

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med H.-J. Steiger

Das rezidierte Glioblastoma multiforme nach
Radiochemotherapie

Untersuchung zur Bedeutung der Re-Operation, Einlage von
Gliadel®-Wafers und intensivierter Chemotherapie mit
Temozolomid

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Anna-Juliane Renate Schroeteler

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Michael Sabel

Korreferent: Prof. Dr. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

C. Ewelt, J. Schroeteler, W. Stummer, J.Felsberg, H.-J. Steiger, M Sabel.
Therapeutic effect and toxicity of local (Gliadel-waver) and systemic intensified chemotherapy one week on/ one week off in recurrent gliomas after surgical resection. Neuro-Oncol. Dec 2008; 10(6): 1063.

Maria Angela Samis Zella, Marta Wallocha, Philipp J Slotty, Gueler Isik, Daniel Hänggi, Juliane Schroeteler, Christian Ewelt, Hans-Jakob Steiger, Michael Sabel.
The use of the Stupp protocol as frontline therapy in patients with glioblastoma does not preclude the use of BCNU wafers at the time of progression. - Acta neurochirurgica (2014) vol. 156 (2) pp. 313-23

I Zusammenfassung

Titel

Das rezidierte Glioblastoma multiforme nach Radiochemotherapie: Untersuchung zur Bedeutung der Re-Operation, Einlage von Gliadel®-Wafers und intensiverer Chemotherapie mit Temozolomid.

Einleitung

Für Glioblastome (GBM) konnte bislang nur für die Erstdiagnose ein multimodaler Therapiestandard etabliert werden. In der Rezidivsituation (RS) herrscht allerdings weiterhin große therapeutische Unsicherheit. Ziel der Arbeit war die Überprüfung eines aggressiven Behandlungskonzeptes bei GBM Patienten in der RS, bezogen auf das progressionsfreie und gesamte Überleben.

Methoden

In einer retrospektiven Fallsammelstudie wurden Patienten untersucht, die nach *firstline* Behandlung nach dem Stupp-Protokoll, in der Rezidivsituation eine operative Therapie mit Implantation von Gliadel®-Wafers erhielten. Nachfolgend wurde nach einem „intent to treat“ Muster die erneute intensivierte Therapie mit 150 mg/m² Körperoberfläche Temozolomid nach einem eine Woche „on“ und eine Woche „off“ Muster durchgeführt. Das mediane Alter lag in der Primärsituation bei 57, in der Rezidivsituation bei 59 Jahren.

Ergebnisse

Bei allen 23 eingeschlossenen Patienten lag histologisch ein GBM vor, bei 19 Patienten mit negativer und bei 2 Patienten mit positiver Methylierung der Promoterregion des MGMT Gens. Bei 2 Patienten war der Methylierungsstatus nicht erurierbar. In der Primärsituation (PS) konnte ein PFS nach 3 und 6 Monaten von 95,60 % und 56,20 % erreicht werden. Das mediane PFS lag bei 7 Monaten in der PS und bei 13 Wochen im Rezidivfall. Das OAS₁ von der Rezidivoperation bis zum Tod betrug 31 Wochen. Das OAS₂ von Erstdiagnose bis zum Tod betrug 20 Monate. Im Zusammenhang mit der Rezidivoperation wurde eine deutliche Zunahme neurologischer Ausfälle beobachtet.

Schlussfolgerung

Diese Studienpopulation zeigt im Literaturvergleich ein deutlich verbessertes Überleben. Daher scheint die Kombination von einer Implantation von BCNU Plättchen und systemischer Gabe von Temozolomid vorteilhaft zu sein. Die postoperativen Ausfälle implizieren allerdings eine Änderung der Operationsstrategie.

II Abkürzungsverzeichnis

ALA	=	Deltaamniolävulinsäure = Gliolan®
cm	=	Centimeter
dl	=	Deziliter
DNA	=	Desoxyribonucleic acid
GBM	=	Glioblastoma multiforme
Gy	=	Gray
IDH	=	Isocotrat dehydrogenase
KPS	=	Karnofsky Performance Score
NIHSS	=	National Institutes of Health Stroke Scale
MGMT/AGAT=		Methylguanin-DNA Methyltransferase /06 Alkylguaninmethyltransferase
mg	=	Milligramm
ml	=	Milliliter
mm	=	Millimeter
MRT	=	Magnetresonanzthomographie
OAS	=	Overall survival/ gesamtes Überleben
PFS	=	Progression free survival/ progressionsfreies Überleben
PS	=	Primäre Situation / Erstdiagnose eines GBM
RS	=	Rezidiv Situation
TMZ	=	Temozolomid

III Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Glioblastom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Graduierung	1
1.1.3	Prognostische Faktoren	1
1.2	Therapie des primären Glioblastoma multiforme	3
1.2.1	Resektion	3
1.2.2	Strahlenchemotherapie nach der EORTC/NCIC Studie	3
1.3	Das rezidierte Glioblastom	4
1.3.1	Problematik der Diagnose eines Rezidivs versus Pseudoprogession	4
1.3.2	Behandlungsansätze im Rezidivfall	5
1.3.3	Gliadel®- Wafer	6
1.3.4	Re-radiatio	7
1.4	Zielsetzung der Arbeit	7
2	Patienten und Methoden	8
2.1	Patienten	8
2.1.1	Patientenauswahl	8
2.2	Methoden	9
2.2.1	Datenerhebung	9
2.2.2	Definition des ersten Rezidivs	9
2.2.3	Definition des zweiten Rezidivs	10
2.2.4	Bildgebung	10
2.2.5	Volumenberechnung	10
2.2.6	Operation mit Implantation von Gliadel	10
2.2.7	Kriterien für die Durchführung der intensivierten Therapie mit Temozolomid	11
2.2.8	Molekulare Analyse	12
2.2.9	Klinische Daten	12
2.2.10	Statistik	15
2.2.11	Ethik	15
3	Ergebnisse	15
3.1	Resektionsergebnis in der primären Situation	16
3.2	Behandlung des Rezidivs	17
3.2.1	Resektionsergebnisse in der Rezidivsituation	17
3.2.2	Intensivierte Therapie mit Temozolomid	18
3.2.3	Überlebensdaten	18
3.2.4	Klinische Daten	19
3.2.5	Ergebnisse der Molekularen Untersuchung	21
3.2.6	Komplikationen der Therapie	22
4	Zusammenfassung der Ergebnisse	23
5	Diskussion	24
6	Schlussfolgerung	28
7	Literatur und Quellenverzeichnis	30
7.1	Literaturverzeichnis	30
7.2	Tabellen	33
7.3	Abbildungen	33

8 Eidstattliche Versicherung	35
---	-----------

1 Einleitung

1.1 Das Glioblastom

1.1.1 Epidemiologie

Glioblastome machen mehr als 65% aller Hirntumore aus. (Ohgaki & Kleihues, 2005). Die Inzidenz aller malignen Hirntumore, zu welchen das Glioblastom zählt, liegt bei 4.74 bis 8.57 pro 100 000 Personenjahren. (CBTRUS 2012) Das Glioblastom ist ein astrozytärer Tumor, welcher infiltrativ in das umliegende Hirngewebe einwächst (Kleber, 2008) und durch zahlreiche Mitosen, Nekrosen und pathologischen Gefäßneubildungen gekennzeichnet ist (Kleihues P, 1993). Radiologisch stellt sich dies durch einen Kontrastmittel anreichernden Randsaum, welcher durch eine Hyperzellularität und Neovaskularisation hervorgerufen wird, dar. Die bei dieser Erkrankung veränderte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke, stellt sich indirekt durch ein umgebendes Ödem des Hirnparenchyms dar (Gerber A., 1980). Bislang konnte noch kein kurativer Therapieansatz etabliert werden. Erstmals gelang es im Jahr 2005 in einer multizentrischen Studie mit einer Kombination aus Strahlenchemotherapie und Chemotherapie das Überleben auf 14,6 Monate signifikant zu verlängern. Das Überleben nach zwei Jahren lag hier bei 26%. (Stupp, 2005)

1.1.2 Graduierung

Die gebräuchlichste Klassifikation der hirneigenen Tumore ist die WHO Klassifikation. Hier wird das Glioblastom aufgrund von Kernatypien, Mitosen, vaskulär-endothelialer Proliferation und Nekrosen in Grad IV eingeteilt. (Kleihues P, 1993)

1.1.3 Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren haben sich das Resektionsausmaß, Alter der Patienten, klinische Faktoren und molekulare Eigenschaften etabliert.

1.1.3.1 Resektionsausmaß

Der Vorteil der Resektion bei der Therapie des Glioblastoms wurde 2001 in den Vordergrund gestellt (Lacroix M., 2001).

Seitdem ist insbesondere eine multizentrische Studie hervorzuheben, die unter der Verwendung von Deltaaminolävulinsäure (ALA), ein medianes Überleben bei Patienten unter 60 Jahren mit kompletter Resektion von 19,4 Monaten im Vergleich zu der inkompletten Resektion von 14 Monaten zeigte. Das mediane Überleben lag bei Patienten ohne residualen Tumor bei 16,9 Monaten (Stummer, 2008)

1.1.3.2 Klinische Faktoren

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass höheres Alter als ein negativer Faktor hinsichtlich des Überlebens gewertet werden kann. Weiterhin spielt die Klinik der Patienten eine große Rolle für das Überleben. (Stummer, 2008) Die Klinik der Patienten lässt sich in Tests wie der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), welche 1999 etabliert wurde um Patienten bezüglich ihres neurologischen Defizits nach einem Apoplex gezielt untersuchen zu können, objektivieren (Kasner, 1999). Ebenso helfen hier der Barthel bzw. der Karnofsky Index, welche in unterschiedlicher Ausprägung die Leistungsfähigkeit der Patienten untersuchen. (Karnofsky, 1950), (Mahoney, Barthel, 1965)

1.1.3.3 Molekulare Eigenschaften

Als wesentliche prognostische Faktoren haben sich der Promotormethylierungsstatus des für MGMT codierenden Gens und die Expression des IDH 1 Proteins etabliert. Das MGMT Gen ist auf Chromosom 10q26 lokalisiert und kodiert ein DNA-Reparaturgen, welches Methylgruppen von der O6 Stelle des Guanins entfernt. Durch die Reparatur wird das MGMT Protein verbraucht. Falls die Methylgruppe nicht durch das MGMT Reparaturgen entfernt wird, kann die DNA nicht wieder hergestellt werden und es wird die Apoptose eingeleitet. Folglich versuchte man durch alkylierende Agenzien, wie unter anderem Temozolomid, die malignen Tumorzellen durch Methylierung der DNA zur Einleitung der Apoptose und somit zum Wachstumsstillstand des Tumors zu veranlassen. Es konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einem Glioblastom welches einen methylierten (positiven) MGMT Promotorstatus exprimiert, von einer Therapie mit Temozolomid im Vergleich mit Patienten mit unmethyliertem (negativem) MGMT Promotor Status deutlich profitieren (Hegi, 2005).

