

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Steiger

Einfluss der 5-ALA-gestützten Resektion
und der kombinierten Radiochemotherapie
auf das Gesamtüberleben bei Glioblastom-Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von
Birgit Siantidis
2016

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. Michael Sabel

Korreferent: Prof. Dr. Guido Reifenberger

Ich widme diese Arbeit meinem Ehemann und Freund Panajotis,
meinen wunderbaren Söhnen Philip und Simon.

Teile der Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Slotty PJ, Siantidis B, Beez T, Steiger HJ, Sabel M. (2013) [*The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients.*](#) Acta Neurochir, Wien. 155(6):959-63; discussion 963. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1

Zusammenfassung

Die Verbesserung der Überlebensprognose von Glioblastom-Patienten durch Optimierung der Therapiekonzepte ist seit vielen Jahren ein zentrales Thema der neurochirurgischen Forschung.

Neben der *First-Line*-Chemotherapie mit Temozolomid und der Erforschung der Bedeutung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus erbrachte im operativen Feld die Etablierung der fluoreszenzgestützten Resektion (FGS) signifikante Fortschritte.

Untersucht wurde ein Kollektiv von 253 Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2009 in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf zytoreduktiv operiert und postoperativ adjuvant therapiert wurden. Relevante Patientendaten wurden in einer MS-ACCESS-Datenbank prospektiv erfasst und einer statistischen Analyse bezüglich bekannter Faktoren mit Einfluss auf das Outcome zugeführt. Als Einflussfaktoren für die Gesamtprognose ist in den letzten Jahren, neben dem präoperativen Allgemeinzustand und dem Erkrankungsalter, zunehmend auch der MGMT Promotor Methylierungsstatus und das Resektionsausmaß in den Fokus gerückt.

Das bezüglich Erkrankungsalter und präoperativem Allgemeinzustand homogen verteilte Patientenkollektiv wurde hierfür nach drei Therapiekonzepten stratifiziert. Die erste Patientengruppe wurde ohne FGS operiert, eine adjuvante Therapie durch das Stupp-Schema fand nicht statt. Die Patienten der zweiten Gruppe wurden nach einer zytoreduktiven Operation ohne FGS mit einer Radiochemotherapie nach dem Stupp-Schema behandelt. Die dritte Gruppe wurde nach FGS ebenfalls nach dem Stupp-Schema therapiert und stellt damit den aktuellen Therapiestandard dar.

Daten zum Resektionsgrad lagen zu allen 253 Patienten vor. Eine Vollresektion wurde bei 74 Patienten (29,2%), eine Teilresektion wurde bei 179 Patienten (70,8%) erreicht. Es konnte in unserer Analyse gezeigt werden, dass durch FGS eine Reduktion des Anteils der Teilresektionen um 18,5% erreicht werden konnte. Eine in der frühen (<72 h) postoperativen MRT-Kontrolle nachgewiesene komplette Entfernung der Kontrastmittel-affinen Tumoranteile korrelierte dabei mit einem signifikant verbesserten *Overall Survival* (OAS) (Vollresektion 20,3 vs. Teilresektion 9,4 Monate, $p < ,01$) und *Progression-Free-Survival* (PFS) (Vollresektion 8,7 vs. Teilresektion 3,8 Monate, $p < ,01$).

Die statistische Analyse zeigte sowohl im Gesamtvergleich der Therapiegruppen, als auch im paarweisen Vergleich ein signifikant besseres OAS der dritten Gruppe (FGS+Stupp) (OAS 20,1 Monate gegenüber den anderen beiden Gruppen (OAS Gruppe 1: 8,8 Monate, Gruppe 2: 16,6 Monate, $p < ,01$). Das progressionsfreie Intervall der Gruppe 3 zeigte kein signifikant besseres Ergebnis als Gruppe 2 ($p = ,912$).

Im Vergleich der Patientenkollektive bezüglich des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus zeigte sich ein statistisch signifikant besseres OAS bei Patienten mit nachgewiesener Methylierung (OAS 23,2 bei MGMT pos. vs. 16,8 Monate bei MGMT neg., $p = ,018$).

Als wichtigste Einflussgröße für das OAS zeigt sich in unserem Patientenkollektiv das Ausmaß der Resektion.

Zusammenfassend ist durch die Einführung der FGS sowie der adjuvanten Chemotherapie nach dem Stupp-Protokoll in den letzten Jahren eine wesentliche Prognoseverbesserung bei Patienten mit primären Glioblastomen erzielt worden.

Diese Ergebnisse, welche bereits im Vorfeld als Studienergebnisse nachgewiesen werden konnten, sind auf den klinischen Alltag übertragbar.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AIP	Apoptosis Inhibitor Protein
BCNU	Bis-Chlorethyl-NitrosUrea
CBTRUS	Central brain tumor registry of the United States
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CT	Computertomographie
DCS	Direkte cortikale Stimulation
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNS	Direkte Nervenstimulation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FGS	Fluorescence-guided Surgery
GBM	Glioblastoma multiforme
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HE	Hämatoxylin- Eosin (Färbung)
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IONM	Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
KM	Kontrastmittel
LOH	Loss of Heterozygosity

MDM	Murine Double Minute
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCIC	National Cancer Institute of Canada
nm	Nanometer
OAS	Overall Survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSEP	Somato-Sensorisch evozierte Potentiale
TGF	Transforming Growth Factor
TMZ	Temozolomid
VEP	Visuell evozierte Potentiale
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Glioblastoma multiforme.....	
1.1.1 Allgemeines 4	
1.1.2 Klinik 6	
1.1.3 Diagnostik 6	
1.1.4 Histopathologie des Glioblastom 8	
1.2 Therapie des Glioblastom.....	
1.2.1 Tumorresektion 9	
1.2.2 Die 5-ALA-fluoreszenzgestützte Tumorresektion 11	
1.2.3 Lokale, intrakavitäre Therapie des GBM 12	
1.2.4 Radiotherapie 13	
1.2.5 Chemotherapie 14	
1.2.6 Rezidivtherapie 17	
1.3 Supportive Therapien.....	
1.3.1 Kortikosteroide 18	
1.3.2 Thromboseprophylaxe 18	
1.3.3 Antikonvulsiva 18	
1.3.4 Begleitende psychoonkologische Therapie 18	
1.4 Prognose und prognostische Einflussfaktoren.....	
2 Zielsetzung der Arbeit.....	22
3 Methodisches Vorgehen.....	23
3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	
3.2 Statistische Datenerhebung und Definitionen.....	
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Einfluss der ALA-gestützten Resektion und der Radiochemotherapie auf das OAS.....	
4.1.1 OAS im Vergleich der Gruppen 28	
4.2 Der Einfluss des Resektionsgrades auf das OAS.....	
4.2.1 OAS nach Resektionsgrad 30	
4.2.2 PFS nach Resektionsgrad 31	
4.3 Andere Einflussfaktoren auf das OAS.....	
4.4 Der Einfluss des MGMT Promotor Methylierungsstatus auf das OAS.....	

5 Diskussion.....	36
6 Schlussfolgerung.....	39
Literaturverzeichnis.....	40

1 Einleitung

Die malignen Tumoren des zentralen Nervensystems stellen mit einem Anteil von circa 2-3% aller Neoplasien eher seltene Erkrankungen dar. Die Inzidenz in Nordamerika und Europa beträgt 10-12 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und ist weitgehend konstant. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Männer: Frauen = 1,35:1).

Bislang konnten keine exogenen Risikofaktoren wie z.B. Nikotinabusus oder Schadstoffe in Lebensmitteln sicher mit der Entstehung von Hirntumoren in Verbindung gebracht werden, eine Ausnahme stellt hier die erhöhte Inzidenz ca. 10-20 Jahre nach Radiotherapie des Gehirns (Wrensch et al., 2002) dar.

Tumorart	WHO-Grad	Anteil an den Gliomen
Astrozytome		
■ pilozytisch	■ I	20-30 %
■ diffus	■ II	
■ anaplastisch	■ III	
Glioblastome	IV	50 %
Oligoastrozytome/ Oligodendrogliome	II-III	3-8 %
Ependymome	I-III	2-6 %

Tabelle 1: **Prozentuale Verteilung der Gliome.**
Modifiziert nach Schlegel et al., 2003.

Maligne Hirntumoren betreffen alle Altersstufen, jedoch mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade (Wrensch et al., 2002; Zülch, 1986). Unter den Neoplasien des Kindesalters rangieren die malignen Tumoren des ZNS (Zentrales Nervensystem) nach den Leukämien und Lymphomen an zweiter Stelle. In der Altersgruppe von 0-20 Jahren werden das langsam wachsende pilozytische Astrozytom und das Medulloblastom am häufigsten diagnostiziert.

Mit Ausnahme des pilozytischen Astrozytoms von Kindern und Jugendlichen haben gliale Tumoren in aller Regel eine schlechte Prognose.

Die biologische Wertigkeit der glialen ZNS-Tumoren wird durch das histopathologische Grading der WHO repräsentiert (Tab. 1). Der Übergang einer Neoplasie von einem ursprünglich niedriggradigen Astrozytom zu einer maligneren Form ist sehr häufig.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem primären Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV), das 50% der Gliome ausmacht.

Die weltweit gültige WHO Klassifikation ordnet die Tumoren des zentralen Nervensystems einer vierstufigen Graduierung zu, die Hinweise zu Malignitätsgrad und Prognose geben.

Das Glioblastom wird als histologisch hochmalignes Grad-IV-Gliom definiert.

Die aktuelle Auflage der WHO Klassifikation der astrozytären Tumore aus dem Jahr 2007 enthält sowohl neue Tumorentitäten wie z.B. das pilomyxoide Astrozytom (WHO-Grad II) als auch neue Differenzierungen bereits bekannter Tumoren (Tab. 2).

WHO-Grad	Tumor	Dignität	Histologie	Inzidenz 100.000/Jahr
I	Pilozytisches Astrozytom	benigne	zellarm, bipolare Tumorzellen mit haarförmigen Fortsätzen, Rosenthal-Fasern, intrazytoplasmatische Proteinablagerungen, wenig Mitosen	0,33
II	Diffus-infiltrierendes Astrozytom	niedriggradig	Kernatypien a.) fibrilläres Astrozytom b.) gemistozytisches Astrozytom	0,09
	Pilomyxoides Astrozytom		Mukoide Matrix, längliche Kerne, bipolares Zytoplasma mit langen Fortsätzen	0,27
III	Anaplastisches Astrozytom	maligne	Kernatypien Mitosen	0,4
IV	Glioblastoma multiforme	hochmaligne	Zellreich, polymorph, sehr hohe Mitose- und Proliferationsrate, strichförmige Nekrosen, Pallisadenstellung der Tumorzellen, ausgeprägte Gefäßproliferation	3,17

Tabelle 2: **WHO, Klassifikation der astrozytären Tumoren des ZNS, 4. überarbeitete Auflage.**

Modifiziert nach Louis et al., 2007. Inzidenzen gemäß *Central brain tumor registry of the United States (CBTRUS)*.

1.1 Das Glioblastoma multiforme

1.1.1 Allgemeines

Der Begriff des Glioblastoma multiforme wurde 1926 von Harvey Cushing und Percival Bailey geprägt und beinhaltet die Beobachtung, dass der Tumor mit Blutungen, Zysten, gelblichen Nekrosen und grau-weißlichem Tumorgewebe ein vielfältiges Erscheinungsbild („bunte“ Schnittfläche) aufweist (Bailey und Cushing, 1926) (Abb. 1).



Abb. 1: **Koronarschnitt, temporo-mesiales Glioblastoma multiforme des rechten Temporallappens. „Buntes Schnittbild“ mit vitalen Tumoranteilen, flächigen Nekrosen und Blutungen.**

Mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Neuropathologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

Das Glioblastoma multiforme ist heute mit einer Inzidenz von 3 bis 3,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr in Europa und USA (regionale Unterschiede bis 5/100 000) der häufigste und gleichzeitig maligneste Hirntumor des Erwachsenen (WHO Grad IV) und stellt ca. 50% aller Astrozytome (Tab. 1). Das mediane Alter bei

Diagnose beträgt 64 Jahre (Ohgaki und Kleihues, 2005). Um das 70. Lebensjahr erreicht die Inzidenz ein Plateau. Männer sind im Vergleich zu Frauen mit einer Verteilung von 1,7:1 deutlich häufiger betroffen. Vereinzelt wird das Glioblastom mit hereditären Erkrankungen wie dem Li-Fraumeni oder Turcot's Syndrom in Verbindung gebracht. Mehr als 95% der Glioblastome entstehen jedoch ohne familiäre Disposition.

