

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

Einfluss diverser potentiell prognostischer Faktoren auf das Überleben sowie das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen nach Operation und adjuvanter Radio-/Chemotherapie

Dissertation

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

vorgelegt von

Antonia Vera Diamant

2017

As Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. M. Sabel

Zweitgutachter: PD Dr. med. J. Felsberg

Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor des Menschen. Trotz sich verbessernder Therapien gehört es mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als einem Jahr zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren überhaupt. Somit ist es wichtig prognostische Parameter zu identifizieren, um Therapieentscheidungen treffen zu können. In den letzten Jahren konnten bereits zahlreiche prognostische Faktoren identifiziert werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss diverser potentiell prognostischer Faktoren auf das Überleben sowie das progressionsfreie Überleben eines selektierten Patientenkollektivs. Dieses umfasst 87 Patienten, die im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 31. Dezember 2004 an der HHU Düsseldorf aufgrund eines primären supratentoriellen Glioblastoms operiert wurden und eine adjuvante Radiotherapie erhielten.

In den univariaten Analysen zeigten ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose, ein besserer postoperativer Allgemeinzustand, ein kleineres präoperatives Tumorzvolumen, eine vermehrte Operationsradikalität (geringes postoperatives Tumorzvolumen bzw. höheres Resektionsausmaß), eine einseitige Tumorkalisation, eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid sowie die Durchführung einer bzw. mehrerer Reoperation(en) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigten sich von den getesteten Faktoren lediglich eine Tumorresektion von mindestens 50% und eine durchgeführte Chemotherapie mit Temozolomid als statistisch signifikante und unabhängige Einflussfaktoren für die überlebensbasierte Prognose. Die vorliegende Arbeit stellt somit die prognostische Bedeutung dieser beiden Faktoren in dem vorliegenden Glioblastomkollektiv deutlich heraus.

Eine vermehrte Operationsradikalität zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zu eher günstigen prognostischen Faktoren (jüngeres Alter, besserer postoperativer Allgemeinzustand, adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid). Die Temozolomidtherapie wurde aufgrund des sich ändernden Therapiestandards in der Glioblastomtherapie überwiegend adjuvant nach abgeschlossener Radiotherapie durchgeführt. Auch hier konnte eine statistisch signifikante Korrelation zu eher günstigen prognostischen Faktoren gefunden werden (jüngeres Alter, besserer postoperativer Allgemeinzustand, kleines postoperatives Tumorzvolumen, Vollremission nach stattgehabter Operation, Reoperation).

In dieser Arbeit konnten trotz der kleinen Fallzahl diverse Parameter identifiziert werden, die Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose nahmen. Neben klinischen Faktoren konnten therapeutische Maßnahmen mit einem verlängerten Überleben korreliert werden. Bemerkenswert ist, dass bereits eine partielle Tumorresektion von lediglich 50% einen positiven Einfluss auf das Überleben nahm. Ebenso führte eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid – auch wenn diese nicht nach dem Schema der EORTC-Studie aus dem Jahre 2005 bereits begleitend zur Radiotherapie begonnen wurde – zu einem Überlebensvorteil. Im Kontext dieser Studie besaßen diese beiden Faktoren sogar eine größere prognostische Bedeutung als die in der Literatur gut validierten prognostischen Parameter wie das Lebensalter, der präoperative Allgemeinzustand und das präoperative Tumorzvolumen, was ihre Relevanz deutlich herausstellt.