In den letzten Jahren ist der IDH1 Mutationsstatus in Glioblastomen als weiterer therapierelevanter Faktor hinzugekommen. Die Isocitratdehydrogenase (IDH) 1 katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Isocotrat zu alpha- Ketoglutarat und

reduziert NAD und NADP zu NADPH. IDH 1 ist im Zytoplasma lokalisiert und wird stark in der Leber exprimiert. Ihm wird eine wesentliche Rolle in zellulär metabolischen Prozessen zugeschrieben. In ca. 5% aller primären Glioblastome wird IDH 1 gefunden (Krell, 2011). Es konnte in einer *in vitro* Studie gezeigt werden, dass Gliomzellen mit einer IDH 1 Mutation sensibel auf Strahlentherapie reagieren (Li, 2013). Für sekundär entstandene Glioblastome, also WHO°IV Tumore, die aus niedrigeren Vorstufen entstanden sind, konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einer Mutation im IDH Protein plus eine Methylierung der MGMT Promotorregion und eine 1p19q Deletion positive Marker hinsichtlich der Wirksamkeit von Temozolomid auf diese Tumore sind (SongTao, 2012).

1.2 Therapie des primären Glioblastoma multiforme

Die Therapie des primären GBM setzt sich mittlerweile aus 3 Säulen zusammen. Diese umfassen die Resektion, Strahlenchemotherapie und adjuvante Chemotherapie.

1.2.1 Resektion

Da die vollständige Resektion einen wesentlichen positiven Prädiktor für das Überleben der Patienten darstellt (siehe 1.1.3 Prognostische Faktoren), kommt der Differenzierung zwischen Tumor und gesundem Hirngewebe intraoperativ eine große Bedeutung zu. Hierzu wurde die Verwendung eines Zwischenproduktes der Häm biosynthese etabliert. Deltaaminolävulinsäure (ALA) ist ein nicht selbstfluoreszierender Stoff, der zu einer Anreicherung von fluoreszierenden Porphyrinen in Gliomzellen führt und mit Licht der Wellenlänge 635 nm sichtbar gemacht werden kann. (Stummer, 1998) Der Tumor kann so rosa leuchtend dargestellt werden. Nachdem in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden konnte, dass der Einsatz von ALA eine annähernde Verdopplung der vollständigen Resektionsrate des kontrastmittelanreichernden Tumorareals ermöglichte, ist ALA fest in der Glioblastom-Chirurgie etabliert worden und wurde als Medikament unter dem Namen Gliolan® zugelassen. (Stummer, 2006) Es besteht ein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen Vollresektion und Überleben bei Patienten mit einem malignen Gliom. (Stummer, 2008)

1.2.2 Strahlenchemotherapie nach der EORTC/NCIC Studie

Die Kombination von Strahlenchemotherapie wurde 2005 in einer multizentrischen, randomisierten Studie als Therapie für das erstdiagnostizierte Glioblastom etabliert.

(Stupp, 2005) Diese besteht aus fokal fraktionierter Strahlentherapie mit einer Strahlendosis zwei Gy pro Tag welche an fünf Tagen in der Woche in einem Zeitraum von sechs Wochen stattfindet. Zusätzlich wird eine Chemotherapie mit Temozolamid während der Bestrahlung in einer Dosis von 75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche an sieben Tagen in der Woche über eine Dauer von sechs Wochen und nach Abschluss der Strahlentherapie in einem adjuvanten Therapiekonzept in einer Dosierung von 150 mg bis 200 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche durchgeführt. Diese wird für fünf Tage im Monat eingenommen (5/28). Durch diese Kombinationstherapie konnte das progressionsfreie Überleben von 5,0 auf 6,9 Monate erhöht werden und die Zweijahresüberlebensrate von 1,5 Prozent auf 10,7 Prozent gesteigert werden. (Stupp, 2005) Seither stellt die Operation gefolgt von der kombinierten Strahlenchemotherapie den Standard der Versorgung des primären Glioblastoms dar.

1.2.2.1 Temozolomid

Temozolomid ist ein antineoplastisches Mittel aus der Gruppe der Alkylanzien. Die wirksame Form von Temozolomid, welches ein Prodrug ist, nennt sich Methyltriazenylimidazolcarboxamid (MTIC), und entfaltet seine zytotoxische Wirksamkeit durch Alkylierung an der O6 Stelle des Guanins mit zusätzlicher Alkylierung der N-7-Position (siehe Fachinformation Temozolomid der Firma MSD).

1.3 Das rezidierte Glioblastom

1.3.1 Problematik der Diagnose eines Rezidivs versus Pseudoprogression

Im Gegensatz zur primären Situation bestehen zurzeit noch keine verbindlichen Leitlinien für die Therapie in der Rezidivsituation.

Die erste therapeutische Unsicherheit ergibt sich aus der diagnostischen Unsicherheit bezüglich der Differenzierung zwischen biologisch aktivem Tumorgewebe (echtes Rezidiv) und einer Pseudoprogression, welche in ca. 20 Prozent der Fälle vorliegt. (Brandsma, 2008) Im Moment wird das Phänomen der Pseudoprogression mit einer endothelialen Schädigung des transienten Tumors mit daraus resultierender Blut-Hirnschrankenstörung und nachfolgender bzw. gleichzeitiger inflammatorischer Reaktion begründet. (Fink, 2011) Aufschluss gibt hier einzig die histologische Sicherung.

1.3.2 Behandlungsansätze im Rezidivfall

Prinzipiell besteht die Möglichkeit die initiale Strahlen- oder Chemotherapie zu wiederholen. Zudem bestehen zahlreiche experimentelle Therapieansätze. Letztendlich besteht immer der Bedarf für eine palliative Unterstützung des Patienten und seiner Familie. Bislang gibt es jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung zur Therapie des Rezidivglioblastoms.

1.3.2.1 Re-resektion

Eine erneute chirurgische Intervention bei rezidiviertem Glioblastom hat zum einen den Vorteil der erneuten Zytoreduktion mit potenzieller Verlängerung des Überlebens (Stummer, 2011), (Chang, 2003) und Verkleinerung des Volumens bei raumfordernden Prozessen, zum anderen zur histologischen Sicherung des Glioblastoms. In einigen Zentren in Deutschland gehört die Rezidivoperation, abhängig von der Eloquenz der Lage des Tumors, zur Therapie des rezidivierten Glioblastoms.

1.3.2.2 Intensivierte Chemotherapie

In der Rezidivsituation kommen zahlreiche Chemotherapeutika zur Anwendung. Eine Substanzklasse die eingesetzt werden kann, sind die Nitrosoharnstoffe (Nimustin, Lomustin und Carmustin). Es handelt sich um die älteste Substanzklasse bei der Therapie des malignen Glioms und ebenfalls um alkylierende Agenzien. Die Nitrosoharnstoffe werden auch in Kombinationstherapien angewendet, Lomustin (CCNU) beispielsweise in der Kombination mit Procarbazin und Vincristin (PCV). Ein neuerer Therapieansatz besteht aus der Kombination mit Irinotecan, einem Topoisomerase I Inhibitor und Bevacizumab, einem VEGF Antikörper. (Vredenburgh, 2007) Auch Temozolamid kann erneut in verschiedenen Dosierungen und Intervallen abweichend von der Primärsituation verwendet werden. Es wurden vier Regime zur intensivierten Temozolomidtherapie etabliert. Zunächst wurde ein Regime etabliert, in dem 75 mg Temozolomid pro Quadratmeter Körperoberfläche für drei Wochen am Stück mit einer Woche Einnahmefreiheit verabreicht wurde. Das PFS nach sechs Monaten lag bei 30,3%. (Brandes, 2006) Das zweite Regime sah Temozolomid in einer Dosierung von 150- 200 mg in einer Woche „on“ eine Woche „off“ Zyklus vor und zeigte ein 6 Monats PFS von 48% (Wick, 2007). 2010 wurden zwei Regime mit Administration von 50 mg Temozolomid pro Quadratmeter Körperoberfläche vorgestellt. Es wurde bei der Studie von Perry et al. ein PFS nach sechs Monaten von

23,9% und in der Untersuchung von Kong et al. von 32,5% erreicht. (Kong, 2010), (Perry, 2010)

	Brandes (3 weeks on/one week off)	Wick (1week on/one week off)	Perry RESCUE-Study (50mg/m ² /d TMZ)	Kong (metronomic treatment)
	Brandes et al.,2006	Wick et al.,2004	Perry, et al., 2010	Kong, et al., 2010
Patientenzahl	33	21	91	38
Alter/Jahren	31–71	21→ 60	55–56 range	51 median
Radiotherapie	60 Gy/30	60 Gy/30	60 Gy/30	60 Gy/30
Dosierung	75 mg/m ² BS 21d/28	150–200 mg/m ² 7d/14	50 mg/m ²	40 mg/m ² /d → 50 mg/m ² /d (n=10) 50 mg/m ² /d (n=28)
MGMT- Expression (n)	22	n.d.	37	23
MGMT- Promoter Methylierung(n)	10	n.d.	50	9
PFS 6 Monate	30,3 %	48,0 %	23,9 %	32,5 %
Median PFS (w=Wochen, m=Monate)	16,1 w (4,05 m)	21 w (5,25 m)	B1 (früh): 3,6 m B2 (ausgedehnt): 1,8 m B3 (erneutes Aufreten): 3,7 m	17 w (4 m)
OAS median (w=Wochen, m=Monate)	10 m (40 w)	n.d.	n.d	41w (10 m)
OAS nach einem Jahr	38,0 %	81,0 %	B1: 27,3 % B2: 14,8 % B3: 28,6 %	n.d.
Toxizität	Neutrozytopenie (°4) 6 % Thrombozytopenie (°4) 3 % Lymphopenie (°3) 24,2 % Neutropenie (°3) 6 %	Leukopenie (°4) 4,76 % Thrombozytopenie (°4) 14,2 % Granulozytopenie (°4) 4,76 %	°3+4 Toxizität: Übelkeit/Erbrechen 6,7 %, Fatigue 5,8 % °3+4 Toxizität Beobachtet: Lymphozytopenie	Neutropenie (°3), n=1 Thrombozytopenie (°2), n=3 Transferrasanstieg (°2), n=3 Unterbrechung aufgrund der Toxizität, n=4

Tabelle 1 Vergleich der Temozolomidregime in der rezidiv Situation des malignen Glioms

1.3.3 Gliadel®- Wafer

Ein weiterer Gedanke war es die Chemotherapie direkt in Tumornähe zu applizieren, um eine möglichst hohe Konzentration des Agens am Tumor mit niedrigen systemischen Nebenwirkungen zu erzielen. Es wurde 2010 eine placebokontrollierte, randomisierte und prospektive Studie durchgeführt, welche 222 Patienten mit einem Rezidiv eines Glioblastoms einschloss, um mit Carmustin beschichtete Polymere, die sog. Gliadel®- Wafer, in ihrer Wirksamkeit zu testen. Hier konnte gezeigt werden, dass die 110 Patienten, welche mit Carmustin beschichteten Plättchen therapiert wurden,

einen Vorteil hinsichtlich des medianen Überlebens von acht Wochen zeigten. (Brem, 1995) Ein Gliadel[®]-Wafer ist im Durchmesser 1,45 cm groß, 1 mm dick und enthält 192,3 mg eines biologisch abbaubaren Polyanhydridkopolymers sowie 7,7 mg Carmustin. Eine weitere placebokontrollierte Studie zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil der Implantation von Gliadel[®]-Wafers in der Kombination mit Strahlentherapie von zwei bis drei Jahren. (Westphal 2003) Insgesamt suggeriert die Datenlage, dass bei Rezidiv-Glioblastom Patienten unter der Kombination aus Re-resektion und Implantation von Carmustin-Plättchen eine wirkungsvolle Therapieoption hinsichtlich des Überlebens besteht.