Der überwiegende Teil der Glioblastome (90%) entwickelt sich als primäres Glioblastom, daneben finden sich Malignisierungen aus niedriggradigen Gliomen zu sekundären Glioblastomen. Deren Entwicklung mit insgesamt längerem Verlauf wurde bereits im Jahre 1940 beschrieben (Scherer, 1940). Die häufigsten Lokalisationen sind die Großhirnhemisphären mit bevorzugtem Wachstum entlang von Faserbahnen der weißen Substanz (z.B. Corpus callosum), bei Kindern ist, im Vergleich zum Erwachsenenalter, häufiger der Hirnstamm und das Cerebellum betroffen. Die weitaus meisten Glioblastome sind unifokal, in 4-16 % der Fälle findet sich bereits bei Erstdiagnose ein primär multizentrisches Wachstum (Batzdorf und Malamud, 1963). Hemisphärische Tumoren, die über die Balken in die andere Hirnhemisphäre wachsen, werden als „Schmetterlingsgliome“ bezeichnet. Das Wachstumsmuster ist aufgrund der erheblichen Migrationsfähigkeit der Tumorzellen typischerweise diffus infiltrativ. Häufig beobachtet man die Ausbreitung des Tumors in benachbarte Hirnareale über Myelinfaserbündel der weißen Substanz.

Aufgrund der raschen Wachstums und der weiterhin unbekanntem Risikofaktoren, spielen Früherkennung und Prophylaxe klinisch derzeit keine Rolle. Als einziger gesicherter Risikofaktor für die Entstehung glialer Tumoren sind ionisierende Strahlen zu nennen (Ohgaki und Kleihues, 2005). Bildgebende Verfahren als Screening Untersuchung sind lediglich bei o.g. hereditären Syndromen mit Neigung zur Ausbildung von Gliomen sinnvoll.

Metastasierungen außerhalb des ZNS finden sich bei den gliomatösen Tumoren extrem selten (Hamilton MG, et al., 2014).

Neben der Tumorlokalisierung und -progression sind Alter und Karnofsky-Index bei Diagnosestellung bekannte wesentliche Einflussgrößen für die Prognose (Shaw et al., 2003). Insgesamt ist die Prognose des Grad IV Glioms mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 3,3% nach zwei Jahren im Spontanverlauf und einem medianen Gesamt-

überleben von 14,6 Monaten bei aktueller Standardtherapie sehr schlecht (Stupp et al., 2005).

Daher ist es für die Behandelnden und Patienten von vorrangigem Interesse, durch optimale Therapieoptionen die Lebensqualität und das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern.

1.1.2 Klinik

Die Anamnese ist insbesondere beim primären GBM (Glioblastoma multiforme) in aller Regel kurz. Bis zur Diagnosestellung vergeht zumeist weniger als ein Jahr (Busch, 1963). Je nach Lokalisation des Tumors imponieren neben Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen und Stauungspapille auch unspezifische Symptome, wie Schwindel und Übelkeit. Insbesondere erstmalige fokale oder generalisierte Anfälle bei Erwachsenen sind nicht selten Hinweis auf eine zerebrale Raumforderung. Fokal neurologische Ausfälle wie Seh- oder Sprachstörungen, Paresen oder Sensibilitätsstörungen gehören ebenfalls zu den häufigeren Symptomen. Eine pharmakologische Oedemreduktion mit Kortikosteroiden oder alternativ kurzfristig mit Mannitol führt häufig vorübergehend zu einer deutlichen Minderung der Symptome und somit auch zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Piette et al., 2006; Wick und Küker, 2004; Batchelor und Byrne, 2006).

1.1.3 Diagnostik

Methode der Wahl zur Darstellung hirneigener Tumoren ist die Kontrastmittel gestützte MRT (Magnetresonanztomographie), bei der T1- und T2 gewichtete Sequenzen eine deutlich bessere Einschätzung der Tumorausdehnung ermöglichen, als die Computertomographie. Nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einer inhomogenen Anreicherung, insbesondere in der Tumorrandzone, die als typisches ring- oder girlandenförmiges KM (Kontrastmittel)- Enhancement sichtbar ist (Abb. 2). Zusätzlich finden sich häufig Zysten und Einblutungen, typisch ist auch das häufig ausgedehnte perifokale Oedem.

Insbesondere zur orientierenden Untersuchung sowie in Notfällen wird zur Beurteilung der Raumforderung die KM-gestützte Computertomographie (CT) eingesetzt. In dieser Modalität lässt sich der Tumor in aller Regel darstellen und in seiner Ausdehnung beur-

teilen, eine sichere Abgrenzung zu benachbarten Strukturen und damit OP-Planung ist jedoch nicht möglich, was eine präoperative MRT heutzutage unerlässlich macht.

Angiographisch können pathologische Gefäßproliferate sichtbar gemacht werden, dies findet in der Routine allerdings keine Anwendung.

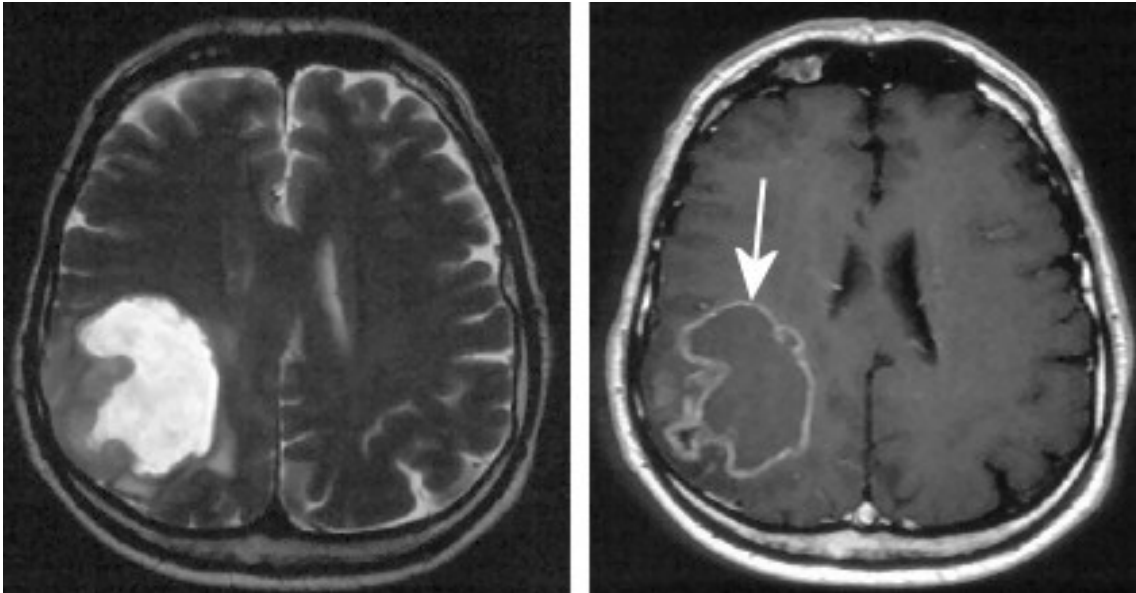


Abb. 2: **Axiales MRT eines rechts parieto-occipitalen Glioblastoms, links (T2 Wichtung), rechts (T1 Wichtung) mit KM.** Überwiegend zystischer Befund mit wenig solidem Tumor in der Wand, ausgedehnte zentrale Nekrose, vergleichsweise wenig Oedem. Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf.

Als weitere diagnostische Optionen sind PET-(Positronen-Emissions-Tomographie) Untersuchungen mit unterschiedlichen Markern zu nennen. Hierbei wird der Metabolismus des Tumors untersucht um z.B. nekrotische Areale von vitalem Tumor abgrenzen zu können. Eine hypermetabolische Aktivität deutet i.d.R. auf einen vitalen Tumor hin und gibt u.U. zusätzliche Hinweise für das Grading. Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ermöglicht Aussagen über die Konzentration spezifischer Stoffwechselprodukte ohne die Notwendigkeit einer Biopsie. Zur Darstellung kommen Einzelspektren oder mehrere Spektren in Form einer Metabolitenkarte.

In vielen Fällen wird bei neu aufgetretenen bildgebenden Befunden zunächst mittels stereotaktischer Hirnbiopsie die Diagnose neuropathologisch gesichert. Differenzialdia-

agnostisch kommen insbesondere Metastasen, Abszesse aber auch primäre oder sekundäre zerebrale Lymphome in Frage.

Tumormarker in Serum oder Liquor stehen bislang nicht zur Verfügung.

1.1.4 Histopathologie des Glioblastom

Das Glioblastom entsteht nach heutiger Auffassung aus neuronalen Stamm- oder Vorläuferzellen. Histopathologisch zeigt sich ein zellreicher Tumor mit ausgeprägten Anaplasiezeichen, zahlreichen Mitosen sowie flächenhaften oder strichförmigen Nekrosen sowie ausgeprägten Gefäßproliferationen (Abb. 3).

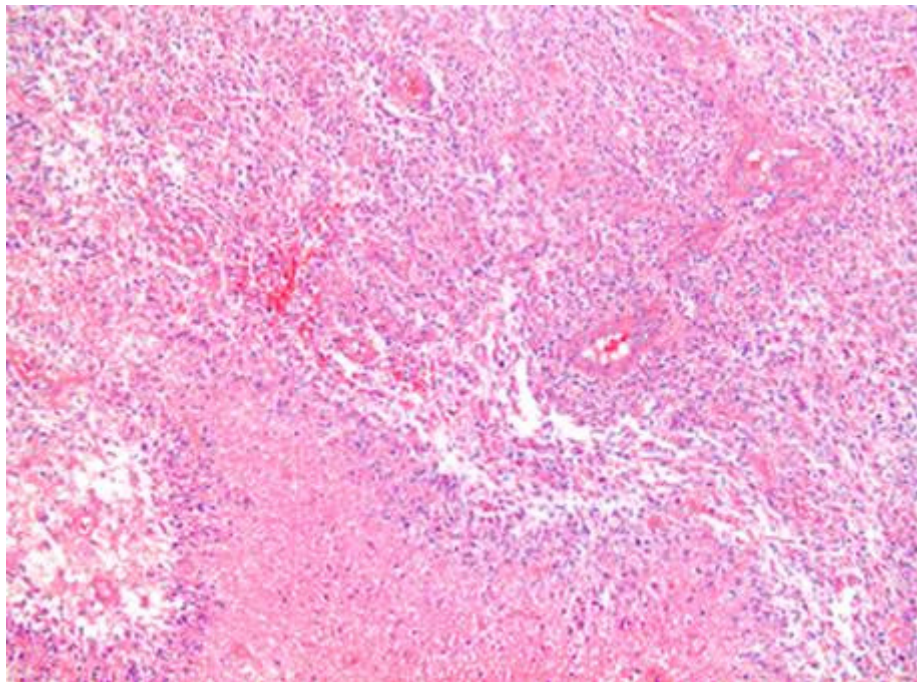


Abb. 3: **Histologisches Beispielpräparat HE.** (Hämatoxylin Eosin Färbung), Vergrößerung 200-fach. Glioblastoma multiforme mit hoher Zelldichte und starker Zellpolymorphie. Ausgedehnte Nekrose (unten) mit angrenzender palisadenartiger Anordnung pleomorpher Tumorzellen. Typische Ausprägung von Gefäßproliferationen (rechts oben).
Mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Neuropathologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

Bestehen histopathologisch Unsicherheiten, kann immunhistochemisch das gliale saure fibrilläre Protein (*Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP*) in den Tumorzellen des Glioblastoms nachgewiesen werden.

1.2 Therapie des Glioblastom

Das GBM zählt zu den therapierefraktärsten und aggressivsten malignen Tumoren. Die Therapie ist erschwert durch rasche Progredienz, das infiltrative Wachstum und dem oft unzureichenden Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen. Hohe Rezidivraten und kurze Intervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs erfordern zusätzlich zügige, auf jeden Patienten individuell abgestimmte Therapieentscheidungen. Dabei stehen der Erhalt der Lebensqualität und die Vermeidung zusätzlicher neurologischer Defizite an erster Stelle. Zu Beginn des Therapiemanagements steht die bioptische Diagnosesicherung oder wenn möglich, die primäre, möglichst radikale chirurgische Resektion des Tumors. Als adjuvant aktuelle Therapiestandard bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom gelten die konkomitante Radiochemotherapie und die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid (Stupp et al., 2005).

