. 9:	Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie und gesamte Überleben stratifiziert nach dem MGMT-Status.	S. 39
Abb. 10:	Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte bzw. rezidivfreie Überleben stratifiziert nach dem TMZ-Therapieprotokoll.	S. 40
Abb. 11:	Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie und gesamte Überleben bei Kombination von Resektionsausmaß und MGMT-Status.	S. 42
Abb. 12:	Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie und gesamte Überleben bei Kombination von MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll.	S. 44
Abb. 13:	Balkendiagramm zur Darstellung der Faktorenverteilung bei Dreifachkombination.	S. 45

### 7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Synopsis der Ein- und Ausschlusskriterien.	S. 21
Tab. 2:	Zusammenfassung und Beschreibung des Karnofsky-Performance-Score.	S. 23
Tab. 3:	Verteilung von Erkrankungsalter und prä-operativen KPS.	S. 31
Tab. 4:	Verteilung von etablierten und potenziell prognostisch relevanten Faktoren im Gesamtkollektiv.	S. 33
Tab. 5:	Klinische Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs.	S. 34
Tab. 6:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv.	S. 35
Tab. 7:	Verteilung der Prognosefaktoren MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll auf das Resektionsmaß.	S. 36
Tab. 8:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach Resektionsausmaß.	S. 37
Tab. 9:	Im Patientenkollektiv fand sich keine statistische signifikante Korrelation bzw. ungleiche Verteilung zwischen MGMT-Status und Resektionsausmaß bzw. TMZ-Therapieprotokoll.	S. 38
Tab. 10:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien- und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach MGMT-Status.	S. 39
Tab. 11:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv stratifiziert nach TMZ-Therapieprotokoll.	S. 41
Tab. 12:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv gruppiert nach Resektionsausmaß und MGMT-Status.	S. 42
Tab. 13:	Zusammenfassung des medianen bzw. prozentualen progressionsfreien und gesamten Überleben für das Patientenkollektiv gruppiert nach MGMT-Status und TMZ-Behandlungsprotokoll.	S. 43

Tab. 14:	Dreifachkombination von Prognosefaktoren.	S. 45
Tab. 15:	Multivariates Cox-Regressionsmodell zur Bestimmung des gleichzeitigen Effektes von Resektionsausmaß, MGMT-Status und TMZ-Therapieprotokoll.	S. 46
Tab. 16:	Auswahl von Studien zur Bedeutung des Resektionsausmaßes.	S. 54
Tab. 17:	Ausgewählte Publikationen zur Frequenz der MGMT-Hypermethylierung von Glioblastoma multiforme.	S. 56
Tab. 18:	Auswahl von Studien zur Bedeutung des TMZ-Applikationsschemas.	S. 62
Tab. 19:	Vergleich von Überlebensraten bei Kombination von MGMT-Status und Resektionsausmaß.	S. 63
Tab. 20:	Einfluss des MGMT-Status auf den klinischen Verlauf in beidem Armen der EORTC/NCIC-Studie.	S. 64

#### **7.4 Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher noch von keiner medizinischen Fakultät abgelehnt.

Düsseldorf, 08. März 2011

---

(Mathias Göppert)

## **7.5 Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen wurde auf eine Veröffentlichung des Lebenslaufs verzichtet.

## 7.6 Publikationsverzeichnis

### Veröffentlichungen

Ewelt, C., M. Goepfert, et al. (2010). "Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival." J Neurooncol, Online First™ 10.1007/s11060-010-0429-9.

Felsberg, J., M. Rapp, et al. (2009). "Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients." Clin Cancer Res **15**(21): 6683-93.

Felsberg, J., M. Wolter, et al. (2010). "Rapid and sensitive assessment of the IDH1 and IDH2 mutation status in cerebral gliomas based on DNA pyrosequencing." Acta Neuropathol **119**(4): 501-7.

Fliessbach, K., S. Rogowski, et al. (2010). "Computer-based assessment of cognitive functions in brain tumor patients." J Neurooncol **100**(3): 427-437.

Steiger, H. J., M. Goppert, et al. (2009). "Fronto-mesial WHO grade II and III gliomas: specific aspects of tumours arising from the anterior cingulate gyrus." Acta Neurochir (Wien) **151**(2): 137-40.

### Kongressbeiträge

#### **DGNC 2009, Münster**

**Goepfert M**, Rapp M, Felsberg J, Stummer W, Reifenberger G, Steiger HJ, Sabel M: Radiotherapy and adjuvant temozolomide compared with radiotherapy and concomitant plus adjuvant temozolomide in surgically treated patients with glioblastoma multiforme: a retrospective single institution study (Poster).