1.3.4 Re-radiatio

Die Möglichkeit der erneuten Bestrahlung wurde bereits 1999 aufgegriffen, wo sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit großen und eloquent gelegenen Tumoren zeigte. (Cho, 1999) Im weiteren Verlauf wurde diese Option von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Zwischenzeitlich wurde der Ansatz der erneuten Bestrahlung in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem Glioblastom als wenig erfolgversprechend angesehen. (Veninga, 2001) Nach neueren Ergebnissen bleibt die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie mit 22 Monaten Gesamtüberleben für Patienten mit einem Glioblastom jedoch eine Behandlungsoption für den Rezidivfall. (Combs, 2005)

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl es viele therapeutische Ansätze gibt, konnte bislang kein effektives Regime zur Behandlung des rezidivierten Glioblastoma multiforme etabliert werden. Ein ähnlich erfolgreiches Konzept wie die Strahlenchemotherapie (Stupp, 2005) in der primären Situation, bleibt der Rezidivsituation noch geschuldet. Daher soll der Therapieerfolg in der Rezidivsituation, bestehend aus einer Kombinationstherapie aus Reoperation, Implantation Gliadel[®]-Wafers und nachfolgender intensivierter Therapie mit Temozolomid, bei einem bereits nach dem Stupp-Protokoll in der PS vortherapierten Patientenkollektiv erfolgen. Der Therapieerfolg wird hinsichtlich des progressionsfreien und gesamten Überlebens sowie des klinischen Zustandes der Patienten unter Berücksichtigung des MGMT- Promotormethylierungsstatus der Tumore bewertet.

2 Patienten und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Einzelzentrumsstudie die nach einem „*intent to treat*“ Muster den Therapieansatz von zytoreduktiver Operation in Kombination mit der Implantation von Gliadel[®]-Wafeln und nachfolgender Temozolomidgabe in einem zweiwöchigen Zyklus („*one week on/one week off*“) bei Patienten in der Rezidivsituation eines primären Glioblastoms untersuchte. Es wurden die Daten von Patienten erhoben, welche in einem Zeitraum von Dezember 2006 bis Februar 2009 in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med H.-J. Steiger operiert wurden.

2.1 Patienten

Es wurden Patienten identifiziert, die in der Erstdiagnose ein Glioblastom aufwiesen (primäres GBM) und an diesem zytoreduktiv operiert und nachfolgend mit Strahlenchemotherapie nach dem Stupp-Protokoll behandelt wurden. Das Rezidiv des Glioblastoms musste in der Reoperation histologisch gesichert worden sein, damit Gliadel[®]-Wafer implantiert wurden. Anschließend musste eine weitere Therapie mit Temozolomid in einem zweiwöchigen Intervall (eine Woche „*on*“/eine Woche „*off*“) zur Behandlung der Patienten geplant oder durchgeführt worden sein.

Einschlusskriterien in der Übersicht:

- Primäres GBM
- Zytoreduktive Operation
- Strahlenchemotherapie mit Temozolamid nach EORTC/NCIC Studie
- Reoperation mit histologischer Sicherung des Rezidivs
- Einlage von Gliadel[®]-Wafeln
- Planung oder Durchführung einer intensivierten Therapie mit Temozolamid nach (Wick, et al., 2004) („*one week on/one week off*“)(7/14)

2.1.1 Patientenauswahl

Insgesamt wurden 82 Patienten mit einem histologisch gesicherten primären, rezidierten Glioblastom in der retrospektiven Datenanalyse identifiziert. Davon erhielten 37 Patienten Gliadel[®], von diesen Patienten erfüllten 23 Patienten alle Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Die übrigen 45 Patienten wurden nach anderen Therapie-Regimen behandelt. Das mediane Alter, der in die

Studie eingeschlossenen Patienten bei der ersten Operation betrug 57 (25-68) Jahre und in der Rezidivsituation 59 (26-69) Jahre. Es wurden 6 Frauen und 17 Männer eingeschlossen.

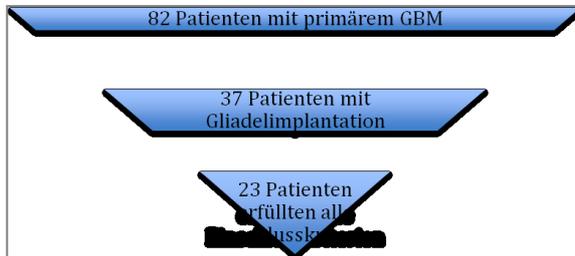


Abbildung 1 Patientenauswahl zeigt die Patientenauswahl der Untersuchung. Initial wurden 82 Patienten mit einem primären Glioblastoma multiforme ausgewählt, bei 37 der Patienten wurden letztendlich Gliadel®-Wafer implantiert, aber nur 23 erfüllten alle Einschlusskriterien

Alter	
Erste Operation, Median (Intervall)	57 (25-68)
Rezidivoperation, Median (Intervall)	59 (26-69)
Geschlecht	
Männer	17
Frauen	6

Tabelle 2 Patientencharakteristik

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand anhand einer klinikinternen Datenbankanalyse sowie durch Aktenstudium statt, es wurden epidemiologische, klinische Daten und Daten zu Operationen und Operationsausmaß erhoben und ausgewertet.

2.2.2 Definition des ersten Rezidivs

Als radiologisches Rezidiv wurde eine Größenzunahme bzw. das Neuauftreten einer Kontrastmittelanreicherung in der T1 gewichteten Sequenz mit Gadolinium um 1 Milliliter im MRT gewertet. Dies begründete die Indikation zur erneuten Operation. Das echte Rezidiv wurde zunächst im Schnellschnitt und nachfolgend endgültig, anhand

von weiteren Tumorproben durch das Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf gesichert.

2.2.3 Definition des zweiten Rezidivs

Als zweites Rezidiv wurde der erneute Progress bzw. eine erneute Größenzunahme der Kontrastmittelanreicherung um 1 Milliliter nach der Implantation der Gliadel®-Wafer und anschließender intensivierter Temozolomidtherapie gewertet.

2.2.4 Bildgebung

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten vor der Operation, mit Implantation der Gliadel®-Wafer sowie 72 Stunden, drei Monate und sechs Monate postoperativ jeweils ein MRT mit und ohne Gadolinium.

2.2.5 Volumenberechnung

Die kernspintomographischen Untersuchungen wurden sowohl von einem erfahrenen Neuroradiologen sowie Neurochirurgen beurteilt. Die Berechnung des Volumens erfolgte nach dem Vorbild der Berechnung von MacDonald. Das Volumen errechnete sich nach der Formel des größten sektionalen Durchmessers einer Läsion multipliziert mit dem perpendikulären Durchmesser der Läsion (Macdonald, 1990). Anhand der in drei Raumebenen maximal gemessenen Durchmesser einer Kontrastmittel aufnehmenden Läsion, konnte mit der folgenden vereinfachten Formel das Tumolvolumen in Millilitern berechnet werden (Dempsey, 2005):

$$\text{Volumen (cm}^3\text{)} = (A \times B \times C) / 2$$

^A kraniokaudaler Durchmesser (cm)

^B mediolateraler Durchmesser (cm)

^C frontodorsaler Durchmesser (cm)

2.2.6 Operation mit Implantation von Gliadel

Alle Patienten erhielten drei bis sechs Stunden präoperativ oral 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht ALA. Alle Operationen erfolgten mikrochirurgisch und fluoreszenzgestützt. Intendiert war in allen Fällen eine funktionserhaltende Resektion der fluoreszierenden Tumoranteile. Die Durchführung eines Schnellschnittes erfolgte bei allen Operationen und nur bei sicherem Nachweis von aktivem Tumorgewebe wurden Gliadel®-Wafer implantiert. Die Anzahl der einzulegenden Wafer war abhängig

von der Größe der Resektionshöhle. Die Eröffnung der Ventrikel stellte keinen Ausschluss für die Einlage von Gliadel®-Wafeln da.

Eine Resektion wurde als komplett bewertet, wenn in der 72 Stunden postoperativen Bildgebung keine Kontrastmittelaufnahme mehr zu sehen war. Sie wurde als inkomplett gewertet, wenn eine Kontrastmittelanreicherung zu erkennen war. Die Kontrastmittelanreicherung wurde in weniger und mehr als 5 Milliliter unterteilt.

2.2.7 Kriterien für die Durchführung der intensivierten Therapie mit Temozolomid

Mit allen Patienten wurde laut der Aktenlage die Nachbehandlung mit Temozolomid in einem intensivierten Regime besprochen. Die intensivierte Therapie mit Temozolomid sah eine Einnahme an sieben Tagen, gefolgt von sieben Tagen Einnahmefreiheit vor („one week on/one week off“ (Wick, 2007)). Nach Abschluss der Wundheilung und in Abhängigkeit vom klinischen Status der Patienten wurde die Therapie intendiert.

Hierzu wurden die Laborwerte und der KPS herangezogen. Es wurden nur Patienten mit Temozolomid mit dem intensivierten Schema behandelt, die einen KPS von 60 Prozent erreichten.

Laborchemische Voraussetzungen zum Start der Therapie mit Temozolomid:

- Anzahl neutrophiler Granulozyten > 1500/ μ l
- Lymphozytenzahl > 500/ μ l
- Thrombozytenzahl > 100000/ μ l
- Hämoglobin > 10g/ dl
- Transaminasen und alkalische Phosphatase < 2,5- fache der oberen Normgrenze
- Bilirubin und Kreatinin < 1,5- fache der oberen Normgrenze.