1.2.1 Tumorresektion

Die Komplettresektion der soliden Anteile des malignen Glioms stellt aufgrund seines infiltrativen Wachstums insbesondere bei Befall eloquenter Hirnstrukturen eine neurochirurgische Herausforderung dar. Das intraoperative neurophysiologische Monitoring ermöglicht eine erhöhte Sicherheit bezüglich der Schonung neuronaler Strukturen und reduziert die Häufigkeit postoperativer neurologischer Defizite (Wirtz et al., 2000). Wachoperationen sind besonders vor dem im Vordergrund stehenden Aspekt des Funktionserhaltens heutzutage etabliert und ermöglichen bei geeigneten Patienten unter Einsatz des intraoperativen Monitorings einen verbesserten Schutz funktioneller Hirnareale (z.B. Motorischer Kortex, Hirnstamm, Stammganglien und Rückenmark) sowie eine Reduktion der postoperativen Morbidität.

Allerdings zeigen randomisierte Studien zum Vergleich der Wachoperation zur Operation in Vollnarkose wechselnde Ergebnisse hinsichtlich des Resektionsgrades (Gupta et al., 2007; Pinsker et al., 2007; Shinoura et al., 2008).

Um den Zugewinn an Lebenszeit nicht mit einer für den Patienten unzumutbaren Minderung der Lebensqualität durch ein funktionelles Defizit zu bezahlen, muss in jedem Fall ein Kompromiss zwischen Radikalität des chirurgischen Eingriffs und potentiellen

Nebenwirkungen getroffen werden. Die gesicherte Datenlage hinsichtlich des Überlebensvorteils durch ein hohes Resektionsausmaß (in der Regel werden 95% gefordert) erschweren die Behandlung weiter, da Teilresektionen oder Debulking nicht mit einer signifikanten Überlebensverlängerung einhergehen (Lacroix et al., 2001).

Das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IONM) im Rahmen der Wachoperation oder beim intubierten Patienten, wird einerseits zur kontinuierlichen Überwachung eloquenter neuronaler Strukturen, als auch zur Lokalisation gefährdeter Strukturen (Mapping) genutzt (Szelenyi et al. 2007 und 2010).

Für die Gliomchirurgie ist insbesondere die Anwendung der Motorisch Evozierten Potentiale (MEP's), der Somato-Sensorisch Evozierten Potentiale (SSEP's) sowie dem kortikalen Mapping durch direkte Nervenstimulation (DNS) und direkte kortikale Stimulation (DCS) von hoher Bedeutung.

Eine Studie von Beez et al aus dem Jahr 2013 untersuchte die Reaktionen von 105 Patienten auf die Belastungen der Patienten während einer Wachoperation hinsichtlich der Parameter Schmerz und Angst. Hierbei zeigte sich, dass sich die Mehrheit der Patienten intraoperativ lediglich geringfügig bezüglich beider Parameter beeinträchtigt fühlte, so dass davon ausgegangen werden kann, dass bei guter Vorbereitung der Patienten hinsichtlich bestmöglicher Schmerz- und Angstreduktion von einer sehr guten Akzeptanz der Wachoperation ausgegangen werden kann.

Primäre Operationsziele sind neben der histologischen Diagnosesicherung und Zytoreduktion gerade im Falle eines Rezidives die Ermöglichung adjuvanter Therapien (z.B. lokale Chemotherapie mit Carmustin, Gewebegewinnung für immunmodulatorische Verfahren (Vakzination) sowie die Symptomreduktion.

Eine Aussage über das Ausmaß der Resektion kann durch die frühe, d.h. innerhalb von maximal 72 Stunden postoperativ durchgeführte Kernspintomographie getroffen werden. Unter einer kompletten Resektion versteht man hierbei, dass in dem ersten postoperativen MRT kein Kontrastmittel anreicherndes Gewebe in der vormaligen Tumoregion zu finden ist. Die Teilresektion ist als mindestens 50%ige Reduktion der Tumormasse definiert.

1.2.2 Die 5-ALA-fluoreszenzgestützte Tumorresektion

5-Aminolävulinsäure (5-ALA) ist eine Aminosäure aus der Gruppe der Ketocarbonsäuren und Vorstufe des Häm in der Porphyrinsynthese. Im Jahre 1948 konnten Figge et al. eine Akkumulation von Hämatoporphyrin in neoplastischem Gewebe feststellen und zeigten somit den Zusammenhang zwischen Anreicherung der Substanz und hohen Mitoseraten in Geweben. In der Onkologie gewann 5-ALA aufgrund seiner relativen Tumorselektivität und seiner raschen Metabolisierung zunehmend an Bedeutung. Bestimmte Malignomzellen sind in der Lage exogen zugeführtes 5-ALA in fluoreszierendes Protoporphyrin IX umzusetzen. Hierfür wird dem Patienten 3-6 Stunden vor Einleitung der Anästhesie 20 mg/kg/KG einer 5-Aminolävulinsäure oral als wässrige Lösung verabreicht. Nach Fluoreszenzanregung mit blau-violetter Licht wird mit Hilfe eines 440 nm Wellenlänge-Filters eine intensive Rotfluoreszenz sichtbar (Abb. 4). Das ist daher i.d.R. deutlich vom gesunden Gewebe abgrenzbar. Moderne neurochirurgische Operations-Mikroskope sind mit einer festen installierten ALA-Optik ausgerüstet.

Man unterscheidet intraoperativ zwei Fluoreszenzqualitäten. Während die solide Fluoreszenz (tiefrot) dichtes Tumorgewebe darstellt, ist eine vage Fluoreszenz (rosa oder lachsfarben) eher mit infiltrativen Anteilen des Tumors in gesundem Gewebe vereinbar. Durch die bereits intraoperativ mögliche Einschätzung des Resektionsgrades lassen sich Operationsqualität und Patientensicherheit deutlich verbessern. Eine genaue Beurteilung diesbezüglich ist allerdings der postoperativen MRT vorbehalten.

Die 5-ALA-Glioma Study Group (Stummer et al., 2006 und 2008) konnte den Wert einer maximalen Tumorresektion gegenüber einer Teilresektion oder Biopsie erneut beweisen. Neben dem Gesamtüberleben der Patienten wurden weitere Patientendaten mittels multivariater Analyse bewertet. Hierbei wurde der Karnofsky-Index (Quantifizierung von Einschränkungen der Alltagsfähigkeiten bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen) vor der Operation, das Alter des Patienten, die Restfluoreszenzierung und Restanreicherung von Kontrastmittel im postoperativen MRT ausgewertet. Es konnte ein hochsignifikant längeres Überleben der ALA-gestützt operierten Patienten mit fehlendem Nachweis von residuellem KM-affinen Tumor im frühen postoperativen MRT gezeigt werden (medianes Überleben 16,7 vs. 11,8 Monate, $p < ,0001$), (Stummer et al., 2008).

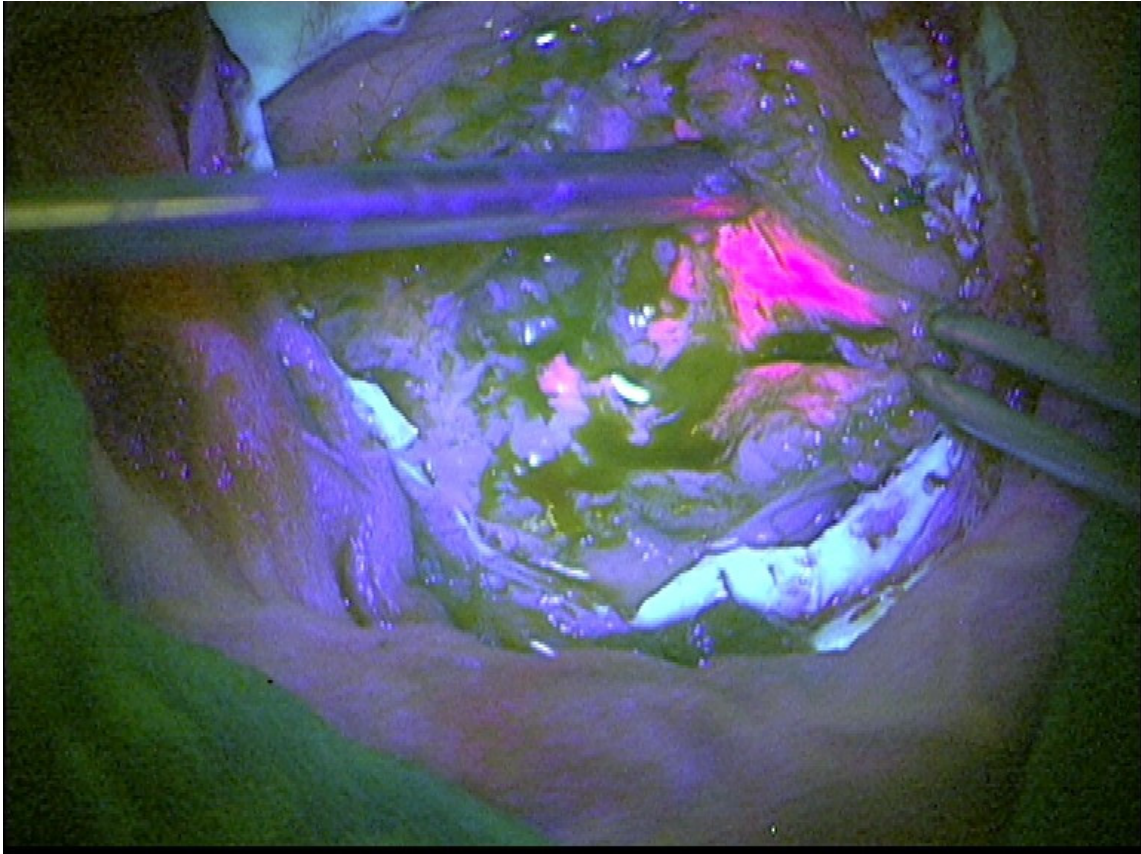


Abb. 4: **5-ALA-gestützte Tumorresektion mit Beobachtungsfiler.**
Deutliche ALA-Fluoreszenz im vitalen Tumorgewebe, eigene Aufnahme aus der Neurochirurgie der Uniklinik Düsseldorf.

1.2.3 Lokale, intrakavitäre Therapie des GBM

Das Einsetzen von Carmustin-freisetzenden Implantaten (*Gliadel Implantat*) in die Resektionshöhle unmittelbar nach maximaler Tumorresektion kommt in der Regel nur in Rezidivsituationen zum Einsatz und ermöglicht das direkte Einbringen hoher Wirkstoffkonzentrationen in das Gewebe. Jedes Implantat enthält 7,7 mg Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, BCNU) in einer biologisch abbaubaren Polymermatrix. Das Gliadel Copolymer wird zu 70% in den ersten drei Wochen nach Implantation abgebaut. Insgesamt können bis zu acht Implantate in die Resektionshöhle eingebracht werden. Systemische Toxizität kann mit diesem Verfahren umgangen werden, die Verträglichkeit für den Patienten ist gut. Eine Studie von Westphal et al., konnte zeigen, dass die lokale Chemotherapie mit BCNU, die mediane Überlebenszeit auf 14 Monate im Vergleich zu 12 Monaten mit Placebo, verbessern konnte (Westphal et al., 2006).

1.2.4 Radiotherapie

Bereits in den Jahren 1978 und 1979 konnten verschiedene Studien den positiven Einfluss der postoperativen Strahlentherapie auf das mediane Überleben belegen (Anderesen, 1978; Walker, 1979). Die adjuvante Strahlentherapie besteht in ihrer aktuell etablierten Form aus einer fraktionierten Bestrahlung der Tumorregion mit 5 x 1,8-2 Gy (Gray)/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy ca. mit einem Bestrahlungsbeginn ein bis zwei Wochen postoperativ. Das Zielvolumen wird dreidimensional möglichst exakt unter Einhaltung der Toleranzgrenzen zu kritischen Strukturen anhand der postoperativen Bildgebung bestimmt (Laperrier et al., 2002). Die gezielte Bestrahlung ermöglicht die Schonung des gesunden Hirngewebes und eröffnet die Möglichkeit einer etwaigen strahlentherapeutischen Nachbehandlung, da die Toleranzdosis mit der Verkleinerung des Behandlungsvolumens ansteigt. Trotz des stark infiltrativen Wachstums des Grad IV Glioms, zeigt die Gesamthirnbestrahlung keinen Vorteil gegenüber der fokussierten Bestrahlung und ist daher heute obsolet. Die Effizienz der Strahlentherapie begründet sich auf der Schädigung der DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) und Hemmung der Mitoseaktivität der Tumorzellen. Subakut auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie radiogene Nekrosen lassen sich in der Bildgebung nur schwer von einer Tumorprogression abgrenzen. Zur genaueren postoperativen Differenzierung zwischen Strahlennekrose und einem Rest- bzw. Rezidivtumor, wurden neuere PET Methoden mit den Aminosäuretracern ¹¹C-Methionin (MET) bzw. ¹⁸F-Fluorethyltyrosin entwickelt, die eine bessere Planung der postoperativen Radiotherapie ermöglichen sollen (Grosu et al., 2005). Weitere Diagnostika sind für diese häufige Fragestellung aktuell in der klinischen Erprobung.