Abkürzungsverzeichnis

ACNU	Nimustin
ALA	5-Aminolävulinsäure
BCNU	Carmustin
CCNU	Lomustin
CI	Konfidenzintervall
CT	Chemotherapie
d	Tage
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in medicine</i>
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GBM	Glioblastoma multiforme
GS	Gliosarkom
Gy	Gray
HHU	Heinrich-Heine-Universität
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
JÜR	Jahres-Überlebensrate
k.A.	keine Angabe
KÖF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-(Aktivitäts-)Index (Karnofsky Performance Status)
mg	Milligramm
MGMT	O6-Methylguanin-Methyltransferase
Mon.	Monate
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTIC	Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid
NCIC	<i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft
PCV	Procarbazin + CCNU + Vincristin
PET	Positronenemissionstomographie
RANO	<i>Response-Assessment in Neuro-Oncology</i>
RGM	Riesenzellglioblastom
RT	Radiotherapie
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SEER	<i>Survival, Epidemiology, and End Results Programm</i>
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
TMZ	Temozolomid
US	<i>United States</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
vs.	Versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
y	Jahre
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Maligne Gliome	1
1.2 Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM)	2
1.2.1 Primäres und sekundäres Glioblastom	3
1.2.2 Lokalisation	3
1.2.3 Klinische Symptomatik	3
1.2.4 Makroskopie und Mikroskopie	4
1.2.5 Immunhistochemische Diagnostik	5
1.2.6 Molekulargenetische Veränderungen	5
1.2.6.1 Prognostische Bedeutung molekulargenetischer Veränderungen	5
1.2.6.1.1 MGMT-Promotormethylierung	6
1.2.6.1.2 Mutationen im IDH1-Gen	6
1.2.6.1.3 Deletionen 1p bzw. kombinierte Deletionen auf 1p und 19q	7
1.3 Neuroradiologische Diagnostik	7
1.4 Therapie	10
1.4.1 Aktuelle Standardtherapie und Primärtherapie	10
1.4.2 Rezidivtherapie	10
1.4.3 Operation	11
1.4.4 Strahlentherapie	12
1.4.5 Chemotherapie	13
1.4.5.1 Temozolomid	13
1.4.5.2 Chemoresistenz maligner Gliome	14
1.5 Prognose und Überleben von Glioblastompatienten	15
1.5.1 Prognostische Faktoren	15
1.5.1.1 Alter	16
1.5.1.2 Geschlecht	16
1.5.1.3 Symptombdauer	16
1.5.1.4 Allgemeinzustand	16
1.5.1.4.1 Allgemeinzustand als prädiktiver Faktor	18
1.5.1.4.1.1 Einfluss des präoperativen Karnofsky-Index auf die Prognose	18
1.5.1.4.1.2 Einfluss des postoperativen Karnofsky-Index auf die Prognose	18
1.5.1.5 Tumorlokalisation	19
1.5.1.6 Tumorgöße bzw. präoperatives Tumolvolumen	19
1.5.1.7 Operationsradikalität	20
1.5.1.7.1 Qualitative und quantitative Kriterien	20
1.5.1.7.2 Postoperatives Tumolvolumen und Resektionsausmaß	20
1.5.1.7.3 Einschätzung des Neurochirurgen und bildmorphologische Kriterien	20

1.5.1.7.4	Definition des Begriffes „Komplettresektion“	21
1.5.1.7.5	Biopsie im Vergleich zur chirurgischen Tumorresektion.....	21
1.5.1.7.6	Komplettresektion im Vergleich zur inkompletten Resektion.....	21
1.5.1.7.7	Komplettresektion versus Teilresektion versus Biopsie	21
1.5.1.7.8	Postoperatives Tumolvolumen.....	22
1.5.1.7.9	Resektionsausmaß	22
1.5.1.7.10	Nutzen einer inkompletten Resektion.....	23
1.5.1.8	Reoperation	24
1.6	Ziel der Studie	25
1.6.1	Definition der Endpunkte	25
1.6.1.1	Definition Überlebenszeit/Überleben	25
1.6.1.2	Definition progressionsfreie Überlebenszeit/progressionsfreies Überleben	25
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Studiendesign.....	26
2.2	Patientenkollektiv.....	26
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3	Datenverwaltung.....	27
2.4	Datenerhebung.....	28
2.4.1	Erstoperation und Erstdiagnose	28
2.4.2	Alter	28
2.4.3	Geschlecht.....	28
2.4.4	Rezidivoperationen.....	28
2.4.5	Tumorhistologie	28
2.4.6	Dauer und Ausmaß der präoperativen Symptome.....	29
2.4.7	Ermittlung des klinischen Allgemeinzustandes	29
2.4.8	Tumorlokalisation	29
2.4.9	Präoperatives Tumolvolumen	30
2.4.10	Postoperatives Tumolvolumen.....	30
2.4.11	Resektionsausmaß.....	30
2.4.12	Postoperative Komplikationen	31
2.4.13	Todesdatum.....	31
2.4.14	Todesursache	31
2.4.15	Follow-up / Verlaufskontrollen	31
2.4.16	Tumolvolumenverlauf und Festlegung des Therapieerfolges in Anlehnung an die MacDonald-Kriterien	32
2.4.17	Definition Rezidiv	32
2.4.18	Adjuvante Therapien	33
2.4.18.1	Radiotherapie	33
2.4.18.2	Chemotherapie	33
2.4.18.2.1	Rezidiv unter Chemotherapie.....	33
2.5	Tumorummetrie (Bestimmung des Tumorummens)	34
2.5.1	Hard- und Software zur Volumetrie (<i>eFilm</i> , <i>DICOM-Works</i>)	35
2.5.1.1	<i>Merge eFilm Workstation Software</i>	36
2.5.1.2	<i>DICOM-Works</i>	36