Die Kontrolle der Laborwerte erfolgte vor der Operation und am zweiten und siebten Tag postoperativ sowie im weiteren Verlauf wöchentlich. In dieser Arbeit wurden nur die Werte nach drei und sechs Monaten ausgewertet. Bei Auftreten von Komplikationen war eine Dosisreduktion um 25 Prozent, bei schweren Komplikationen eine Unterbrechung der Therapie mit Temozolomid vorgesehen. Als Toxizität wurde Grad III und IV nach den „common toxicity criteria“ der WHO gewertet (CTC Version 2.0, 1998)

Als Komplikation wurde ein Unterschreiten der vorgegebenen Laborwerte (s.o.) gewertet. Als schwere Komplikationen wurden potentiell lebensbedrohliche Zustände gewertet (Grad IV nach CTC der WHO).

2.2.8 Molekulare Analyse

Die MGMT-Promotormethylierungsanalyse ist ein Standardverfahren und wurde routinemäßig vom Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Die DNA wurde hierfür von in Formalin fixiertem, in Parafin eingebettetem Tumormaterial extrahiert. Der Status der MGMT Promotormethylierung wurde durch eine methylierungsspezifische PCR (MSP) ermittelt. (Möllemann, 2005) Die Methode wurde, nach dem von Wick et al. beschriebenen Vorgehen durchgeführt. (Wick, 2007) Ein Mikrogramm der genomischen DNA eines einzelnen Falles wurde mit Natriumbisulfit behandelt. Die Primer, die zum Schreiben der DNA an den methylierten MGMT Promotorsequenzen verwendet wurden, lauteten:

5`-GTTTTTAGAACGTTTTGCGTTTCGAC-3 und

5`-CACCGTCCCGAAAAAAACTCCG-3.

Diese Primerkombination erlaubt die Amplifikation eines 122 Basenpaare umfassenden Fragmentes methylierter DNA. Die Primerkombination, die verwendet wurden um nicht methylierte DNA Promotor Sequenzen zu detektieren lauteten:

5`-TGTGTTTTTAGAATGTTTTGTGTTTTGAT-3 und

5`- CTACCACCATCCCAAAAAAAACTCCA-3.

Diese Primerkombination erlaubt die Amplifikation eines 129 Basenpaare umfassenden Fragmentes unmethylierter DNA. Jedes PCR Produkt wurde auf einem zweiprozentigem Agarosegel aufgetragen. Als Positivkontrolle wurde genomische DNA von Gliomen mit bekannter MGMT Übermethylierung verwendet. Als unmethylierte, negativ Kontrolle wurde genomische DNA von nicht neoplastischem Hirngewebe verwendet. Zusätzlich wurde eine Kontrollreaktion ohne DNA mit jeder PCR durchgeführt. Anschließend wurde der Methylierungsstatus abgelesen. (Standardverfahren nach (Möllemann, 2005), (Wick, 2007)).

2.2.9 Klinische Daten

Das klinische Befinden der Patienten wurde durch die NIH Stroke Scale, den Barthel-Index sowie den Karnofsky Performance Score untersucht. Hierbei wurden die Testungen jeweils vor der Operation mit Implantation der Gliadel[®] -Wafer, am zweiten

und am siebten Tag postoperativ erhoben. Im weiteren Verlauf wurde eine Evaluation nach drei und sechs Monaten durchgeführt.

2.2.9.1 NIHSS

Die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) wurde 1999 etabliert um Patienten bezüglich ihres neurologischen Defizits nach einem stattgehabten Apoplex gezielt objektiv beurteilen und klassifizieren zu können. Für alle gemessenen Kriterien entsprechen null Punkte der Abwesenheit eines Defizits, mit Zunahme der neurologischen Defizite steigen die Punkte an. (Kasner, 1999)

Qualitäten, die durch die NIHSS geprüft werden:

- Bewusstseinslage
- Orientierung
- Verständnis
- Okulomotorik
- Gesichtsfeld
- Fazialisparese
- Ataxie
- Motorik
- Dysarthrie
- Neglect

2.2.9.2 Karnofsky Performance Score

Der Karnofsky Performance Score untersucht die Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung während der Einnahme von Chemotherapie hinsichtlich der Selbstbestimmung, Selbständigkeit und Arbeitsfähigkeit. Vollkommene Symptommfreiheit und Arbeitsfähigkeit wird mit 100 Prozent bewertet. Der Verlust der oben genannten Fähigkeiten wird in 10 Prozentschritten nach unten dargestellt. Der Tod eines Patienten entspricht 0 Prozent. (Karnofsky, 1950)

Karnofsky Performance Score

100%	Normale Arbeitsfähigkeit, Symptommfreiheit, keine Beschwerden,
90%	Normale Arbeitsfähigkeit, minimale Symptome der Krankheit,
80%	Noch Arbeitsfähig unter Anstrengung, mäßige Symptome der Krankheit
70%	Arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60%	Arbeitsunfähig, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50%	Arbeitsunfähig, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd

	bettlägerig
40%	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30%	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20%	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund, ausgeprägte Symptome der Krankheit
0%	Tod

Tabelle 3 Darstellung des Karnofsky Performance Score zur Einteilung der Patienten mit malignem Tumorleiden unter Chemotherapie.

2.2.9.3 Barthel- Index

Der Barthel-Index bildet die Selbstständigkeit eines Patienten bei alltäglichen Handlungen ab. Der Test wird in 5 Punkte Schritten in einer Summationsskala erfasst, wobei 100 Punkte vollkommene Eigenständigkeit und 0 Punkte vollkommene Hilfsbedürftigkeit demonstrieren (Mahoney & Barthel, 1965).

Barthel-Index	
Essen	0 = kann nicht selbstständig essen 5 = braucht Hilfe 10 = isst selbstständig
Baden	0 = braucht Hilfe 5 = badet selbstständig
Kämmen	0 = braucht Hilfe bei der Körperpflege 5 = ist selbstständig in der Lage sich zu kämmen, zu rasieren, sich das Gesicht zu waschen und sich die Zähne zu putzen
Anziehen	0 = hilfsbedürftig 5 = braucht Hilfe, kann sich aber zur Hälfte selbst anziehen 10 = unabhängig
Darmkontrolle	0 = inkontinent 5 = ab und zu inkontinent 10 = kontinent
Blasenkontrolle	0 = inkontinent 5 = ab und zu inkontinent 10 = kontinent
Toilettenbenutzung	0 = hilfsbedürftig 5 = braucht geringe Hilfe 10 = selbstständig
Transfer (von Bett in Rollstuhl und zurück)	0 = nicht fähig, kann nicht sitzen

	5 = braucht viel Hilfe, kann sitzen 10 = braucht ein wenig Hilfe 15 = unabhängig
Mobilität	0 = immobil 5 = im Rollstuhl unabhängig, kann um Ecken fahren, oder mit Hilfe einer Person < 50 m laufen 10 = Kann mit der Hilfe von einer Person laufen > 50 m 15 = unabhängig
Treppensteigen	0 = kann keine Treppen steigen 5 = braucht Hilfe 10 = kann alleine Treppen steigen

Tabelle 4 Der Barthel-Index zur Einstufung der Selbstständigkeit von Patienten im Alltag, modifiziert nach „The Barthel Index“ herausgegeben von „the Internet Stroke Center“

2.2.10 Statistik

Die Überlebensanalysen und das Resektionsausmaß wurden mit Hilfe des Programms SPSS Version 15.1-17.1 (IBM Corporation, Armonk, USA) durchgeführt. Die Auswertung der klinischen Daten (NIHSS, Barthel-Index, KPS) erfolgte mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

2.2.11 Ethik

Alle Patienten wurden über die Operation und die Chemotherapie umfangreich aufgeklärt und willigten schriftlich in diese ein. Für die retrospektive Datenanalyse hat die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf im Retrospekt ein positives Votum ausgesprochen (Studennummer 4311).

3 Ergebnisse

Von den *gescreenten* 82 Patienten erhielten 37 Patienten Gliadel in der Rezidivsituation, hiervon erfüllten 23 Patienten alle Einschlusskriterien der retrospektiven Studie. Daten für die primäre Situation waren bei 16 Patienten, welche ebenfalls in der primären Situation in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf operiert wurden, vollständig.

3.1 Resektionsergebnis in der primären Situation

Histologisch lag bei allen Patienten ein primäres Glioblastoma multiforme vor. Das Tumolvolumen konnte im Median von 18,9 ml (1,69-72,58) auf 0 ml (0 -11,6) reduziert werden. Bei 87,5 Prozent der Patienten konnte eine komplette Resektion unter 5 ml erreicht werden. Alle Patienten wurden im weiteren Verlauf nach dem Stupp-Schema mit Strahlenchemotherapie behandelt. Nachfolgend wurden die Patienten mit im Median vier Zyklen Temozolomid (200 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche) adjuvant behandelt. Hieraus resultierte ein progressionsfreies Überleben nach drei und sechs Monaten von 95,6 Prozent und 56,2 Prozent. Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei sieben Monaten. (siehe **Tabelle 5 Zusammenfassung der Patientendaten bei der Erstoperation eines primären Glioblastoms**)

Medianes Alter bei Erstoperation (Jahren)	57 (25-68)
	Erste Operation n =16
Tumolvolumen vor der Operation Median in ml(95% Konf.int.)	18,9 (1,69-72,58)
Tumolvolumen nach der Erstoperation	0 (0-11,6)
Komplette Resektion < 5ml in (%)der Patienten	87,5 (n=14)
Inkomplette Resektion > 5 ml in% der Patienten	12,5 (n=2)
Anzahl der adjuvanten Zyklen mit Temozolamid im Median	4 (0-18)
Überlebensdaten	
PFS nach 3 Monaten (%)	95,6%
PFS nach 6 Monaten (%)	56,2%
Medianes PFS (Monaten/Wochen)	7/28

Tabelle 5 Zusammenfassung der Patientendaten bei der Erstoperation eines primären Glioblastoms

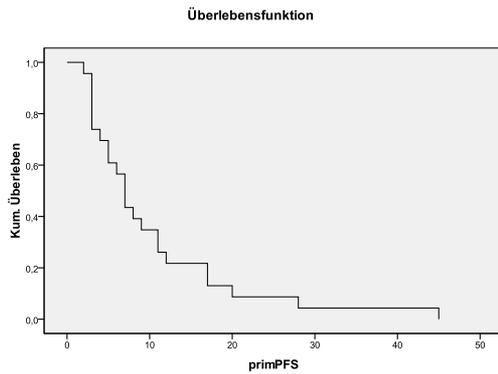


Abbildung 2) Kaplan Meier Kurve zum PFS von Patienten mit einem Glioblastom nach Resektion und unter konkomitanter Strahlenchemotherapie und adjuvanter Therapie mit Temozolomid. Das mediane PFS liegt bei 7 Monaten, (95% Konfidenzintervall (5,4-8,5)).