In der palliativen Gesamtsituation beschränkt man die Gesamtdosis auf 45 Gy in Fraktionen von 5x3 Gy/Woche oder alternativ 5x2, 66 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy. Besonders bei älteren Patienten und bei schlechter Prognose hat sich diese Therapieform bewährt (Roa et al., 2004).

Bislang geht man von einer Verlängerung der Lebenserwartung durch alleinige Strahlentherapie von 3 Monaten aus (Barker et al., 1996). Bei älteren Patienten mit malignen Astrozytomen ist die Strahlentherapie der alleinigen supportiven Therapie überlegen (Keime-Guibert et al., 2007).

1.2.5 Chemotherapie

Obwohl Glioblastome oftmals eine primäre Resistenz gegen verschiedene Zytostatika besitzen und die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie bei erstdiagnostizierten GBM in den letzten Dekaden kontrovers diskutiert wurde, sind sowohl die adjuvante Chemotherapie als auch die postoperative Strahlentherapie mit konkomitanter Chemotherapie fester Bestandteil der aktuellen Gliomtherapie. In der Gruppe der Alkylantien spielen lipophile Substanzen eine besondere Rolle, da sie in der Lage sind die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Als weitere wirksame Substanzgruppe sind Nitrosharnstoffe wie Carmustin (BCNU: Bis-Chlorethyl-Nitroso Urea), Lomustin (CCNU: Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea) und Nimustin (ACNU: 1-[(4-Amino-2-Methylpyrimidin-5-yl) Methyl]-3-(2-Chlorethyl)-3-Nitrosoharnstoff) zu nennen. Da es nach Anwendung von Nitrosharnstoffen häufig zu protrahierten Leuko- und Thrombopenien kommt, wird heute zunehmend häufiger das deutlich nebenwirkungsärmere Temozolomid eingesetzt.

Temozolomid ist ein Imidazo-Tetrazin-Derivat und als insgesamt gut verträgliches, oral applizierbares Alkylanz der zweiten Generation besser verträglich als seine Vorgänger und findet Anwendung in der Therapie sowohl neu diagnostizierter, als auch rezidivierender Glioblastome. (Friedman et al., 2000). Seine Wirkung beruht auf der Störung der DNA-Replikation der Tumorzelle. In zahlreiche Studien konnten nicht nur die Wirksamkeit der Einzelsubstanz, sondern vielmehr auch die additiven Effekte des Temozolomids in Kombination mit Radiotherapie (Wick et al., 2012, Stupp et al. 2009; van Rijn et al., 2000) gezeigt werden. Wegweisend für die Therapie des neu diagnostizierten GBM, war einige Jahre später die europäische Phase II Studie EORTC 22981/26981, die einen reinen Strahlentherapiearm mit einer Patientengruppe verglich, die postoperativ zusätzlich zur Strahlentherapie eine begleitende adjuvante TMZ (Temozolomid) Therapie erhielt. Die Daten von insgesamt 573 Patienten aus 85 Therapiezentren (medianes Lebensalter 56 Jahre), von denen bei 84 % eine operative Resektion des Tumors vorangegangen war, wurden in einem *Follow up* von 28 Monaten bezüglich medianem Überleben, 2- Jahres-Überlebensrate und progressionsfreiem Überleben analysiert.

Während die erste Patientengruppe ausschließlich mit Radiotherapie, 2 Gy an 5 Tagen/Woche über 6 Wochen (Gesamtdosis 60 Gy) behandelt wurde, bestand die Thera-

pie bei der Vergleichsgruppe aus Radiotherapie plus kontinuierlicher Gabe von 75 mg/m² Temozolomid 7 Tage /Woche während der gesamten Dauer der Radiotherapie. Dieses Regime war gefolgt von einer adjuvanten Temozolomid Therapie mit 6 Zyklen von 28 Tagen mit 150-200 mg/m² an 5 Tagen/Woche. Bei Patienten mit ausschließlicher Radiotherapie wurde eine 2 Jahres-Überlebensrate von lediglich 10,4 % und ein medianes Überleben von 12,1 Monaten ermittelt. Im Vergleich dazu, betrug die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die Radiotherapie plus Chemotherapie erhalten hatten 26,5%, das mediane Überleben 14,6 Monate. Zusätzlicher Vorteil dieses Therapieschemas ist die nachgewiesene geringe Toxizität sowie die Verbesserung der Lebensqualität durch die Option der ambulanten Therapie.

Als wichtiger prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Temozolomidtherapie konnte der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus entschlüsselt werden. In einer Begleitstudie zur EORTC 22981 NC/IC3- Studie zeigten M. Hegi und Mitarbeiter den Zusammenhang zwischen dem Methylierungsstatus des Promotors des DNA-Reparaturenzyms 06-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT) und dem Ansprechen von neu diagnostizierten Glioblastomen auf die Therapie mit Temozolomid (Hegi et al. 2008). Patienten mit einer MGMT-Promotor Hypermethylierung (entspricht einer verminderten MGMT Expression), sprechen deutlich besser auf Alkylantien an, da die therapeutisch induzierte DNA Schädigung durch das Reparaturenzym vermindert repariert wird. Bei Patienten mit methyliertem Promotorstatus konnte nahezu eine Verdopplung des progressionsfreien Intervalls auf 10,3 Monate im Vergleich zu 5,3 Monaten bei Patienten mit nichtmethyliertem Status dokumentiert werden. Das mediane Überleben war mit 21,7 vs. 12,7 Monate signifikant verbessert, die 2-Jahre-Überlebensrate wies mit 46% vs. 13,8% sogar einen mehr als dreifach erhöhten Wert auf (Hegi et al. 2008). Der Methylierungsstatus wird mittels methylierungsspezifischer PCR (Polymerase Chain Reaction) (Weller et al. 2010) oder Pyro-Sequenzierung von Natriumbisulfit modifizierter DNA (Wick et al., 2014) ermittelt.

Neben dem hier beschriebenen Stupp-Schema (Abb. 7) kommen zahlreiche weitere Therapieschemata mit TMZ zum Einsatz (Jalali R et al., 2007; Minniti et al., 2008)

Die Studienlage legt nahe, dass insbesondere jüngere Patienten von der adjuvanten Chemotherapie profitieren. Als gesicherte Faktoren, die den Therapieverlauf positiv beeinflussen, gelten ein hoher Karnofsky-Index oder auch Performance Status und eine für

die Resektion günstige Tumorlokalisation. Neuere Studien belegen auch bei älteren Patienten die Relevanz des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus hinsichtlich der Entscheidung für ein optimales Therapieschema (Wick et al., 2012; Malmström et al., 2012).

Simultan zur Strahlentherapie wird heute bei Patienten unter 70 Jahren standardmäßig eine Behandlung mit Temozolomid durchgeführt. Für die Durchführbarkeit eines ambulanten Therapieplans ist die ausreichende Compliance des Patienten von entscheidender Bedeutung. Tägliche Medikamenteneinnahme, wöchentliche Blutbildkontrollen und Einhaltung der Bestrahlungszeiten müssen gesichert sein. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit aus den Gruppen 2 und 3 wurde mit Temozolomid nach dem Stupp Protokoll therapiert. Im Therapieschema der „Stupp-Studie“ wird begleitend zur Radiotherapie mit 60 Gy (in Einzeldosen von 2 Gy wochentags von Montag bis Freitag) eine orale Chemotherapie mit 75 mg/m^2 per os pro Tag verabreicht. Nach dieser „Begleittherapiephase“ über 42 Tage wird vier Wochen pausiert. Anschließend beginnt die „Erhaltungsphase“, die in sechs Zyklen gegliedert ist und in der der Patient an fünf Tagen der Woche Temozolomid in ansteigender Dosierung bis zu 200 mg/m^2 erhält. Nach Abschluss der Therapie sollten auch bei fehlenden Hinweisen auf ein Rezidiv MRT-Kontrollen in Abständen von drei Monaten für mindestens ein Jahr und darüber hinaus in größeren Abständen erfolgen.

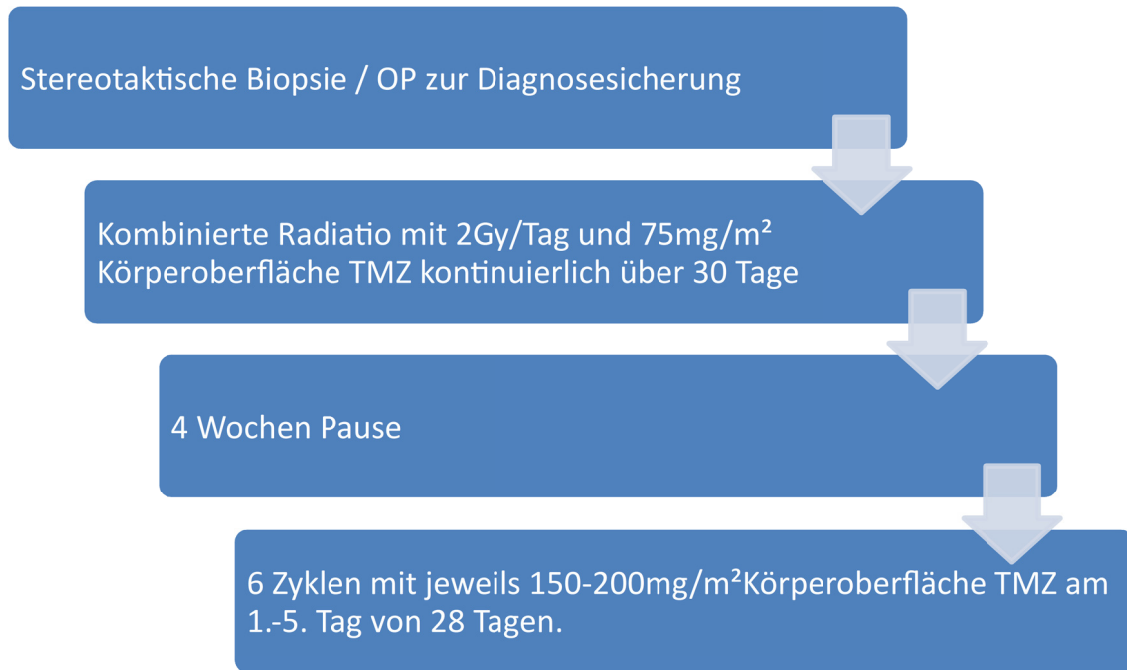


Abb. 5: **Standardtherapie des neu diagnostizierten Glioblastoms seit 2005.**
(Stupp et al., 2005).

Unter konkomitanter Temodal-Therapie kommt es häufig zu einem deutlichen Abfall der CD4 Zellzahl und damit zu einem ansteigenden Risiko für eine *Pneumocystis carinii*-Infektion. Neben Laborkontrollen ist zur Infektionsprophylaxe daher begleitend zur Radiochemotherapie eine *Pneumocystis-Carinii*-Prophylaxe durch ein entsprechendes Antibiotikum erforderlich (z.B. Trimethoprim-Sulfamethoxazol).

1.2.6 Rezidivtherapie

Zur Therapie des WHO Grad IV Glioms besteht je nach Lokalisation und gutem Allgemeinzustand des Patienten (Young et al., 1981) die Möglichkeit der erneuten zytoreduktiven Resektion, einer weiteren Bestrahlung z.B. in Form einer stereotaktischen hypofraktionierten Strahlentherapie (Park et al., 2013) und der Wiederaufnahme der Chemotherapie mit Temozolomid, sofern die Primärtherapie mit TMZ zu einer Stabilisierung geführt hatte und das Rezidiv erst nach Beendigung der Chemotherapie aufgetreten ist.

1.3 Supportive Therapien

1.3.1 Kortikosteroide

Die Therapie eines nahezu regelhaft auftretenden perifokalen Oedems mit Dexamethason führt meist rasch zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik (Piette et al., 2006). Nach der perioperativen Gabe (in der Regel 3x4 mg/die) wird die Medikation postoperativ rasch beendet. Die Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden ist nur in Ausnahmefällen notwendig. Eine Ausnahme stellen mit Carmustin lokal behandelte Patienten dar, hier hat sich im klinischen Setting eine prolongierte Applikation als sinnvoll erwiesen.