2.6	Statistische Methoden	36
2.6.1	Univariate Analyse.....	38
2.6.2	Multivariate Analyse	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Gesamtuntersuchungsgruppe	40
3.2	Überblick Patientencharakteristika und Therapie.....	40
3.2.1	Nachbeobachtungszeit (<i>Follow-up</i>).....	42
3.2.2	Überleben der Gesamtpopulation	43
3.2.3	Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation	43
3.3	Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben (Überblick)	44
3.3.1	Ergebnisse der univariaten Analyse (Überblick)	44
3.3.2	Ergebnisse der multivariaten Analyse	46
3.4	Alter bei Erstdiagnose	47
3.4.1	„Altersverteilung“	47
3.4.2	Einfluss des Alters auf die Prognose.....	48
3.4.2.1	Einfluss des Alters auf das Überleben	48
3.4.2.1.1	Einfluss des Alters auf das Überleben (Analysen in 2 Altersgruppen dichotomisiert anhand des medianen Alters sowie > 60 vs. < 60 Jahre).....	48
3.4.2.1.2	Einfluss des Alters auf das Überleben (Analyse in 3 Altersgruppen <40 vs. 40-60 vs. >60 Jahre)	49
3.4.2.2	Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben.....	51
3.4.3	Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal „Alter“ und anderen prognostischen Faktoren	52
3.4.3.1	Alter und Resektionsausmaß	52
3.4.3.1.1	Alter und Resektionsausmaß („Vollremission“ vs. „keine Vollremission“)	53
3.4.3.1.2	Alter und Resektionsausmaß („Voll- und Teilremission“ vs. keine „Veränderung/Biopsie“)	54
3.4.3.2	Alter und Chemotherapie mit Temozolomid	54
3.4.3.3	Alter und Reoperationen.....	55
3.4.3.4	Alter und präoperativer Karnofsky-Index	56
3.4.3.5	Alter und postoperativer Karnofsky-Index	56
3.4.3.6	Alter und postoperatives Tumolvolumen.....	56
3.4.4	Zusammenfassung des Faktors „Alter“ (univariate Analyse)	57
3.5	Geschlecht.....	57
3.5.1	Geschlechterverteilung.....	57
3.5.2	Einfluss des Geschlechts auf die Prognose	58
3.5.2.1	Einfluss des Geschlechts auf das Überleben.....	58
3.5.2.2	Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben	58
3.5.3	Zusammenfassung des biologischen Merkmals „Geschlecht“ (univariate Analyse).....	59
3.6	Symptombdauer vor Erstdiagnose	59
3.6.1	Einfluss der Symptombdauer auf die Prognose	59
3.6.1.1	Einfluss der Symptombdauer auf das Überleben.....	59
3.6.1.2	Einfluss der Symptombdauer auf das progressionsfreie Überleben	60
3.6.2	Zusammenfassung des Faktors „Symptombdauer“ vor Diagnosedstellung	60