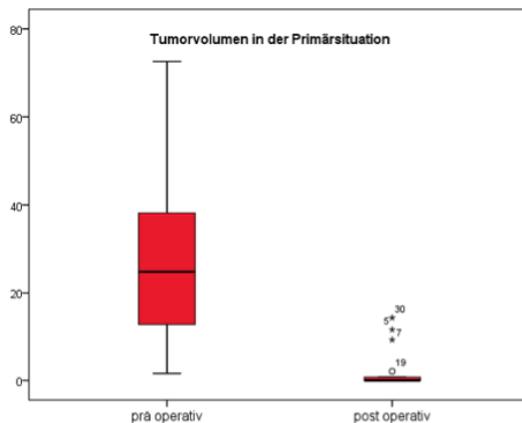


Abbildung 3) zeigt, dass das Tumorzvolumen bei der Erstoperation von im Median 18,9 ml (1,69-72,58 ml) auf 0 ml (0 -11,6) reduziert werden konnte.

3.2 Behandlung des Rezidivs

3.2.1 Resektionsergebnisse in der Rezidivsituation

Das mediane Alter der Patienten in der Rezidivsituation betrug 59 (26-69) Jahre. Vor Beginn der Rezidivtherapie hatten alle Patienten in die Therapie eingewilligt und waren in der Lage diese durchführen zu lassen. Das mediane Tumorzvolumen in der Rezidivsituation betrug 16,4 ml (0,21-47,35), welches durch die Resektion auf 0 ml (0,0-7,86) reduziert werden konnte. Die Tumorkontrastmittelaufnahme hatte sich im Vergleich zur primären Operation nicht geändert. Bei 69,5 Prozent konnte eine vollständige Resektion, ohne nachweisbare Kontrastmittelaufnahme im postoperativen MRT erzielt werden. Bei fünf Patienten lag das Tumorzvolumen unter 5, und zwei Patienten über 5 Millilitern. Dies entspricht einer Verringerung des Tumorzvolumens unter 5 Millilitern postoperativ bei 91,2 Prozent der Patienten. Im Median wurden 8 Gliadel®-Wafer pro Patient implantiert.

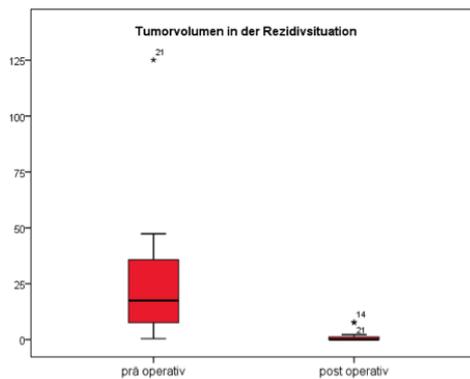


Abbildung 4 zeigt dass, das mediane Tumorzvolumen in der Rezidivsituation von 16,4 ml (0,21-47,35) durch die Resektion auf 0 (0,0-7,86) reduziert werden konnte.

3.2.2 Intensivierte Therapie mit Temozolomid

Nach Abschluss der Wundheilung erhielten die Patienten im Median zwei Zyklen Temozolomid (Range 0-25), in einem zweiwöchigen Zyklus mit jeweils einer Woche Therapie und einer Woche Pause in einer Dosierung von 150 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche. Insgesamt erhielten 8 Patienten keine intensivierte Therapie mit Temozolomid.

3.2.3 Überlebensdaten

Unter der Kombinationstherapie aus Resektion, Implantation von Gliadel[®]-Wafeln und nachfolgender intensivierter Therapie mit Temozolomid konnte ein medianes progressionsfreies Überleben von 13 Wochen (95 Prozent Konfidenzintervall (10,25-15,75)), sowie ein Überleben, von der Resektion mit Implantation der Wafer bis zum Tod der Patienten gerechnet (OAS₂), von 31 Wochen (95 Prozent Konfidenzintervall (19,58- 42,42)) erreicht werden. Es konnte ein Progressionsfreies Überleben nach 3 und 6 Monaten von 39 und 13 Prozent erreicht werden. Das gesamte Überleben der Patienten von Erstdiagnose bis zum Tod (OAS₁) betrug 20 Monate (95 Prozent Konfidenzintervall (17,19- 22,80)).

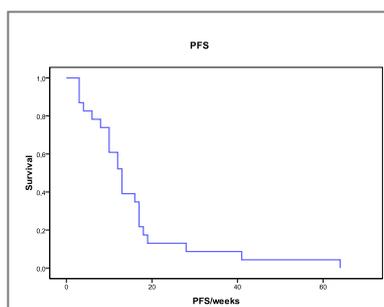


Abbildung 5 zeigt anhand einer Kaplan Meier Kurve ein medianes progressionsfreies Überleben von 13 Wochen (95 Prozent Konfidenzintervall (10,25-15,75)) nach

Rezidivresektion mit Implantation von Gliadel®-Wafern, gefolgt von intensivierter Therapie mit Temozolomid.

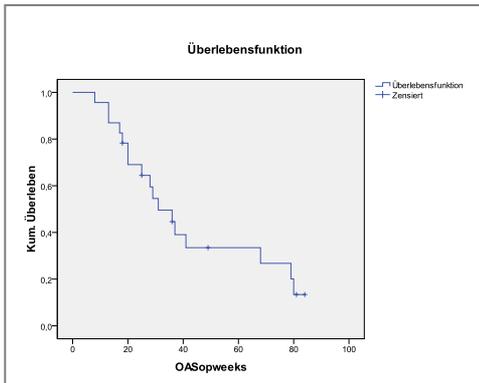


Abbildung 6 zeigt anhand einer Kaplan Meier Kurve, ein Überleben, von der Resektion mit Implantation der Gliadel®-Wafern bis zum Tod der Patienten gerechnet (OAS2), von 31 Wochen (95 Prozent Konfidenzintervall (19,58- 42,42)).

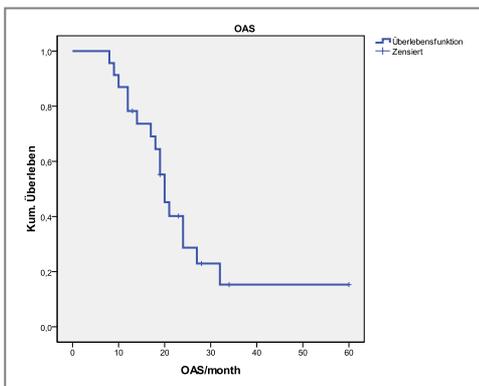


Abbildung 7 zeigt anhand einer Kaplan Meier Kurve, das gesamte Überleben der Patienten von Erstdiagnose bis zum Tod (OAS1) von 20 Monate (95 Prozent Konfidenzintervall (17,19- 22,80)).

3.2.4 Klinische Daten

3.2.4.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der NIHSS wurde bei 19 Patienten erhoben. Über die Zeit verringerte sich die Dokumentation des NIHSS, so dass nach 6 Monaten nur noch 8 Patienten einen dokumentierten NIHSS aufwiesen.

Es fiel auf, dass sich die Patienten von einem Punkt vor der Operation auf sieben Punkte nach der Operation verschlechterten. Im Verlauf zeigte sich eine leichte Erholung auf einen Wert von 6,89 Punkten am sechsten bis siebten postoperativen Tag. Schließlich rangierte der neurologische Status nach drei und sechs Monaten zwischen 11,56 und 9,75 Punkten.

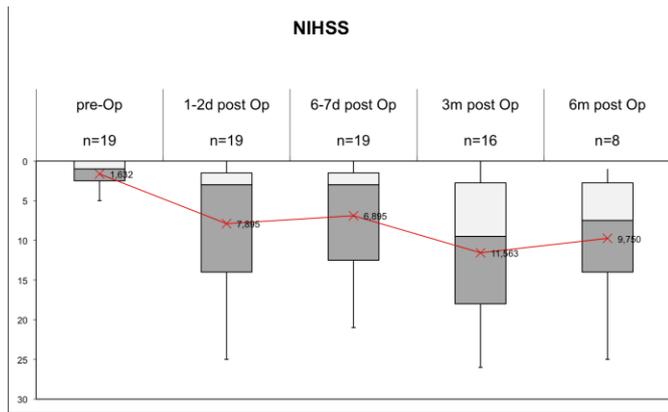


Abbildung 8 zeigt in einem Box und Whisker Plot den neurologischen Leistungsabfall der Patienten nach der Rezidivoperation anhand des NIHSS.

3.2.4.2 Barthel- Index und Karnofsky Performance Score (KPS)

Sowohl der Barthel-Index als auch der Karnofsky Performance Score lagen bei 19 Patienten vor. Von präoperativ 15 Patienten mit einem KPS zwischen 80 und 90 Prozent fiel die Zahl der Patienten postoperativ auf neun Patienten ab. Bei vier Patienten trat also eine postoperative Verschlechterung ein. Die Zahl der Patienten mit einem Score zwischen 60 bis 70 Prozent reduzierte sich von präoperativ drei auf postoperativ einen. Der Anteil der Patienten mit einem schlechten KPS stieg von präoperativ einem, auf postoperativ neun Patienten an. Im weiteren Verlauf nahm lediglich die Zahl der untersuchten Patienten ab. Nach drei Monaten wurden noch 16 und nach sechs Monaten noch acht Patienten untersucht. Dies änderte jedoch nichts an der Verteilung des KPS, welcher sich in gleicher Weise, wie am sechsten bzw. siebten Tag fortsetzte.

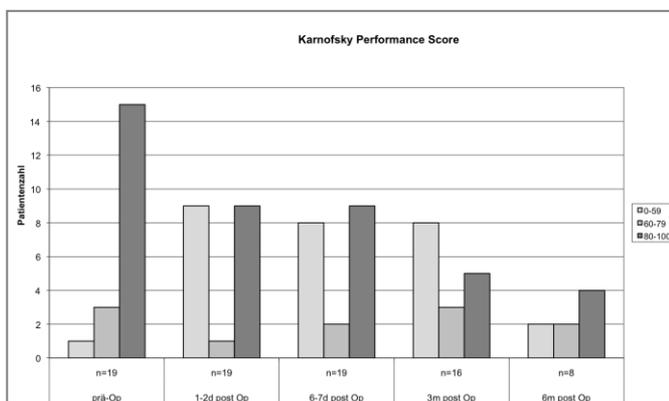


Abbildung 9 zeigt die Verteilung der einzelnen Patienten je nach KPS im Verlauf der Therapie.

Ähnlich wie der KPS verhielt sich auch der Barthel-Index. Auch hier konnte man einen deutlichen Abfall der Leistungsfähigkeit der Patienten postoperativ erkennen. Die Zahl

von 15 Patienten mit einem Barthel Index von 100 Punkten vor der Rezidivoperation verringerte sich auf postoperativ neun Patienten. Der Anteil der Patienten mit einem Barthel-Index von 60-80 Punkten blieb über den Untersuchungszeitraum gleich. Insgesamt verschlechterten sich die Patienten von 100 vor der Re-Operation auf 60 Prozent bzw Punkte im KPS bzw. Barthel-Index.