1.3.2 Thromboseprophylaxe

Um dem allgemein bei Malignomen erhöhten Risiko der Thromboseentwicklung entgegen zu wirken, kommt vorzugsweise niedermolekulares Heparin zur Anwendung. Das Auftreten einer intrakraniellen Blutung unter Heparintherapie konnte im klinischen Alltag und in einigen kleineren Studien bisher als gering eingestuft werden (Hamilton JD, et al., 1994).

1.3.3 Antikonvulsiva

Bei peri- oder postoperativer symptomatischer Epilepsie kann eine Therapie mit Antikonvulsiva z. B. Valproat oder Levetiracetam erforderlich sein.

1.3.4 Begleitende psychoonkologische Therapie

Da im Rahmen der Erkrankung häufig psychische Komorbiditäten auftreten, ist es essentiell, im Gespräch mit dem Patienten und unter Einbeziehung naher Angehöriger sowie ggf. auch durch weitere Diagnostik z. B. mit Depressionsskalen (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), eine Stabilisierung der Psyche des Patienten anzustreben. Neben der medikamentösen Behandlung mit Antidepressiva (z.B. Citalopram) können auch Gesprächstherapie und Krisenintervention unter Einbeziehung eines Psychoonkologen hilfreich sein (Weitzner, 1999). Neuere Studien belegen die Wirksamkeit

psychoonkologischer Begleittherapie hinsichtlich der Krankheitsverarbeitung sowie der Reduzierung psychischer und psychosozialer Probleme im Rahmen maligner Erkrankungen (Faller et al. 2013).

1.4 Prognose und prognostische Einflussfaktoren

Die Prognose des Glioblastoms ist trotz intensiver Erforschung der chirurgischen, medikamentösen sowie strahlentherapeutischen Therapie weiterhin infaust. Unbehandelt sowie bei rein symptomatischer Therapie ist, in Abhängigkeit der Lokalisation und Ausdehnung des GBMs, mit einer Lebenserwartung von wenigen Wochen bis wenigen Monaten zu rechnen (Walker, 1979). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt auch unter Ausschöpfung aller Therapieoptionen lediglich bei ca. 5% (Dolecek et al., 2012).

Unter prognostischen Faktoren werden allgemein solche Einflussfaktoren verstanden, die positiv mit dem OAS (*Overall Survival*) oder PFS (*Progression Free Survival*) korrelieren. Bereits zahlreiche ältere Studien zeigten ein besseres OAS von Patienten mit einem hohen Wert $> 70\%$ im Karnofsky Index. Auf der Basis der EORTC/NCIC Studie von 2005 wurden das Lebensalter bei Diagnosestellung, Karnofsky Index, Resektionsgrad und MGMT-Hypermethylierungsstatus als entscheidende Prognosefaktoren definiert (Gorlia et al., 2008).

Primäre Glioblastome gehen in ca. 34% der Fälle mit EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*)-Amplifikationen und Überexpressionen einher. Hiermit sind sowohl eine rasche Progredienz, eine insgesamt schlechtere Prognose und eine Resistenz gegenüber ionisierenden Strahlen und zytotoxischen Substanzen assoziiert. Neben PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*)-Mutationen spielen auch p16-Deletionen und Amplifikationen des MDM2 (*Murine Double Minute*)-Gens eine Rolle. Sekundäre Glioblastome betreffen meist Menschen im mittleren Lebensalter. Hier finden sich in mehr als 65 % der Fälle Deletionen des Tumorsuppressorgens TP53, das auf dem Chromosom 17 lokalisiert ist. Bei insgesamt 60-80% aller Glioblastome ist der eines Allels des Chromosoms 10 (*Loss-of-Heterozygosity*, LOH) festzustellen, der für die Veränderung verschiedener Tumorsuppressorgene (z.B. PTEN) verantwortlich ist (Ohgaki et al., 2004).

Glioblastome mit oligodendroglialer Komponente zeigen gehäuft Verluste von genetischem Material auf den Chromosomen 1p und/oder 19q.

Insbesondere bei Patienten im mittleren Lebensalter konnte eine Punktmutation des IDH1 (Isocitrat-Dehydrogenase)-Gens, nachgewiesen werden (Watanabe et al., 2009). Verluste des PTEN Gens, das auf Chromosom 10 lokalisiert ist, werden beim primären Glioblastom vermehrt beobachtet. Das PTEN Gen kodiert für die multifunktionelle Phosphatase PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*), die ein Teil der Signaltransduktion ist. In der normalen Zelle agiert PTEN als Tumorsuppressorprotein. In mehr als zwei Drittel der Glioblastome (69%) findet man Allelverluste auf dem Chromosom 10. Mutationen des PTEN-Gens (10q23) sind in 24 % der Glioblastome nachweisbar (Ohgaki und Kleihues, 2005)

2010 wurde erstmals durch die Sequenzierung der U87MG Zelllinie festgestellt, dass neben der PTEN-Mutation noch weitere Mutationen in über 500 Genen für die genetischen Veränderungen bei Glioblastomen verantwortlich sind (Clark et al., 2010; Appin, Brat 2014).

Eine histologische Unterscheidung primärer und sekundärer Glioblastome ist nicht möglich, sie unterscheiden sich jedoch in ihren molekulargenetischen Alterationen (Tab. 3), aus denen sich die unterschiedliche Pathogenese erklären lässt.

Primäres Glioblastom (<i>de novo</i> Entstehung)	Sekundäres Glioblastom (Entstehung aus niedrigmalignen Astrozytomen)
EGFR Amplifikation und Überexpression	TP53 Mutationen
MDM2 Amplifikationen und Überexpression	IDH 1 Mutationen
PTEN Mutationen	

Tabelle 3: **Beispiele genetischer Alterationen des primären und sekundären Glioblastoms.**

Modifiziert nach Ohgaki und Kleihues (2007).

Der Karnofsky Index (*Karnofsky Performance Status Scale*) wurde 1949 von David A. Karnofsky eingeführt und beschreibt in der Onkologie die Leistungsfähigkeit des Patienten im Alltag (Karnofsky und Burchenal, 1949). Dadurch können erkrankungsbedingte Einschränkungen der Aktivität bewertet und das Ausmaß der Selbstständigkeit operationalisiert und verglichen werden. Der Einfluss des Karnofsky Status, das Alter des Patienten und die Art der Therapie auf das Überleben wurde in verschiedenen Studien untersucht (Shaw et al., 2003). Als weiterer Maßstab zur Evaluation der Lebensqualität findet auch der Index der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Anwendung. Die ECOG Skala klassifiziert die Aktivität des Patienten in Stufen von 1-4 beginnend mit normaler Leistungsfähigkeit (1) bis zu ständiger Bettlägerigkeit (4) (Verger et al., 1992).

Karnofsky-Index

- 100 % Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
- 90 % minimale Krankheitssymptome
- 80 % normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
- 70 % eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
- 60 % gelegentliche fremde Hilfe
- 50 % krankpflegerische und ärztliche Hilfe erforderlich, nicht dauernd bettlägerig
- 40 % bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
- 30 % schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
- 20 % Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
- 10 % moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Insgesamt sind die Überlebenszeiten der Glioblastompatienten multifaktoriell beeinflusst und daher sehr heterogen, nur 5% aller Patienten überleben länger als drei Jahre und werden als Langzeitüberleber bezeichnet (Krex et al., 2007).

2 Zielsetzung der Arbeit

In der vergangenen Dekade wurden neue operative und adjuvante Therapien zur Behandlung des GBM etabliert. Die Umsetzung der durch prospektiv randomisierte Studien empfohlenen Therapieoptionen in die tägliche Praxis eines neurochirurgischen Zentrums ist ein wichtiger Faktor für die Patientenversorgung.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Übertragbarkeit des bereits in verschiedenen Studien beschriebenen verbesserten Outcome für Glioblastompatienten durch die FGS (*Fluorescence-guided Surgery*) und adjuvante Radiochemotherapie nach dem Stupp Schema auf den klinischen Alltag.

Diese Arbeit beschreibt die Veränderungen zahlreicher etablierter onkologischer statistischer Parameter durch die Einführung dieser neuen Therapieformen anhand der retrospektiven Auswertung einer prospektiven single-center Datenbank.

3 Methodisches Vorgehen

Seit 1998 werden die epidemiologischen und klinischen Daten von Glioblastom-Patienten in der Datenbank der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf gesammelt. Die Patientendaten werden mit einer speziell für diese Aufgabe programmierter Microsoft Office Access 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA)-Datenbank verwaltet. Die Dateneingabe erfolgt über verschiedene Formulare, deren Eintragungen im Stammdatenblatt des Patienten tabellarisch organisiert sind und deren Daten laufend aktualisiert werden. Die Analyse der anonymisierten Daten im Rahmen dieser Arbeit wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (**Studiennummer Ethikkommission:4341**).

Innerhalb der Datenbank wurden folgende Daten erhoben:

- Datum der Erstdiagnose
- Tumorlokalisation
- Karnofsky Index bei Erstdiagnose
- Neuropathologische Diagnostik / Grading
- MGMT-Promotor-Methylierungsstatus
- Tumorprogression
- Rezidiv
- Biopsie / Radikalität des operativen Eingriffs
- Resektion mit oder ohne 5-ALA
- Therapie: Radiatio, Chemotherapie nach dem Stupp-Schema
- Sterbedaten

Der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus wurde mittels Methylierungsspezifischer PCR im Institut für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt (Felsberg et al., 2011).

Fehlende Daten, insbesondere Sterbedaten, die für diese Arbeit von entscheidender Bedeutung sind, wurden durch direktes Nachfragen beim behandelnden Hausarzt, weiterbehandelnden Krankenhäusern oder Hospizen ermittelt.

Die vorliegende Arbeit stützt sich ausschließlich auf folgende Daten:

Geschlecht	99 weiblich	154 männlich
Alter bei Erstdiagnose	Median: 58,7 Monate	SD: 12,85
Karnofsky Index vor OP	Median: 84 %	SD: 12

Tabelle 4: **Demographische Daten und Karnofsky Index.**

(SD = *Standard Deviation*; OP = *Operation*)

Anzahl der Patienten innerhalb der Gruppen (Gesamt 253)	Gruppe 1: 163 Patienten	Gruppe 2: 22 Patienten	Gruppe 3: 68 Patienten
Resektionsgrad (alle Patienten)	Vollresektion 74 Patienten (29,2%)	Teilresektion 179 Patienten (70,8%)	
MGMT-Promotor-Methylierungsstatus (wurde bestimmt bei 97 Patienten)	42 Patienten positiv	55 Patienten negativ	

Tabelle 5: **Übersicht Stratifizierungen des Patientenkollektivs.**

3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die bei der Erstdiagnose des Glioblastoma multiforme das 18. Lebensjahr vollendet hatten und in unserem Institut zwischen 2002 und 2009 zytoreduktiv operiert wurden.

Patienten, die biopsiert, jedoch in der Folge nicht zytoreduktiv operiert wurden, Patienten mit unvollständigem Datensatz oder deren weiterer Krankheitsverlauf nicht weiterverfolgt werden konnte, wurden nicht berücksichtigt.

Ausschlusskriterien waren der Widerruf der Einverständniserklärung und Umzug des Patienten ins Ausland.

Insgesamt wurden die Daten von 253 Patienten analysiert.

3.2 Statistische Datenerhebung und Definitionen

Es wurden drei Behandlungsgruppen verglichen:

1. Patienten, die keine ALA- gestützte Resektion erhalten haben und deren nachfolgende Radio- und Chemotherapie nicht nach dem Stupp-Schema durchgeführt wurde.
2. Patienten, die keine ALA-gestützte Resektion erhalten haben und postoperativ mit Radiochemotherapie nach dem Stupp-Schema therapiert wurden.
3. Patienten, die sowohl ALA-gestützt operiert wurden und adjuvante Radiochemotherapie nach dem Stupp-Schema erhalten haben.

Weitere Stratifizierungen berücksichtigen den MGMT-Promotor-Methylierungsstatus und den Resektionsgrad. Der Resektionsgrad wurde ermittelt über die frühe postoperative MRT (innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ) und je nach Nachweis von kontrastmittelaufnehmendem Tumorgewebe in Voll- oder Teilresektion unterteilt.