3.7	Allgemeinzustand	61
3.7.1	Präoperativer Allgemeinzustand	61
3.7.1.1	Verteilung des präoperativen Allgemeinzustandes im Glioblastomkollektiv	61
3.7.1.1.1	Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Index-Kategorien.....	62
3.7.1.2	Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf die Prognose	63
3.7.1.2.1	Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben.....	63
3.7.1.2.1.1	Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen Kategorie A vs. B/C).....	63
3.7.1.2.1.2	Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen 60-100% vs. 0-50%).....	64
3.7.1.2.2	Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreie Überleben.....	64
3.7.1.3	Zusammenhang zwischen dem Merkmal „präoperativer Allgemeinzustand“ und anderen prognostischen Faktoren	64
3.7.1.4	Zusammenfassung des Faktors „präoperativer Allgemeinzustand“ (univariate Analyse)	64
3.7.2	Postoperativer Allgemeinzustand.....	65
3.7.2.1	Verteilung des postoperativen Allgemeinzustandes im Glioblastomkollektiv.....	65
3.7.2.1.1	Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Index-Kategorien.....	66
3.7.2.2	Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf die Prognose	67
3.7.2.2.1	Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben	67
3.7.2.2.1.1	Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen Kategorie A vs. B/C).....	67
3.7.2.2.1.2	Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen 60-100% vs. 0-50%).....	68
3.7.2.2.2	Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreie Überleben.....	69
3.7.2.3	Zusammenhang zwischen dem Merkmal „postoperativer Allgemeinzustand“ und anderen prognostischen Faktoren	69
3.7.2.3.1	Postoperativer Allgemeinzustand und präoperatives Tumolvolumen	69
3.7.2.3.2	Postoperativer Allgemeinzustand und postoperatives Tumolvolumen.....	71
3.7.2.3.3	Postoperativer Allgemeinzustand und Vollremission.....	71
3.7.2.3.4	Postoperativer Allgemeinzustand und Chemotherapie mit Temozolomid	73
3.7.2.3.5	Postoperativer Allgemeinzustand und Reoperationen	74
3.7.2.3.6	Postoperativer Allgemeinzustand und Alter.....	75
3.7.2.4	Zusammenfassung des Faktors „postoperativer Allgemeinzustand“ (univariate Analyse)	75
3.7.3	Veränderung des Allgemeinzustandes durch die operative Intervention	76
3.7.3.1	Auswirkung der Art des operativen Eingriffes (Biopsie/Resektion) auf den postoperativen Allgemeinzustandes	77
3.7.3.2	Zusammenfassung Änderung des Allgemeinzustandes durch den operativen Eingriff	79
3.8	Tumorlokalisation	79
3.8.1	Seitenlokalisation (Lokalisation des GBM in den Großhirnhemisphären)	79
3.8.1.1	Verteilung der Seitenlokalisation im Patientenkollektiv	79
3.8.1.2	Einfluss der Seitenlokalisation auf die Prognose	80
3.8.1.2.1	Einfluss der Seitenlokalisation auf das Überleben	80