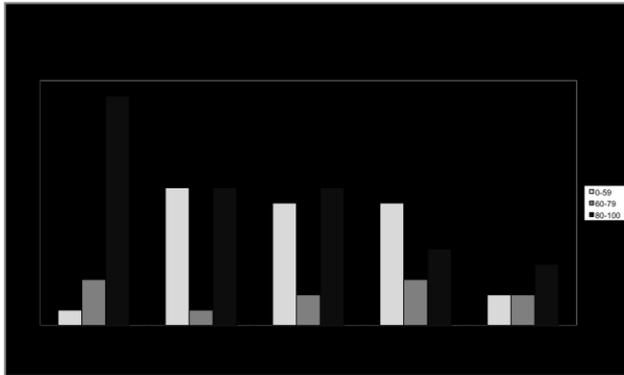


Abbildung 10 stellt die Verteilung der Patienten je nach Barthel Index im Verlauf der Therapie.

3.2.5 Ergebnisse der Molekularen Untersuchung

MGMT- Promotormethylierungsstatus

In der untersuchten Population befanden sich 19 mit negativer und zwei Patienten mit positiver Methylierung der MGMT Promotorregion. Bei zwei Patienten konnte der Methylierungsstatus nicht bestimmt werden. Patienten mit einem negativen Methylierungsstatus der MGMT Promotorregion, zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von zwei Monaten. Die Patienten mit MGMT positiver Promotormethylierung erreichten ein medianes progressionsfreies Überleben von drei Monaten. Von den 19 Patienten mit negativer Promotormethylierung erhielten 12 Patienten adjuvant intensivierte Therapie mit Temozolomid, sieben Patienten erhielten keine weitere Therapie. Sowohl die Patienten mit negativer als auch mit positiver Promotormethylierung, die Temozolomid erhielten zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von zehn Wochen (95 Prozent Konfidenzintervall (5,47-14,52)). Ein Patient mit positiver MGMT Promotormethylierung, der ebenfalls kein Temozolomid erhalten hatte, zeigte ein progressionsfreies Überleben von 4 Wochen.

Patientencharakteristik	
Alter im Median (Jahre)	59 (26-69)
Geschlecht	6 Frauen

	17 Männer
Tumorklassifikation	Anzahl der Patienten
Frontal	7
Temporal	7
Occipital	2
Parietal	7
MGMT negative PMS (Patientenzahl)	19
MGMT positiver PMS(Patientenzahl)	2
Methylierungsstatus unbekannt (Patientenzahl)	2
Resektionsdaten	
Tumorvolumen vor der Operation mit Gliadel®-Wafer Implantation im Median (ml)	16,4 (0,21-47,35)
Tumorvolumen nach der Operation mit Gliadel®-Wafer Implantation im Median (ml)	0,0 (0-7,86)
Anzahl der Implantierten Gliadel®-Wafer im Median	8 (4-8)
Komplette Resektion (%)	69,5 (n=16)
Resektion < 5ml (%)	21,7 (n= 5)
Resektion > 5 ml (%)	8,69 (n=2)
Intensivierte Therapie mit TMZ (7/14)	
Anzahl der Zyklen im Median	2
Anzahl der Patienten, die kein TMZ erhielten	8
Überleben	
OAS2 (Resektion mit Implantation der Wafer bis zum Tod der Patienten)	31 Wochen (95 % KI(19,58-42,42)) ca. 7 Monate
OAS1(Erstdiagnose bis zum Tod)	20 Monate (95% KI(17,19- 22,80))
Medianes PFS	13 Wochen (95% KI(10,25- 15,75))
PFS nach 3 Monaten (%)	39 %
PFS nach 6 Monaten	13 %
KPS vor der Reoperation	100 %
KPS nach der Reoperation	60 %

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse

3.2.6 Komplikationen der Therapie

Nachdem Gliadel®- Wafer implantiert wurden, konnte bei vier Patienten eine Wundheilungsstörung beobachtet werden. Drei dieser Patienten neigten auch zu weiteren Komplikationen. So trat bei zwei Personen eine abakterielle Meningitis und bei zwei Patienten ein Liquorleck auf. Als abakterielle Meningitis wurde ein fibriler

Zustand mit allen klinischen Zeichen einer Meningitis, ohne jeglichen Keimnachweis, gewertet. Ein Patient zeigte eine Liquorzirkulationsstörung. Ein Hirnödeme wurde bei einem Patienten beobachtet. Vorherrschend zeigte sich die hämatologische Toxizität, im Sinne einer Lymphozytopenie. Sechs Patienten begannen die Therapie mit Temozolomid mit einer leichten Lymphozytopenie, welche am ehesten durch die primäre Therapie mit Temozolomid verursacht worden war. Eine Thrombozytopenie bis WHO°IV CTC wurde ebenfalls beobachtet, konnte aber durch Thrombozytenkonzentrate wieder ausgeglichen werden. Daraufhin wurde die Therapie mit Temozolomid bei diesem Patienten gestoppt. Weiterhin traten Harnwegsinfekte bei vier Patienten und in einem Fall eine Pneumonie auf.

Defizite	Patientenzahl	Anteil an allen Patienten in %
Wundheilungsstörungen	4	17
Zystitis	4	17
Pneumonie	1	4
Liquorzirkulation Störung	2	8
Liquorleck	1	4
Abakterielle Meningitis	3	13
Hirnödeme	2	8

Tabelle 7 Toxizität von Gliadel im Sinne einer Steigerung des Infektionsrisikos

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden 23 Patienten in der Rezidivsituation untersucht, wobei bei 16 Patienten die Daten von der primären Operation vor der Strahlenchemotherapie vorlagen. Das mediane Alter lag in der primär Situation bei 57, in der Rezidivsituation bei 59 Jahren. Das Tumolvolumen konnte in der primären Operation von 18,9 ml auf 0 ml reduziert werden, wobei hier ein komplettes Resektionsergebnis mit verbleibendem Resttumor unter 5 ml bei 87,5 Prozent der Patienten gelang. Mit der Rezidivoperation konnte das präoperativ gemessene Tumolvolumen von 16,4 ml ebenfalls auf 0 ml im Median reduziert werden. Bei 91,2 Prozent der Patienten konnte durch die Rezidivoperation das noch verbleibende Tumolvolumen unter 5 Milliliter gesenkt werden. Bei 69,6 Prozent der Patienten war im postoperativ durchgeführten MRT keine Kontrastmittelaufnahme mehr zu erkennen. Bei der Rezidivoperation wurden im Median 8 Gliadel®-Wafer pro Patient implantiert. Nach der primären Operation wurden

alle Patienten mit Strahlenchemotherapie nach dem Stupp-Protokoll therapiert. Die Patienten erhielten in der primären Situation im Median vier adjuvante Zyklen mit Temozolomid in einem 5/28 Schema mit 200 mg Temozolomid pro Quadratmeter Körperoberfläche. In der Rezidivsituation erhielten 15 Patienten nach der Reoperation mit Implantation der Gliadel[®]-Wafer ein intensiviertes Chemotherapieregime mit 150 mg Temozolomid pro Quadratmeter Körperoberfläche in einem sieben Tage „on“, sieben Tage „off“ Rhythmus.

Das mediane PFS nach der Primär- und Rezidivoperation lag bei 28 und 31 Wochen. Das PFS nach drei und sechs Monaten lag in der Primärsituation bei 95,6 und 52,2 und in der Rezidivsituation bei 39 und 13 Prozent. Das Gesamtüberleben von Erstdiagnose bis zum Tod lag in dieser Population bei 20 Monaten. Nach der Rezidivoperation verschlechterten sich die Patienten klinisch im NIHSS durchschnittlich von einem auf sieben Punkte sowie im KPS im Median von 100 auf 60 Prozent und im Barthel-Index von 100 auf 60 Punkte.

5 Diskussion

Die vorgelegte Arbeit untersucht das komplexe Problem der Behandlung des Rezidivglioblastoms. Hierzu untersucht die Arbeit in einem retrospektiven Ansatz eine Patientenpopulation, bei der das Rezidiv nach oder unter der Durchführung des Stupp-Protokolls aufgetreten ist. Ziel der Arbeit war die Evaluation eines an der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführten Therapieansatzes, der aus einer Re-Resektion mit operativer Diagnosesicherung, gefolgt von einer intensivierten Chemotherapie mittels Implantation von Gliadel[®]-Wafers in Kombination mit einer intensivierten Chemotherapie mit Temozolomid bestand. Untersucht wurden nur Patienten mit einem Rezidivglioblastom, bei denen als Erstdiagnose ein primäres Glioblastom vorlag und die *firstline* Behandlung nach dem Stupp-Protokoll erfolgte (Stupp, 2005). Aufgrund der fehlenden Therapiestandards im Rezidivfall und der somit unterschiedlichen Nachbehandlungsstrategien, konnten von den im Untersuchungszeitraum behandelten Patienten mit einem histologisch gesicherten primären, rezidierten Glioblastom letztlich nur 23 Patienten in die Beobachtungsstudie aufgenommen werden. Dies entspricht 28 Prozent der 82 im Studienzeitraum mit der Diagnose eines Rezidivglioblastoms behandelten Patienten.

Die Studienpopulation ist somit als hochgradig selektioniert anzusehen. Eine vergleichende Untersuchung zu den 45 nicht eingeschlossenen Patienten bezüglich der zugrundeliegenden Entscheidungskriterien zur Durchführung des untersuchten Therapieschemas, wurde nicht durchgeführt. Es ist allerdings anzunehmen, dass eine Re-Resektion, gefolgt von einer intensivierten Chemotherapie, nur Patienten in einem guten klinischen Zustand angeboten wurde. Diese Annahme wird durch den hohen präoperativen KPS der hier untersuchten Population von im Median 100 Prozent unterstützt.

Bei 16 Patienten konnte eine Evaluation der primären Operation durchgeführt werden. Die epidemiologischen Daten (**Tabelle 2 Patientencharakteristik**) weichen im Vergleich zur aktuell publizierten Populationen von Patienten mit primärem Glioblastom nicht ab. (Stupp, 2005),(Stummer, 2006)) Der Vergleich zwischen primär und Rezidivlokalisierung zeigt, dass nur Lokalrezidive behandelt wurden. Das mediane Tumolvolumen vor der Primär- (18,9 ml) und Rezidivoperation (16,4 ml) war vergleichbar.