Für normalverteilte Variablen wurde der T-Test, für unabhängige Variablen der Mann-Whitney U-Test angewandt.

Unterschiede des OAS und PFS der drei Behandlungsgruppen wurden mittels Kaplan-Meier Schätzer und Log Rank Test analysiert. Die Zusammenhänge zwischen Thera-

pieschemata, Alter, Geschlecht, präoperativem Karnofsky-Index, MGMT-Promotor-Methylierungsstatus, OAS und PFS, wurden über die Cox-Regression bewertet.

Als primäre Endpunkte für das OAS bzw. PFS wurden das Auftreten eines Rezidivs bzw. der Tod des Patienten festgelegt.

Das PFS wurde definiert als Zeitspanne von der histologischen Erstdiagnose des GBM bis zur Diagnose des ersten Rezidivs in der MRT (Magnetresonanztomographie). Das OAS wurde definiert als Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Tod. OAS und PFS wurden in Monaten ermittelt.

Das Signifikanzniveau wurde anhand der Stichprobengröße auf 0.05 bzw. 0.01 festgelegt.

4 Ergebnisse

In dieser retrospektiven statistischen Arbeit werden die Daten von 253 interdisziplinär behandelten Patienten mit primären GBM aus den Jahren 2002-2009 in Hinblick auf die unterschiedlichen Therapiekonzepte stratifiziert und mittels Überlebensanalysen, Korrelationen und T-Test hinsichtlich des Einflusses auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall analysiert. Die statistische Analyse erfolgte mit PASW Statistics 18 (IBM, Armonk, New York, USA). Stand der Datenbank bei Auswertung: Januar 2010.

Insgesamt wurden 253 Patienten, davon 99 weiblich und 154 männlich, in die Studie eingeschlossen. Der Median des Patientenalters bei Erstdiagnose lag bei 58,7 Jahren (Standardabweichung SD 12,85).

Der präoperative Karnofsky-Index zeigte ein Median von 84,3 (SD 12,32).

Demographische Faktoren, die in Vorstudien Einfluss auf das Outcome der Patienten hatten könnten, wie das Alter ($p=,722$) und der präoperative Karnofsky-Index ($p=,089$) waren innerhalb der Gruppen gleichmäßig verteilt, die Vergleichbarkeit ist somit gegeben.

4.1 Einfluss der ALA-gestützten Resektion und der Radiochemotherapie auf das OAS

Insgesamt wurden epidemiologische und medizinische Daten bezüglich des Therapieregimes von 253 Patienten analysiert (Gruppe 1: 163, Gruppe 2: 22, Gruppe 3: 68 Patienten). Es konnten signifikante Unterschiede des OAS zwischen den Gruppen gezeigt werden (Gruppe 1= 8,8 Monate, Gruppe 2=16,6 Monate, Gruppe 3=20,1 Monate, $p=<,01$). Eine tabellarische Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 6 und 7.

Die Daten hinsichtlich des OAS wurden in 41 Fällen zensiert (16,2%, Gruppe 1= 5 Pat. (3,1%), Gruppe 2=5 Pat. (22,7%), Gruppe 3=31 Pat. (45,6%). Die unterschiedlichen prozentualen Anteile der zensierten Daten ergeben sich aus der Tatsache, dass die unterschiedlichen Therapieregime zu unterschiedlichen Zeiten genutzt wurden. Der Mantel-

Cox Rank Test zeigte hoch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich des OAS ($p=>,01$).

Der Paarvergleich, dargestellt in Tabelle 8, zeigte einen hochsignifikanten Unterschied im OAS zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p=<,01$), während der Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p=,189$) bzw. 1 und 2 ($p=,068$) nicht signifikant ausfiel.

4.1.1 OAS im Vergleich der Gruppen

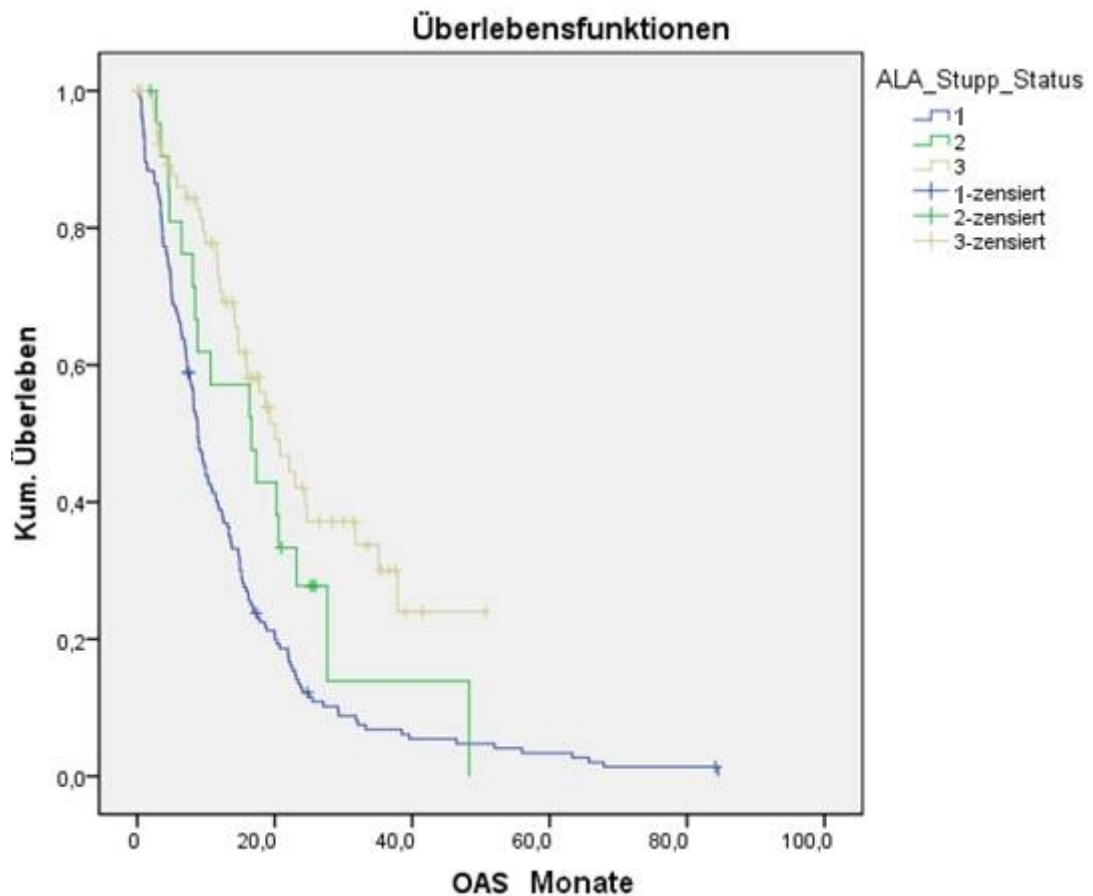
Behandlungsgruppe	Schätzer (Monate)	95% CI
Gruppe 1: FGS-/Radiochemotherapie-	8,83	7.60-10.06
Gruppe 2: FGS-/Radiochemotherapie+	16,60	6.68-26.51
Gruppe 3: FGS+/Radiochemotherapie+	20,10	15.0-25.20
Gesamt	11,76	9.53-14.00

Tabelle 6: Einfluss des Therapieregimes auf das OAS (Monate).

Behandlungsgruppe	Median (Monate)			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
1: FGS-/Radiochemotherapie-)	8,833	,627	7,604	10,062
2: FGS-/Radiochemotherapie+	16,600	5,061	6,681	26,519
3: FGS+/Radiochemotherapie+	20,100	2,602	15,000	25,200
Gesamt	11,733	1,185	9,410	14,057

Tabelle 7: Einfluss des Therapieregimes auf das OAS (Monate).

	Behandlungsgruppe	1(FGS-/Radiochemotherapie-)		2(FGS-/Radiochemotherapie+)	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank Test	1 (FGS-/Radiochemotherapie-)			3,336	
	2 (FGS-/Radiochemotherapie+)	3,336	,068		
	3 (FGS+/Radiochemotherapie+)	24,696	,000	1,725	,189

Tabelle 8: **Paarweiser Vergleich der Gruppen, Log Rank Test.**Abb. 6: **Kaplan-Meier Kurve zum Einfluss auf das OAS (Monate) für die einzelnen Therapieregime.**

Gruppe 1: FGS-/Radiochemotherapie-, Gruppe 2: FGS-/Radiochemotherapie+,
 Gruppe 3: FGS+/Radiochemotherapie+.

4.2 Der Einfluss des Resektionsgrades auf das OAS

Daten über den Resektionsgrad liegen von allen 253 Patienten vor. Eine Vollresektion wurde bei 74 (29,2%), eine Teilresektion bei 179 Patienten (70,8%) des Kollektivs erreicht. Durch den Einsatz von FGS konnte eine Reduktion des Anteils der Teilresektionen um 18% erreicht werden. In der frühen postoperativen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass eine hochsignifikante Korrelation des Anteils der Vollresektionen zu dem Einsatz der FGS besteht ($p = <.01$). Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über den Einfluss des Resektionsgrades auf das OAS (Vollresektion 20,3 vs. Teilresektion 9,3 Monate, $p < .01$ (CI 0,34-0,85)). Auch die Kaplan Meier Kurve in Abbildung 7 veranschaulicht das signifikant verbesserte OAS bei Vollresektion im Vergleich zur Teilresektion.

4.2.1 OAS nach Resektionsgrad

Resektionsgrad	Median (Monate)			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
1=Vollresektion	20,300	1,718	16,933	23,667
2=Teilresektion	9,367	,926	7,553	11,181
Gesamt	11,733	1,185	9,410	14,057

Tabelle 9: Einfluss des Resektionsgrades auf das OAS (Monate).

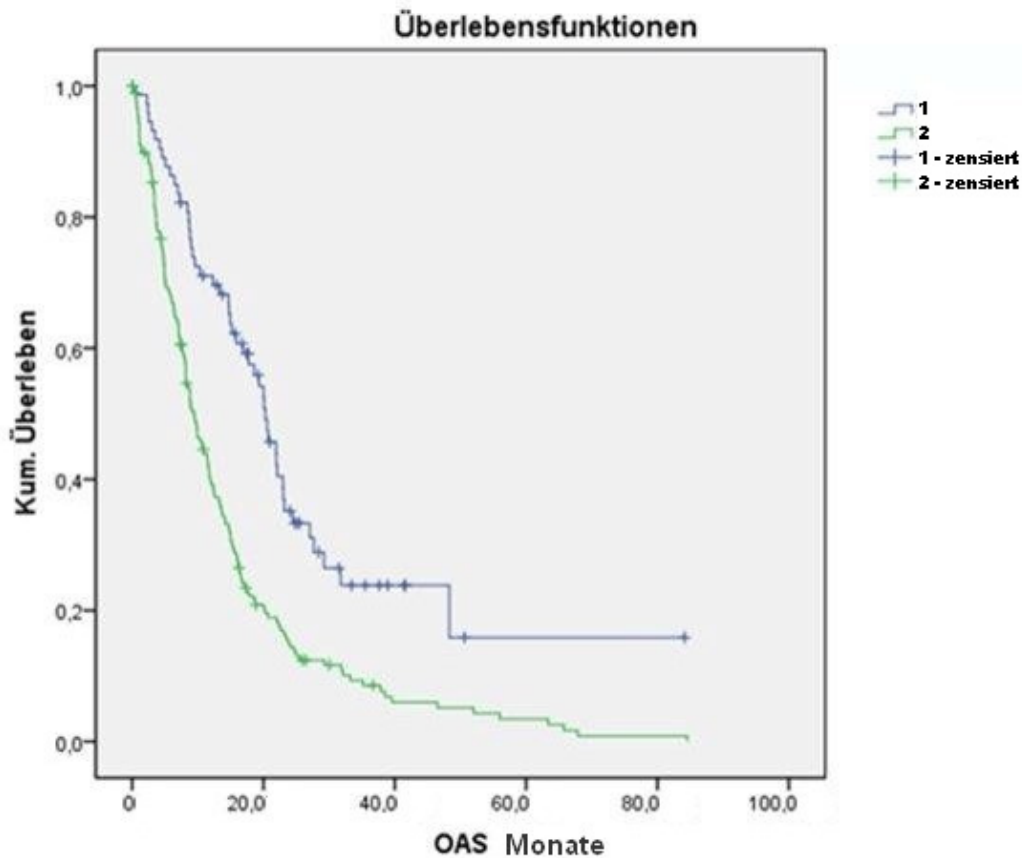


Abb. 7: **Kaplan-Meier Kurve zum Einfluss des Resektionsgrades auf das OAS (Monate)**

1 = Vollresektion, 2 = Teilresektion.