3.8.1.2.1.1	Einfluss der Seitenlokalisation auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „rechts“ vs. „links“ vs. „beidseits“)	80
3.8.1.2.1.2	Einfluss der Seitenlokalisation auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen „einseitig“ vs. „beidseitig“)	81
3.8.1.2.2	Einfluss der Seitenlokalisation auf das progressionsfreie Überleben	82
3.8.2	Tumorlokalisation in den Hirnarealen	82
3.8.2.1	Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen	82
3.8.2.2	Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf die Prognose	83
3.8.2.2.1	Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf das Überleben	84
3.8.2.2.2	Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf das progressionsfreie Überleben	85
3.8.3	Zusammenfassung des Faktors „Tumorlokalisation“	85
3.9	Präoperatives Tumolvolumen	86
3.9.1	Verteilung des präoperativen Tumolvolumens im Patientenkollektiv	86
3.9.2	Zusammenhang Tumolvolumen – Tumorlokalisation	88
3.9.3	Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf die Prognose	89
3.9.3.1	Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Überleben	89
3.9.3.1.1	Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Tumolvolumens von 38,05 ml)	89
3.9.3.1.2	Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen <20 ml, 20-60 ml, > 60 ml)	90
3.9.3.2	Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das progressionsfreie Überleben	92
3.9.4	Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumolvolumen und anderen prognostischen Faktoren	92
3.9.4.1	Präoperatives Tumolvolumen und postoperativer Allgemeinzustand	92
3.9.5	Zusammenfassung des Faktors „präoperatives Tumolvolumen“ (univariate Analyse)	93
3.10	Operation	93
3.10.1	Operationsverfahren	93
3.11	Postoperatives Tumolvolumen	94
3.11.1	Verteilung des postoperativen Tumolvolumens	94
3.11.2	Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf die Prognose	96
3.11.2.1	Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf das Überleben	96
3.11.2.1.1	Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Tumolvolumens von 2,9 ml)	96
3.11.2.1.2	Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „<2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. „> 17 ml“)	97
3.11.2.2	Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf das progressionsfreie Überleben	99
3.11.3	Zusammenhang zwischen dem prognostischen Faktor „postoperatives Tumolvolumen“ und anderen prognostischen Faktoren	99
3.11.3.1	Postoperatives Tumolvolumen und postoperativer Allgemeinzustand	100
3.11.3.2	Postoperatives Tumolvolumen und Alter	100
3.11.3.3	Postoperatives Tumolvolumen und Chemotherapie mit Temozolomid	100
3.11.3.4	Postoperatives Tumolvolumen und Reoperation	101
3.11.4	Zusammenfassung des Faktors „postoperatives Tumolvolumen“ (univariate Analyse)	101

3.12	Resektionsausmaß.....	102
3.12.1	Verteilung des Resektionsausmaßes im Glioblastomkollektiv.....	102
3.12.2	Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Prognose.....	104
3.12.2.1	Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben.....	104
3.12.2.1.1	Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes von 94,49%).....	104
3.12.2.1.2	Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „Vollremission“ vs. „Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“).....	105
3.12.2.2	Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben.....	107
3.12.3	Zusammenhang zwischen dem Faktor „Resektionsausmaß“ und anderen prognostischen Faktoren.....	107
3.12.3.1	Vollremission und Alter.....	108
3.12.3.2	Vollremission und postoperativer Allgemeinzustand.....	108
3.12.3.3	Vollremission und Chemotherapie mit Temozolomid.....	108
3.12.4	Zusammenfassung des Faktors „Resektionsausmaß“ (univariate Analyse).....	109
3.13	Komplikationen der Operation.....	109
3.14	Reoperation.....	111
3.14.1	Einfluss der Reoperation auf die Prognose.....	111
3.14.1.1	Einfluss der Reoperation auf das Überleben.....	111
3.14.2	Zusammenhang zwischen dem Faktor „Reoperation“ und anderen prognostischen Faktoren.....	113
3.14.2.1	Reoperation und Alter.....	113
3.14.2.2	Reoperation und postoperativer Allgemeinzustand.....	113
3.14.2.3	Reoperation und postoperatives Tumolvolumen.....	113
3.14.2.4	Reoperation und Chemotherapie mit Temozolomid.....	113
3.14.3	Zusammenfassung des Faktors „Reoperation“ (univariate Analyse).....	113
3.14.4	Strahlentherapie.....	114
3.15	Chemotherapie mit Temozolomid.....	114
3.15.1	Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid.....	115
3.15.2	Therapiedauer.....	115
3.15.3	Abbruch der Chemotherapie mit Temozolomid.....	117
3.15.4	Tumorverhalten unter der Chemotherapie mit Temozolomid.....	117
3.15.5	Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf die Prognose.....	118
3.15.5.1	Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf das Überleben.....	118
3.15.5.2	Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf das progressionsfreie Überleben.....	120
3.15.6	Zusammenhang zwischen dem Faktor „Chemotherapie mit Temozolomid“ und anderen prognostischen Faktoren.....	120
3.15.6.1	Chemotherapie mit Temozolomid und Alter.....	120
3.15.6.2	Chemotherapie mit Temozolomid und postoperativer Allgemeinzustand.....	121
3.15.6.3	Chemotherapie mit Temozolomid und postoperatives Tumolvolumen.....	121
3.15.6.4	Chemotherapie mit Temozolomid und Resektionsausmaß.....	121
3.15.6.5	Chemotherapie mit Temozolomid und Reoperation.....	121
3.15.7	Zusammenfassung des Merkmals „Chemotherapie mit Temozolomid“ (univariate Analyse).....	122