Ewelt C, **Goepfert M**, Stummer W, Steiger HJ, Sabel M: The Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic impact of resection on survival (Abstract)

Slotty P, Stummer W, **Goepfert M**, Steiger HJ, Sabel M: Impact of the combination of ALA-guided surgery and concomitant radiochemotherapy on survival of glioblastoma patients (Abstract).

#### **EANO 2008, Barcelona**

Krise Y, Rapp M, **Goepfert M**, Stummer W, Steiger HJ, Sabel M: The cost of living: The quality of life in glioblastoma patients (Poster).

## **7.7 Danksagung**

Meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. M. Sabel, möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas, für die freundliche Aufnahme in die neuroonkologische Arbeitsgruppe und für die Betreuung der Arbeit herzlich danken. Durch ihn lernte ich die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens und er lehrte mich, wie bedeutend die zwischenmenschliche Zuwendung für, und die immerwährende Begleitung von schwer erkrankten Patienten und ihren Angehörigen ist.

Herrn Prof. Dr. Steiger - Direktor der Neurochirurgischen Klinik der HHU - danke ich für den Arbeitsplatz in der Neurochirurgischen Klinik.

Herrn Prof. Dr. G. Reifenberger - Direktor des Instituts für Neuro-pathologie der HHU - danke ich für die Überlassung des MGMT-Status der Patienten.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. M. Rapp und Herrn Dr. J. Felsberg für ihre Diskussionsbereitschaft und ihren vielen hilfreichen Ratschläge.

Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Sorg danke ich für die Übernahme des Korreferates.

## 7.8 Abstract

In der zurückliegenden Dekade hat es in der Glioblastom-Therapie mit der Einführung der fluoreszenzgestützten Resektion, der Etablierung von Temozolomid als Chemotherapie in der Erstlinientherapie und der Klärung der Bedeutung des MGMT-Hypermethylierungsstatus auf die Überlebensprognose von Glioblastom-Patienten einige bedeutsame Fortschritte sowohl im operativen Bereich, im adjuvanten Therapiekonzept und im molekular-genetischen Verständnis gegeben.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 85 Patienten mit neu diagnostiziertem primärem Glioblastom untersucht, die in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zytoreduktiv operiert wurden. Alle Patienten erhielten eine postoperative Strahlen- und Chemotherapie mit Temozolomid. Das asservierte Tumorgewebe wurde auf den MGMT-Hypermethylierungsstatus untersucht. Alle klinischen, therapeutischen, radiologischen und molekular-genetischen Daten wurden prospektiv in einer MS-ACCESS-Datenbank erfasst.

Neben dem Erkrankungsalter und dem prä-operativen Allgemeinzustand beschreibt die Literatur zunehmend das Resektionsausmaß, das adjuvante Therapiekonzept und den MGMT-Hypermethylierungsstatus im Tumor als prognostisch relevante Faktoren auf das gesamte und progressionsfreie Überleben. Die drei letzt genannten Faktoren sollten auf ihren Einfluss hinsichtlich der Prognose im eigenen Patientenkollektiv untersucht werden.

Es konnte unter ausgewogener Verteilung von Erkrankungsalter und prä-operativen Allgemeinzustand gezeigt werden, dass die Patienten von einer möglichst radikalen Operation und einem positiven MGMT-Hypermethylierungsstatus hinsichtlich der progressionsfreien und der gesamten Überlebensprognose statistisch signifikant profitieren. Selbst in der deletären Prognosegruppe der MGMT negativen Patienten kann durch ein optimale neurochirurgische Versorgung im Sinne einer

funktionserhaltenden, aber möglichst vollständigen Resektion die Überlebensprognose gesteigert werden.

Weniger deutlich zeigte sich der Einfluss der Temozolomid-Behandlung. Ein statistisch signifikanter Vorteil der kombinierten gegenüber der sequenziellen Strahlen-Chemotherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings kam es im Therapievergleich zu einem deutlichen Anstieg der 2 Jahres-Überlebensrate von 24% auf 40% unter der kombinierten Behandlung. Letztlich konnte jedoch aufgrund einer zufälligen Datenverzerrung bei geringer Fallzahl mit Favorisierung von MGMT positiven Komplettresektionen im kombinierten TMZ-Therapiearm nicht eindeutig gezeigt werden, ob dieser Überlebensvorteil auf die frühe und intensivere TMZ-Exposition begleitend zur Strahlentherapie oder dem höheren Anteil an komplettresezierten Patienten aufgrund der seit 2005 flächendeckend genutzten 5-ALA-Technologie zurückzuführen ist.

Es bleibt festzuhalten, dass durch die Einführung der neuen Therapiestandards sowohl im operativen als auch adjuvanten Bereich eine eindeutige Prognoseverbesserung des primären Glioblastoms erreicht werden konnte.