Die Rate der vollständigen Resektionen unter 5 ml von 87,5 Prozent in der Primärsituation war hoch und liegt leicht über dem erwarteten Wert bei Anwendung der fluoreszenzgestützten Resektion. (Stummer, 2006) Insgesamt sprechen diese Ergebnisse für einen aggressiven Resektionsansatz. Die Rate der vollständigen Resektion in der Rezidivsituation von 69,5 Prozent, sowie die Reduktion des Tumolvolumens auf weniger als fünf Milliliter bei 91,2 Prozent der Patienten ist höher als in der Primärsituation. Somit ist die verbleibende, über die Kontrastmittelanreicherung im frühen postoperativen MRT definierte Tumormasse vor der Initiierung der adjuvanten Rezidivtherapie mit der Situation vor der Primärtherapie vergleichbar.

Die prognostische Bedeutung der Resektion für das PFS und das OAS konnte für die Primärsituation zweifelsfrei belegt werden. (Stummer, 2008) Für die prognostische Bedeutung des Resektionsvolumens in der Rezidivsituation gibt es keine ausreichenden Belege in der Literatur. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine statistisch relevante Beurteilung dieses Zusammenhangs anhand der untersuchten Population nicht möglich. Allerdings suggeriert das drastische unterschiedliche PFS in der Primär- und Rezidivsituation, bei vergleichbarem KPS und nur geringfügig höherem Alter, dass durch eine aggressive Resektion im Rezidivfall keine mit der Primärsituation vergleichbare Tumorkontrolle erreicht wird. Das Gesamtüberleben eines Glioblastompatienten wird von den Einflussfaktoren Erkrankungsalter, präoperativer

Allgemeinzustand, Resektionsausmaß und MGMT-Promotormethylierungsstatus entscheidend beeinflusst, (Gorlia, 2008) Im Vergleich mit großen prospektiven Serien ist die Altersverteilung der hier untersuchten Population vergleichbar. Der mediane KPS in der untersuchten Gruppe im Rezidivfall ist mit 100 Prozent höher als bei der Untersuchung von Stupp et al. – hier lagen 88 Prozent der Patienten bei einem KPS über 80 Prozent (Stupp, 2005) und der Resektionsserie von Stummer et al., wo 80 Prozent der Patienten einen KPS größer 80 Prozent zeigten (Stummer, 2006).

Im Gegensatz zu der in Schlüsselstudien vergleichbaren Verteilung von Alter, KPS, Resektionsstatus und MGMT-Promotormethylierungsstatus, ergibt sich in der hier untersuchten Population bei der Testung des MGMT-Promotormethylierungsstatus ein überraschendes Überwiegen der Patienten mit einer nicht methylierten MGMT-Promotorregion. 19 Patienten (86 Prozent) wiesen einen negativen, und nur zwei (8,6 Prozent) einen positiven Status der MGMT-Promotormethylierung auf. Die bisherige Studienlage zeigt für große Populationen eine annähernde Gleichverteilung zwischen methyliertem und unmethyliertem MGMT Promotorstatus. (Hegi, 2005) Die Ursache für diese Ungleichverteilung ergibt sich unter Umständen durch die Bedingung einer unizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie. Es ist anzunehmen, dass das verringerte PFS der Patienten mit MGMT negativer Promotormethylierung in dem begrenzten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zu einem präferenziellen Einschluss von Patienten mit negativer Methylierung der MGMT Promotorregion geführt hat. Bei isolierter Betrachtung des MGMT-Promotormethylierungsstatus ist bei nach Stupp et al. vorbehandelten Patienten mit einer methylierten Promotorregion ein medianes Überleben von 21,7 Monaten (95 Prozent Konfidenzintervall (17,4- 30,4)) zu erwarten, bei Patienten mit einer unmethylierten Promotorregion lediglich medianes Überleben von 15,3 Monaten (95 Prozent Konfidenzintervall (13,0- 20,9)) (Hegi, 2005). Die an der hier untersuchten Patientenpopulation nachgewiesene mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (95 Prozent Konfidenzintervall (17,19- 22,80)) erscheint angesichts der hohen Rate an Patienten mit unmethylierter MGMT Promotorregion überraschend hoch. Auch im Vergleich mit der Resektionsserie von Stummer et al., die ein medianes OAS von 16,7 Monaten erreichte (Stummer, 2008), zeigt sich in der untersuchten Population ein deutlich höheres OAS. Aufgrund der geringen Fallzahl kann allerdings an der untersuchten Population keine Bewertung dieser einzelnen prognostisch relevanten Faktoren erfolgen. Die Bewertung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Reoperation erfolgte mittels Quantifizierung der resektionsassoziierten Defizite durch

den NIHSS und die Beurteilung der Leistungsfähigkeit durch den KPS und Barthel-Index. Der NIHSS zeigte unmittelbar postoperativ eine deutliche Zunahme neurologischer Defizite. Eine wesentliche Erholungstendenz wurde im Verlauf nicht beobachtet. Somit sind diese Defizite als permanent zu werten. Gleichzeitig ist auf Grund der hohen Progressionsrate mit letalem Ausgang anzunehmen, dass eine potentielle Erholung durch progressassoziierte Defizite verhindert wurde. Sowohl der KPS als auch der Barthel-Index verschlechterten sich postoperativ. Präoperativ lagen 15 Patienten zwischen 80 und 100 Prozent bzw. Punkte, postoperativ waren es nur noch neun Patienten. Der Anteil an Patienten mit einem Barthel-Index von 60-80 Punkten änderte sich über den Untersuchungszeitraum kaum. Jedoch stieg der Anteil an hilfsbedürftigen Patienten von präoperativ einem auf postoperativ neun Patienten an. Diese Patienten zeigten auch im weiteren Verlauf keine Erholungstendenz. Auch der NIHSS spiegelte diese Tendenz der klinischen Verschlechterung mit einem Punkteabfall von einem Punkt präoperativ auf sieben Punkte nach der Rezidivoperation wider. Allerdings sanken die Patienten am stärksten nach drei Monaten in der Evaluation durch den NIHSS und zeigten im weiteren Verlauf bei sechs Monaten nur eine geringe Erholungstendenz. Insgesamt handelt es sich also um einen drastischen Unterschied im neurologischen *outcome* zwischen Primär- und Rezidivoperation. In der Literatur gibt es für diesen Vergleich keine relevanten Daten. Als Ursache für die hohe Rate der permanenten Defizite kann neben einer eingeschränkten Erholungstendenz die Annahme gelten, dass der lokale Tumorprogress in eloquente Regionen erfolgte. Da alle Patienten ohne intraoperative *monitoring* Verfahren operiert wurden, ist hier der Ansatz gegeben, die Indikation dieser Verfahren insbesondere bei Rezidivoperationen zu prüfen. Die Indikationskriterien zur Gabe des intensivierten Temozolomid Schemas wurden von acht Patienten nicht erfüllt. Dabei handelte es sich weitestgehend um Ausschluss aufgrund des schlechten klinischen Zustandes mit einem KPS unter 60 Prozent, so dass der Aspekt der hämatoonkologischen Toxizität, nach der Strahlenchemotherapie hinsichtlich der Initiierung einer intensivierten Therapie mit Temozolomid in der Rezidivsituation, zu vernachlässigen bleibt. Bei den behandelten Patienten wurden nur geringe hämatoonkologische Nebenwirkungen beobachtet. Allerdings muss methodenkritisch angemerkt werden, dass aus der retrospektiven Auswertung resultierenden eingeschränkten Anzahl der Messpunkte, eine abschließende Beurteilung der Hämatotoxizität des gewählten Chemotherapieprotokolls nicht möglich ist.

Die Implantation von Gliadel®-Wafern ist seit der Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit erhöhtem Auftreten von Wundheilungsstörungen, Entwicklung eines Hydrocephalus und intrakraniellen Infektionen assoziiert worden. (Bredel, 2006) Die hier beobachtete Komplikationsrate ist geringer als die berichtete Komplikationsrate der Zulassungsstudie und weicht nicht drastisch von den allgemeinen Komplikationsraten bei Kraniotomien ab. (Sabel & Giese, 2008) Zudem ist zu berücksichtigen, dass in der bisher veröffentlichten Literatur zu einem großen Anteil Patienten vor der Einführung des Stupp-Protokolls untersucht wurden und die hier untersuchte Population bereits eine deutlich intensivere Vorbehandlung aufweist. Die Untersuchung ergibt somit Hinweise auf eine akzeptable Verträglichkeit der Gliadel®-Wafer Implantation und der Vorbehandlung mit Strahlenchemotherapie nach Stupp (Stupp, 2005). Ein Vergleich mit der Literatur gestaltet sich insgesamt schwierig, da kaum eine so homogene Gruppe untersucht wurde. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass in bisherigen Studien die Indikation zur Implantation der Gliadel®-Wafer in die Tumorkavität teilweise nur anhand der Bildgebung ohne histologischen Nachweis erfolgte, so dass nicht in allen Fällen gesichert war, ob möglicherweise nur reaktive Gewebeveränderungen therapiert wurden. (Westphal, 2003) Dennoch liegt diese Studienpopulation bezüglich des Überlebens über den anderen Studien welche die Implantation der Gliadel®-Wafer in der Rezidivsituation untersucht haben. (Subach, 1999), (Metellus, 2009) Daher scheint die Kombination von einer Implantation von Gliadel®-Wafern und systemischer Gabe von Temozolomid vorteilhaft zu sein. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie jedoch mit Studien, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan, einem Topoisomerase I Inhibitor und Bevacizumab, einem VEGF Antikörper zur Therapie des rezidivierten Glioblastoma multiforme einsetzen, stellt man eine initiale Überlegenheit der zuletzt genannten Kombination in der Rezidivsituation fest. (Vredenburgh, 2007) Mittlerweile scheinen besonders intensiv behandelte Tumore eine Resistenz gegen alkylierende Agenzien, wie Temozolomid und Nitrososharnstoffe aufzuweisen. (Bredel, 2006)

6 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigte sich die hier geprüfte Kombinationstherapie in der Rezidivsituation verträglich und hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten akzeptabel. Die Aggressivität der Zytoreduktion in der Rezidivsituation muss mit dem klinischen

Zustand und potentiellen operativen *Outcome* der Patienten abgewogen werden, um so gut wie möglich die Selbstständigkeit der Patienten zu erhalten. Der Einsatz intraoperativer *monitoring* Verfahren bei Rezidivoperationen ist daher zu empfehlen. Diese retrospektive Studie kann aufgrund der geringen Fallzahl nur eine Tendenz der geprüften Therapie abschätzen, bleibt jedoch aufgrund der Homogenität der untersuchten Patienten erwähnenswert. Trotz aller bisheriger Fortschritte, ist das Glioblastoma multiforme noch nicht therapeutisch beherrschbar. Es bedarf weiterer großer, randomisierter Studien sowohl *in vivo* als auch *in vitro*, um diese so aggressive und fast unumgänglich tödliche endende Erkrankung verstehen und therapieren zu können.