4.2.2 PFS nach Resektionsgrad

Betrachtet man das PFS in Abhängigkeit des Resektionsgrades, so zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zum Vorteil der Patienten mit einer MRT-morphologisch nachgewiesenen Vollresektion (Gruppe 1). In diesem Kollektiv errechnet sich ein PFS von 8,7 Monaten, welchem ein PFS von 3,8 Monaten in der Gruppe mit Teilresektion (Gruppe 2) gegenübersteht.

Dieser Zusammenhang wird besonders in der Kaplan-Meier Analyse in Abbildung 8 deutlich. Eine vollständige Aufführung der relevanten statistischen Daten findet sich in Tabelle 10.

Resektionsgrad	Median (Monate)			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
1 (Vollresektion)	8,700	2,075	4,633	12,767
2 (Teilresektion)	3,767	,254	3,269	4,265
Gesamt	4,433	,229	3,985	4,881

Tabelle 10: Einfluss des Resektionsgrades auf das PFS (Monate).

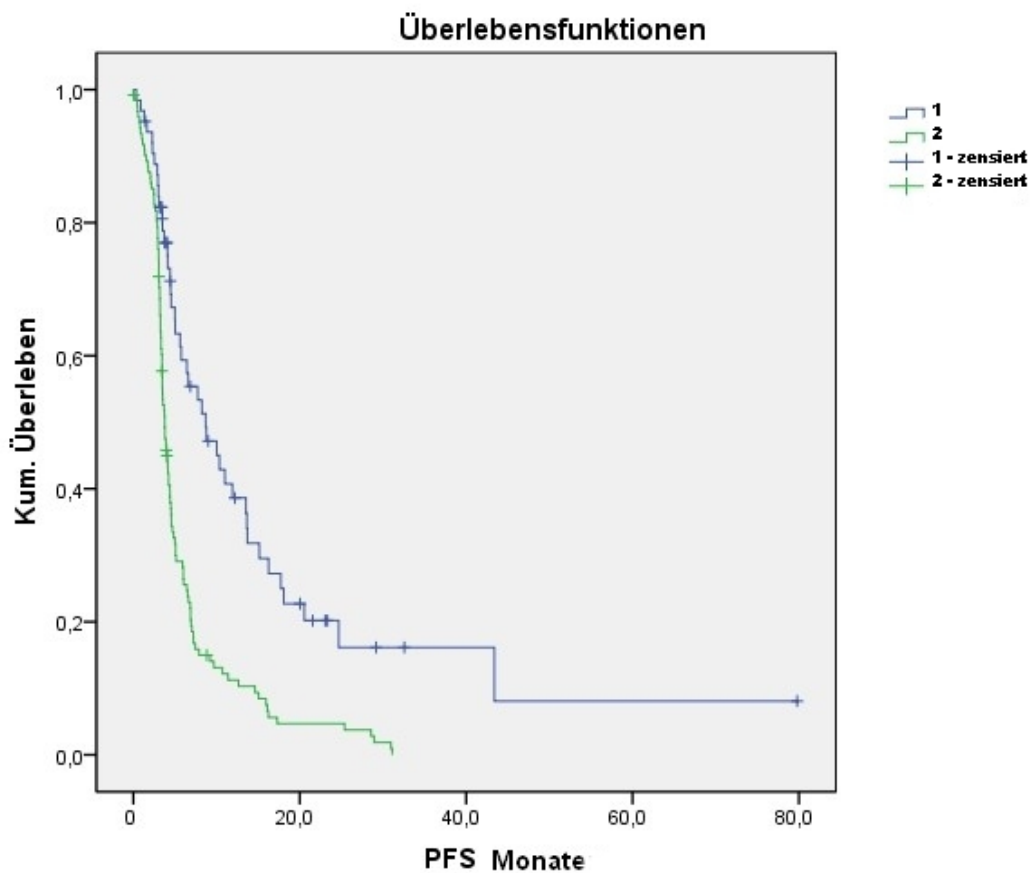


Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve für den Einfluss des Resektionsgrades auf das PFS (Monate)

1= Vollresektion, 2=Teilresektion.

4.3 Andere Einflussfaktoren auf das OAS

Neben dem MGMT Methylierungsstatus imponierten sowohl das Alter zum Operationszeitpunkt, als auch der präoperative Allgemeinzustand (Karnofsky Index) und der Resektionsgrad als weitere signifikante Einflussfaktoren innerhalb des Patientenkollektivs (Cox Regression). Eine Übersicht über die statistisch relevanten Einflussfaktoren auf das OAS zeigt Tabelle 11. Dabei errechneten sich hochsignifikante Werte für die Einflussfaktoren MGMT Promotor Methylierungsstatus ($p=,003$), den Resektionsgrad ($p=,009$) und den Karnofsky-Index ($p=,008$). Das Patientenalter bei Operation hatte signifikanten Einfluss auf das OAS ($p=,028$), während sich für das Geschlecht kein signifikanter Wert ergab ($p=,052$).

Unabhängige Variable	p	β	95% CI
Alter bei Operation	0.028*	1.02	1.02-1.04
MGMT Status	0.003**	0.51	0.33-0.79
Resektionsgrad	0.009**	0.54	0.34-0.54
Karnofsky-Index	0.008**	0.98	0.97-0.99
Geschlecht	0.052	1.33	0.99-1.77

Tabelle 11: **Demographische, genetische und chirurgische Einflussfaktoren auf das OAS.**
Cox Regression, * = signifikant, ** = hochsignifikant.

4.4 Der Einfluss des MGMT Promotor Methylierungsstatus auf das OAS

Bei 97 Patienten lagen Daten zum MGMT Promotor Methylierungsstatus vor (42 positiv, 55 negativ).

Ein positiver MGMT Promotor Methylierungsstatus korrelierte signifikant mit einem verbesserten OAS (23,1 vs. 16,8 Monate, $p = ,018$) innerhalb des Patientenkollektivs. Eine Übersicht hierzu befindet sich in Tabelle 12. Das signifikant höhere OAS bei Patienten mit positivem MGMT Promotor Methylierungsstatus zeigt sich auch deutlich in der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 9.

MGMT Status	Median (Monate)			
	Schätzer	Standard fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Gruppe 1 (MGMT Status positiv)	23,167	1,419	20,386	25,948
Gruppe 2 (MGMT Status negativ)	16,800	1,175	14,496	19,104
Gesamt	20,100	1,481	17,198	23,002

Tabelle 12: Einfluss des MGMT Promotor Methylierungsstatus auf das OAS (Monate).

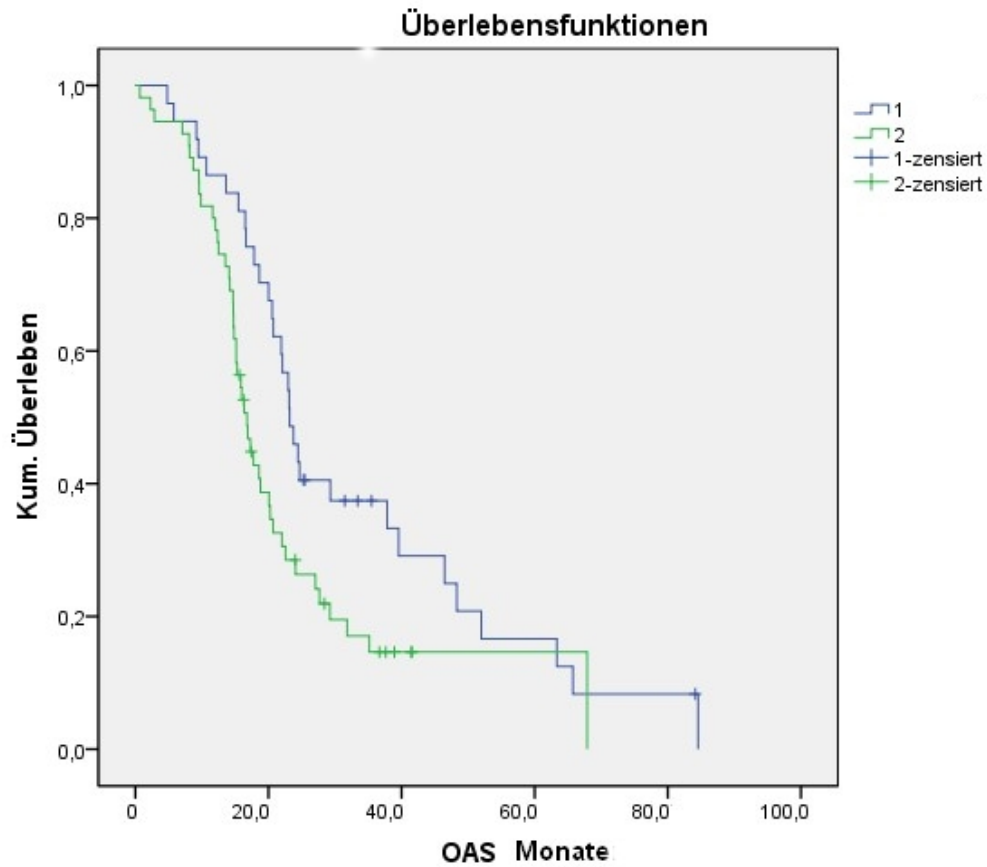


Abb. 9: **Kaplan-Meier Kurve für den Einfluss des MGMT Promotor Methylierungsstatus auf das OAS (Monate). 1 = MGMT Promotor methyliert, 2 = MGMT Promotor nicht methyliert.**

5 Diskussion

Die Etablierung der FGS und der Radiochemotherapie mit Temozolomid ermöglichte eine beträchtliche Verbesserung des OAS und PFS bei GBM Patienten. Seit Einführung der FGS ist ein deutlicher Anstieg des Anteils der Vollresektionen zu beobachten, dessen positive Korrelation zu einem verbesserten OAS in mehreren neueren Studien belegt ist (Stummer et al., 2006 und 2008; Pichlmeier et al., 2008). Dies konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden.

Ein erhebliches Problem beim Vergleich bereits vorliegender Studien bezüglich des Einflusses des Resektionsgrades auf das Überleben der Patienten, liegt in der variablen Definition der „Vollresektion“. Generell kann dieser Begriff aufgrund des diffus infiltrierenden Wachstums des GBM lediglich eine Entfernung makroskopisch erkennbarer solider Tumorteile bedeuten. Vollresektion kann, wie in der Studie von Lacroix M et al. im Jahr 2001, als Entfernung der Tumormasse von mindestens 98 % oder wie von Stummer et al. 2008 als komplette Entfernung der durch Fluoreszierung gekennzeichneten Tumorteile definiert sein. Beide Studien belegten den Therapieerfolg mit postoperativer MRT. Darüber hinaus existieren Studien, die eine Erfolgskontrolle zu ganz unterschiedlichen Zeiträumen nach der Resektion mittels CT oder MRT durchführten. Einige Studien geben diese Zeiträume mit zwei bis fünf Tagen nach Resektion an (Vuorinen et al., 2003), in anderen Arbeiten wird der Zeitpunkt der radiologischen Kontrolle gar nicht angegeben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können daher nur unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Definitionen der Vollresektion mit unterschiedlichen Studien verglichen werden. Die Arbeitsgruppe um Lacroix konnte in ihrer Studie im Jahr 2001 an 416 GBM-Patienten zeigen, dass eine Reduktion der Tumormasse von über 89 % zu einem signifikant erhöhten OAS führte (Lacroix et al., 2001).

In der Vergangenheit haben verschiedene Studien das verlängerte OAS durch Mehrfachresektionen bei Glioblastom-Patienten belegt. Das Fehlen von Daten zur Re-Resektion stellt daher einen potentiellen Nachteil der vorliegenden Arbeit dar.

Ziel der vorliegenden Studie war es vielmehr, den Einfluss der FGS und adjuvanter Radiochemotherapie nach dem Stupp- Schema im klinischen Alltag im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie (Gruppe 3 vs. Gruppe 2), abzubilden. Obgleich viele mögliche Einflussfaktoren bislang ungeklärt sind und der weiteren Erforschung bedürfen,

sprechen die dargestellten signifikanten statistischen Ergebnisse für ein verbessertes Outcome der GBM Patienten unter dem aktuellen Therapiestandard.