7 Literatur und Quellenverzeichnis

7.1 Literaturverzeichnis

Brandes, A., Tosoni, A., Cavallo, G., Bertorelle, R., Gioia, V., Franceschi, E., et al. **(2006)**. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *British journal of cancer*, 95 (9), 1155-60.

Brandsma et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* **(2008)** vol. 9 (5) pp. 453-61)

Bredel, M., Bredel, C., Juric, D., Duran, G., Yu, R., Harsh, G., et al. **(2006)**. Tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3 as a putative regulator of nuclear factor-kappaB-mediated resistance to O6-alkylating agents in human glioblastomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24 (2), 274-87.

Brem et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* **(1995)** vol. 345 (8956) pp. 1008-12

Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS, March **(1998)**

CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008
February **2012** (March 23, 2012 Revision), S.13

Chang SM, P. I. **(2003)**. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcomes Project. *J. Neurosurgery* (98), 1175-1181.

Cho, K., Hall, W., Gerbi, B., Higgins, P., McGuire, W., & Clark, H. **(1999)**. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 45 (5), 1133-41.

Combs, S., Widmer, V., Thilmann, C., Hof, H., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. **(2005)**. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*, 104 (10), 2168-73.

Dempsey M.F., C. B. **(2005)**. Measurement of Tumor "size" in recurrent malignant Glioma: 1D, 2D, or 3D? *AJNR. American Journal of Neuroradiology* , 26 (4), 770-776.

Fachinformation Temodal Hartkapseln der Firma MSD, Rote Liste 004842-616, Januar **(2014)**

Fink, B. C. **(2011)**. Pseudoprogression: relevance will respect to treatment of high grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* , 12 (3), 140-52.

Gerber A., S. E. **(1980)**. Modification of tumor enhancement and brain edema in computerized tomography by corticosteroids: Case report. *Neurosurgery* .

Gorlia, T., van den Bent, M., Hegi, M., Mirimanoff, R., Weller, M., Cairncross, J., 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. *The lancet oncology* , 9 (1), 29-38.

Hegi, M., Diserens, A.-C., Gorlia, T., Hamou, M.-F., de Tribolet, N., Weller, M., et al. **(2005)**. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine* , 352 (10), 997-1003.

Karnofsky D., B. J. **(1950)**. Present status of clinical cancer chemotherapy. *The American journal of Medicine* , 8 (6), 767-88.

Kasner, S., Chalela, J., Luciano, J., Cucchiara, B., Raps, E., McGarvey, M., et al. **(1999)**. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke; a journal of cerebral circulation* , 30 (8), 1534-7.

Kleber, S., Sancho-Martinez, I., Wiestler, B., Beisel, A., Gieffers, C., Hill, O., et al. **(2008)**. Yes and PI3K bind CD95 to signal invasion of glioblastoma. *Cancer cell* , 13 (3), 235-48.

Kleihues P, B. P. **(1993)**. The new WHO classification of brain tumours. *brain Pathol.* , 3 (3), 225-68.

Kong, D.-S., Lee, J.-I., Kim, J., Kim, S., Kim, W., Suh, Y.-L., et al. **(2010)**. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology* , 12 (3), 289-96.

Krell, D., Assoku, M., Galloway, M., Mulholland, P., Tomlinson, I., & Bardella, C. **(2011)**. Screen for IDH1, IDH2, IDH3, D2HGDH and L2HGDH mutations in glioblastoma. *PloS one* , 6 (5), e19868.

Lacroix M., A.-S. D. **(2001)**. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection and survival. *Journal of Neurosurgery* , 95 (2), 190-198.

Li, S., Chou, A., Chen, W., Chen, R., Deng, Y., Phillips, H., et al. **(2013)**. Overexpression of isocitrate dehydrogenase mutant proteins renders glioma cells more sensitive to radiation. *Neuro-oncology* , 15 (1), 57-68.

Möllemann, M., Wolter, M., Felsberg, J., Collins, V., & Reifenberger, G. **(2005)**. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *International journal of cancer Journal international du cancer* , 113 (3), 379-85.

Macdonald, D., Cascino, T., Schold, S., & Cairncross, J. **(1990)**. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* , 8 (7), 1277-80.

Mahoney F., & Barthel, D. (1965). Functional Evaluation: THE BARTHEL INDEX. *Maryland state medical journal* , 14, 61-5.

Metellus, P., Coulibaly, B., Nanni, I., Fina, F., Eudes, N., Giorgi, R., et al. **(2009)**. Prognostic impact of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort. *Cancer* .

Ohgaki, H., & Kleihues, P. **(2005)**. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica* , 109 (1), 93-108.

Perry, J., Bélanger, K., Mason, W., Fulton, D., Kavan, P., Easaw, J., et al. **(2010)**. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* , 28 (12), 2051-7.

Sabel, M., & Giese, A. **(2008)**. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Current medical research and opinion* .

SongTao, Q., Lei, Y., Si, G., YanQing, D., HuiXia, H., XueLin, Z., et al. **(2012)**. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer science* , 103 (2), 269-73.

Stummer et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B, Biol* **(1998)** vol. 45 (2-3) pp. 160-9

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

Stummer et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* **(2008)** vol. 62 (3) pp. 564-76; discussion 564-76

Stupp et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* (2005) vol. 352 (10) pp. 987-96

Subach, B., Witham, T., Kondziolka, D., Lunsford, L., Bozik, M., & Schiff, D. (1999). Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series. *Neurosurgery*, 45 (1), 17-22; discussion 22-3.

Veninga, T., Langendijk, H., Slotman, B., Rutten, E., van der Kogel, A., Prick, M., et al. (2001). Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 59 (2), 127-37.

Vredenburgh, J., Desjardins, A., Herndon, J., Dowell, J., Reardon, D., Quinn, J., et al. (2007). Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 13 (4), 1253-9.

Westphal, M., Lamszus, K., & Hilt, D. (2003). Intracavitary chemotherapy for glioblastoma: present status and future directions. *Acta neurochirurgica Supplement*, 88, 61-7.

Wick, A., Felsberg, J., Steinbach, J., Herrlinger, U., Platten, M., Blaschke, B., et al. (2007). Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25 (22), 3357-61.

7.2 Tabellen

TABELLE 1 VERGLEICH DER TEMOZOLOMIDREGIME IN DER REZIDIV SITUATION DES MALIGNEN GLIOMS....	6
TABELLE 2 PATIENTENCHARAKTERISTIK	9
TABELLE 3 DARSTELLUNG DES KARNOFSKY PERFORMANCE SCORE ZUR EINTEILUNG DER PATIENTEN MIT MALIGNEM TUMORLEIDEN UNTER CHEMOTHERAPIE.....	14
TABELLE 4 DER BARTHEL-INDEX ZUR EINSTUFUNG DER SELBSTSTÄNDIGKEIT VON PATIENTEN IM ALLTAG, MODIFIZIERT NACH „THE BARTHEL INDEX“ HERAUSGEGEBEN VON „THE INTERNET STROKE CENTER“	15
TABELLE 5 ZUSAMMENFASSUNG DER PATIENTENDATEN BEI DER ERSTOPERATION EINES PRIMÄREN GLIOBLASTOMS.....	16
TABELLE 6 ZEIGT EINE ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE.....	22
TABELLE 7 TOXIZITÄT VON GLIADEL IM SINNE EINER STEIGERUNG DES INFEKTIONSRSIKOS.....	23

7.3 Abbildungen

ABBILDUNG 1 PATIENTENAUSWAHL ZEIGT DIE PATIENTENAUSWAHL DER UNTERSUCHUNG. INITIAL WURDEN 82 PATIENTEN MIT EINEM PRIMÄREN GLIOBLASTOMA MULTIFORME AUSGEWÄHLT, BEI 37 DER PATIENTEN WURDEN LETZTENDLICH GLIADEL®-WAFER IMPLANTIERT, ABER NUR 23 ERFÜLLTEN ALLE EINSCHLUSSKRITERIEN.....	9
ABBILDUNG 2) KAPLAN MEIER KURVE ZUM PFS VON PATIENTEN MIT EINEM GLIOBLASTOM NACH RESEKTION UND UNTER KONKOMITANTER STRAHLEN-CHEMOTHERAPIE UND ADJUVANTER THERAPIE	

MIT TEMOZOLOMID. DAS MEDIANE PFS LIEGT BEI 7 MONATEN, (95% KONFIDENZINTERVALL (5,4-8,5)).	17
ABBILDUNG 3 ZEIGT, DASS DAS TUMORVOLUMEN BEI DER ERST OPERATION VON IM MEDIAN 18,9 ML (1,69-72,58 ML) AUF 0 ML (0 -11,6) REDUZIERT WERDEN KONNTE.	17
ABBILDUNG 4 ZEIGT DASS, DAS MEDIANE TUMORVOLUMEN IN DER REZIDIVSITUATION VON 16,4 ML (0,21-47,35) DURCH DIE RESEKTION AUF 0 (0,0-7,86) REDUZIERT WERDEN KONNTE.	18
ABBILDUNG 5 ZEIGT ANHAND EINER KAPLANMEIER KURVE EIN MEDIANES PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN VON 13 WOCHEN (95 PROZENT KONFIDENZINTERVALL (10,25-15,75)) NACH REZIDIVRESEKTION MIT IMPLANTATION VON GLIADEL®-WAFERN, GEFOLGT VON INTENSIVIERTER THERAPIE MIT TEMOZOLOMID.	18
ABBILDUNG 6 ZEIGT ANHAND EINER KAPLANMEIER KURVE, EIN ÜBERLEBEN, VON DER RESEKTION MIT IMPLANTATION DER GLIADEL®-WAFERN BIS ZUM TOD DER PATIENTEN GERECHNET (OAS2), VON 31 WOCHEN (95 PROZENT KONFIDENZINTERVALL (19,58- 42,42)).	19
ABBILDUNG 7 ZEIGT ANHAND EINER KAPLANMEIER KURVE, DAS GESAMTE ÜBERLEBEN DER PATIENTEN VON ERSTDIAGNOSE BIS ZUM TOD (OAS1) VON 20 MONATE (95 PROZENT KONFIDENZINTERVALL (17,19- 22,80)).	19
ABBILDUNG 8 ZEIGT IN EINEM BOX UND WHISKER PLOT DEN NEUROLOGISCHEN LEISTUNGSABFALL DER PATIENTEN NACH DER REZIDIVOPERATION ANHAND DES NIHSS.	20
ABBILDUNG 9 ZEIGT DIE VERTEILUNG DER EINZELNEN PATIENTEN JE NACH KPS IM VERLAUF DER THERAPIE.	20
ABBILDUNG 10 STELLT DIE VERTEILUNG DER PATIENTEN JE NACH BARTHEL INDEX IM VERLAUF DER THERAPIE.	21

8 Eidstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

04.05.2014 Anna Juliane Renate Schroeteler

Unterschrift

Anna Juliane Renate
Schroeteler