In einer neueren Analyse vom Johnson wurde der Einfluss der Einführung von Temozolomid als Standard-Chemotherapeutikum in die Behandlung von GBM Patienten in den USA durch den Vergleich von Patienten, die vor und nach 2004 behandelt worden, dargestellt (Johnson und O'Neill, 2012). Die FGS ist in den USA nicht zugelassen und war deshalb nicht Gegenstand der Studie. Johnson verglich in seiner Studie 6673 Patienten mit GBM aus der Zeit von 2000 bis 2003, also vor Einführung der Therapie mit Temozolomid, mit einer Gruppe von 7259 Patienten die Temozolomid erhielten, aus der Zeitspanne von 2005 bis 2008. Bei Patienten, die eine Tumorresektion und Radiotherapie erhielten, betrug die mediane Überlebenszeit in den Jahren 2000 bis 2003 12,0 Monate vs. 14,2 Monate in dem Zeitraum von 2005 bis 2008. Das von den amerikanischen Kollegen angegebene OAS von 14,2 Monaten entspricht recht exakt unseren Ergebnissen der vergleichbaren Behandlungsgruppe 2. Man kann daher vermuten, dass die weitere Erhöhung des OAS in der Gruppe 3 durch einen höheren Anteil von Vollresektionen, respektive einen insgesamt erhöhten Resektionsgrad durch die FGS induziert ist.

Neben der FGS sind in den letzten Jahren weitere Techniken in der GBM-Behandlung etabliert worden, welche wahrscheinlich einen synergistischen Effekt ausüben. Hierzu zählt die Neuronavigation, sowie die intraoperative MRT und die 3D Sonographie. Diesen Entwicklungen werden von einigen Autoren verbesserte Resektionsergebnisse und auch ein verlängertes OAS attestiert (Kuhnt et al., 2011; Saether et al., 2012). Ein Maximum an Sicherheit hinsichtlich des Resektionsgrades unter Beachtung des bestmöglichen Schutzes eloquenter Hirnfunktionen, kann zusätzlich durch die Kombination dieser Techniken durch Neuromonitoring mittels Wachoperationen und/oder klassischem intraoperativen Monitoring erreicht werden (Orringer et al., 2012).

Die Aufnahme eines Patienten in eine prospektive klinische Studie konnte als unabhängiger prädiktiver Faktor für das verbesserte OAS von GBM Patienten gesichert werden (Shahar et al., 2012). Hierbei konnte ein Überlebensvorteil für Patienten gezeigt werden, unabhängig davon, ob sie der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe angehörten. Die Autoren gehen davon aus, dass eine gesteigerte Frequenz von Patientenkontakten innerhalb einer klinischen Studie zu einem optimierten Therapiekonzept führen.

In dieser retrospektiven Arbeit konnten wir nun zeigen, dass der positive Einfluss der neuen Therapieformen gerade nicht auf Patienten in klinischen Studien beschränkt ist, sondern dass die Implementierung dieser Therapien in den klinischen Alltag den Patienten einen vergleichbaren Vorteil wie im Studiensetting gewährt.

Diese Arbeit stützt sich ausschließlich auf retrospektive Daten einer Single-center-Datenbank. Dies birgt zahlreiche Nachteile, die nur eingeschränkt statistische Rückschlüsse erlauben. Weitere wichtige Therapieoptionen wie Gliadel-Wafer oder die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Dennoch zeigt diese Analyse einen repräsentativen Überblick über die beachtlichen Auswirkungen der jüngsten Veränderungen in der First-Line-Therapie von GBM Patienten in einem neuroonkologischen Therapiezentrum.

6 Schlussfolgerung

Die Einführung der Fluoreszenz-gestützten Therapie sowie der Radiochemotherapie nach dem Stupp-Protokoll haben eine beeindruckende Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit von Glioblastom-Patienten induziert. Dieser Effekt ist nicht auf klinischen Studien beschränkt, sondern in der täglichen Praxis reproduzierbar. Die Kombination dieser beiden Behandlungsformen stellt den derzeitigen Standard der Behandlung von neu diagnostizierten primären Glioblastomen dar. Die Erforschung weiterer Einflussfaktoren auf die Krankheitsentwicklung sowie die Erforschung neuer Therapieformen sind trotz der erzielten Erfolge dringend gefordert.

Literaturverzeichnis

- Andersen AP (1978) Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology* 17(6): 475–484.
- Appin CL and Brat DJ (2014) Molecular genetics of gliomas. *Cancer J* 20(1):66-72.
- Bailey P and Cushing H (1926) *Tumors of the Glioma Group*. JB Lippincott, Philadelphia.
- Barker FG, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, et al. (1996) Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery* 84(3): 442–448.
- Batchelor TT and Byrne TN (2006) Supportive care of brain tumor patients. *Hematology/oncology clinics of North America* 20(6): 1337–1361.
- Batzdorf U and Malamud N (1963) The Problem of Multicentric Gliomas. *Journal of neurosurgery* 20: 122–136.
- Beez T, Boge K, Wager M, Whittle I, Fontaine D, Spena G, et al. (2013) Tolerance of awake surgery for glioma: a prospective European Low Grade Glioma Network multicenter study. *Acta neurochirurgica* 155(7): 1301–1308.
- Busch EA (1963) Indications for surgery in glioblastomas. *Clinical neurosurgery* 9: 1–17.
- Clark MJ, Homer N, O'Connor BD, Chen Z, Eskin A, Lee H, et al. (2010) U87MG decoded: the genomic sequence of a cytogenetically aberrant human cancer cell line. *PLoS genetics* 6(1): e1000832.
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE and Kruchko C (2012) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncology* 14 Suppl 5: v1-49.
- Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J and Küffner R (2013) Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(6): 782–793.
- Felsberg J, Thon N, Eigenbrod S, Hentschel B, Sabel MC, Westphal M, et al. (2011) Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *International Journal of Cancer* 129(3): 659–670.

- Figge FHJ, Weiland GS and Manganiello LOJ (1948) Cancer Detection and Therapy. Affinity of Neoplastic, Embryonic, and Traumatized Tissues for Porphyrins and Metalloporphyrins. *Experimental Biology and Medicine* 68(3): 640–641.
- Friedman HS, Kerby T and Calvert H (2000) Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical cancer research an official journal of the American Association for Cancer Research* 6(7): 2585–2597.
- Gorlia T, van den Bent, Martin J, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, 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.
- Grosu A, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, et al. (2005) L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63(1): 64–74.
- Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK and Mehta VS (2007) Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex--a prospective randomised study. *Clinical neurology and neurosurgery* 109(4): 335–343.
- Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan T, Marcel Schneiderhan T, Sabel M, Hayman A, et al. (2014) Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(22): e80-4.
- Hamilton MG, Hull RD and Pineo GF (1994) Prophylaxis of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology* 22(2): 111–126.
- Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. (2008) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(25): 4189–4199.
- Jalali R, Basu A, Gupta T, Munshi A, Menon H, Sarin R, et al. (2007) Encouraging experience of concomitant Temozolomide with radiotherapy followed by adjuvant Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: single institution experience. *British journal of neurosurgery* 21(6): 583–587.
- Johnson DR and O'Neill BP (2012) Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *Journal of neuro-oncology* 107(2): 359–364.

- Karnofsky DA and Burchenal JH (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press:196.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *The New England journal of medicine* 356(15): 1527–1535.
- Krex D, Klink B, Hartmann C, Deimling A von, Pietsch T, Simon M, et al. (2007) Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain a journal of neurology* 130(Pt 10): 2596–2606.
- Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M and Nimsky C (2011) Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-oncology* 13(12): 1339–1348.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery* 95(2): 190–198.
- Laperriere N, Zuraw L and Cairncross G (2002) Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and oncology journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 64(3): 259–273.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 114(2): 97–109.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 13(9): 916–926.
- Minniti G, Sanctis V de, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. (2008) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *Journal of neuro-oncology* 88(1): 97–103.
- Ohgaki H and Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 64(6): 479–489.
- Ohgaki H and Kleihues P (2007) Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology* 170(5): 1445–1453.

- Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre P, et al. (2004) Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research* 64(19): 6892–6899.
- Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. (2012) Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *Journal of neurosurgery* 117(5): 851–859.
- Park C, Kim JH, Nam D, Kim C, Chung S, Kim Y, et al. (2013) A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology* 15(8): 1096–1101.
- Pichlmeier U, Bink A, Schackert G and Stummer W (2008) Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-oncology* 10(6): 1025–1034.
- Piette C, Munaut C, Foidart J and Deprez M (2006) Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench. *Acta neuropathologica* 112(6): 651–664.
- Pinsker MO, Nabavi A and Mehdorn HM (2007) Neuronavigation and resection of lesions located in eloquent brain areas under local anesthesia and neuropsychological-neurophysiological monitoring. *Minimally invasive neurosurgery MIN* 50(5): 281–284.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(9): 1583–1588.
- Sæther CA, Torsteinsen M, Torp SH, Sundstrøm S, Unsgård G and Solheim O (2012) Did survival improve after the implementation of intraoperative neuronavigation and 3D ultrasound in glioblastoma surgery? A retrospective analysis of 192 primary operations. *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery* 73(2): 73–78.
- Scherer HJ (1940) Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer* 40: 159–198.
- Schlegel U, Weller M and Westphal M (2003) *Neuroonkologie*. s.l.: THIEME.
- Shahar T, Nossek E, Steinberg DM, Rozovski U, Blumenthal DT, Bokstein F, et al. (2012) The impact of enrollment in clinical trials on survival of patients with glioblastoma. *Journal of clinical neuroscience official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 19(11): 1530–1534.

- Shaw E, Seiferheld W, Scott C, Coughlin C, Leibel S, Curran W, et al. (2003) Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 57(2): S135-S136.
- Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Suzuki Y, Yoshida M, et al. (2008) [Awake surgery plays a role in neurosurgery and neuroscience]. *Brain and nerve = Shin-kei kenkyū no shinpo* 60(8): 941–947.
- Slotty PJ, Siantidis B, Beez T, Steiger HJ and Sabel M (2013) The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta neurochirurgica* 155(6): 959-63; discussion 963.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F and Reulen H (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 W, Reulen H, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J, 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, Hegi ME, Mason WP, van den Bent, Martin J, Taphoorn MJB, Janzer RC, 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. *The Lancet. Oncology* 10(5): 459–466.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent, Martin J, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine* 352(10): 987–996.
- Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, et al. (2010) Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurgical focus* 28(2): E7.
- Szelényi A, Kothbauer KF and Deletis V (2007) Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clinical neurophysiology official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118(7): 1586–1595.

- van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P and Slotman BJ (2000) Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 47(3): 779–784.
- Verger E, Salamero M and Conill C (1992) Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *European journal of cancer (Oxford, England 1990)* 28A(8-9): 1328–1330.
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M and Jääskeläinen J (2003) Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta neurochirurgica* 145(1): 5–10.
- Walker MD, Strike TA and Sheline GE (1979) An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 5(10): 1725–1731.
- Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P and Ohgaki H (2009) IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *The American journal of pathology* 174(4): 1149–1153.
- Weitzner MA (1999) Psychosocial and neuropsychiatric aspects of patients with primary brain tumors. *Cancer investigation* 17(4): 285-91; discussion 296-7.
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent, Martin J, Wick W, et al. (2010) MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature reviews. Neurology* 6(1): 39–51.
- Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D and Bortey E (2006) Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta neurochirurgica* 148(3): 269-75; discussion 275.
- Wick W and Küker W (2004) Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie* 27(3): 261–266.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 13(7): 707–715.
- Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, Deimling A von, et al. (2014) MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature reviews. Neurology* 10(7): 372–385.

- Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. (2000) The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurological research* 22(4): 354–360.
- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M and Berger MS (2002) Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology* 4(4): 278–299.
- Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, McCombs P, et al. (1981) Reoperation for glioblastoma. *Journal of neurosurgery* 55(6): 917–921.
- Zülch KJ (1986) *Brain Tumors: Their Biology and Pathology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. M. Sabel und dem Leiter der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf, Herrn Professor Dr. H. J. Steiger für die Überlassung des interessanten Themas und die freundliche fachliche Unterstützung, die das Gelingen der Arbeit möglich gemacht hat.

Herrn Prof. Dr. G. Reifenberger danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Ich danke ganz herzlich Herrn Dr. P. Slotty, der meine Arbeit mit großem Interesse begleitet und mich während der gesamten Zeit im Erlernen des wissenschaftlichen Arbeitens unterstützt und mir Mut gemacht hat.

Meiner Familie danke ich für den Beistand, die Liebe und Geduld, die für das „späte Projekt“ meines Studiums und für diese Arbeit unabdingbar waren.

Eidesstaatliche Versicherung

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

Düsseldorf, den 24.08.2014

Birgit Siantidis