4	Diskussion	123
4.1	Diskussion von Studiendesign und Methoden	123
4.1.1	Fallzahlen	123
4.1.2	Einschlusskriterien.....	123
4.1.3	Festlegung des Therapieerfolges in Anlehnung an die MacDonald-Kriterien.....	124
4.1.4	Definition Rezidiv und progressionsfreie Überlebenszeit.....	124
4.1.5	Pseudoprogression.....	125
4.1.6	Gemischte Bildgebung (MRT, Computertomographie)	125
4.1.7	Symptomdauer	126
4.1.8	Molekulargenetische prognostische Faktoren.....	126
4.2	Diskussion der Ergebnisse	126
4.2.1	Gesamtüberleben	126
4.2.2	Progressionsfreies Überleben	128
4.2.3	Diskussion der prognostischen Faktoren	129
4.2.3.1	Alter	129
4.2.3.1.1	Altersverteilung	129
4.2.3.1.2	Prognostische Bedeutung des Alters	129
4.2.3.2	Geschlecht.....	131
4.2.3.3	Symptomdauer	131
4.2.3.4	Allgemeinzustand	132
4.2.3.4.1	Präoperativer Allgemeinzustand	132
4.2.3.4.2	Postoperativer Allgemeinzustand.....	133
4.2.3.4.3	Allgemeinzustand – Alter des Patienten.....	134
4.2.3.4.4	Vergleich prä- und postoperativer Allgemeinzustand	134
4.2.3.5	Tumorlokalisation.....	135
4.2.3.6	Präoperatives Tumolvolumen	135
4.2.3.7	Operationsverfahren und Operationsradikalität.....	137
4.2.3.7.1	Operationsverfahren	137
4.2.3.7.2	Postoperatives Tumolvolumen.....	137
4.2.3.7.3	Resektionsausmaß	138
4.2.3.7.4	Bewertung der Operationsradikalität - Vergleich postoperatives Tumolvolumen und Resektionsausmaß	138
4.2.3.7.5	Nutzen einer inkompletten Resektion.....	139
4.2.3.7.6	Einfluss der Operationsradikalität auf das progressionsfreie Überleben	140
4.2.3.8	Reoperation	140
4.2.3.9	Chemotherapie mit Temozolomid.....	141
4.2.3.9.1	Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid – heterogene Patientengruppe	141
4.2.4	Einfluss der prognostischen Faktoren auf das progressionsfreie Überleben.....	143
5	Schlussfolgerung	145
6	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	147
7	Abbildungsverzeichnis.....	159
8	Tabellenverzeichnis	162

1 Einleitung

1.1 Maligne Gliome

Maligne Gliome (auch Gliazelltumore genannt) sind Tumore neuroepithelialen Ursprungs und repräsentieren etwa die Hälfte aller primären Hirntumore. Zu den Gliomen werden Astrozytome, Oligodendrogliome, Mischgliome (Oligoastrozytome), Ependymome, Tumoren des Plexus choroideus sowie eine kleine Gruppe sehr seltener glialer Tumoren gezählt [1]. Die astrozytären Gliome sind mit einem Anteil von über 60% die häufigsten Gliome [2]. Mit dem Terminus „Gliom“ sind im Folgenden Gliome astrozytärer Differenzierung gemeint.

Die folgende Abbildung (Abb. 1) verdeutlicht den Anteil der einzelnen histologischen Subtypen an den primären Hirntumoren.

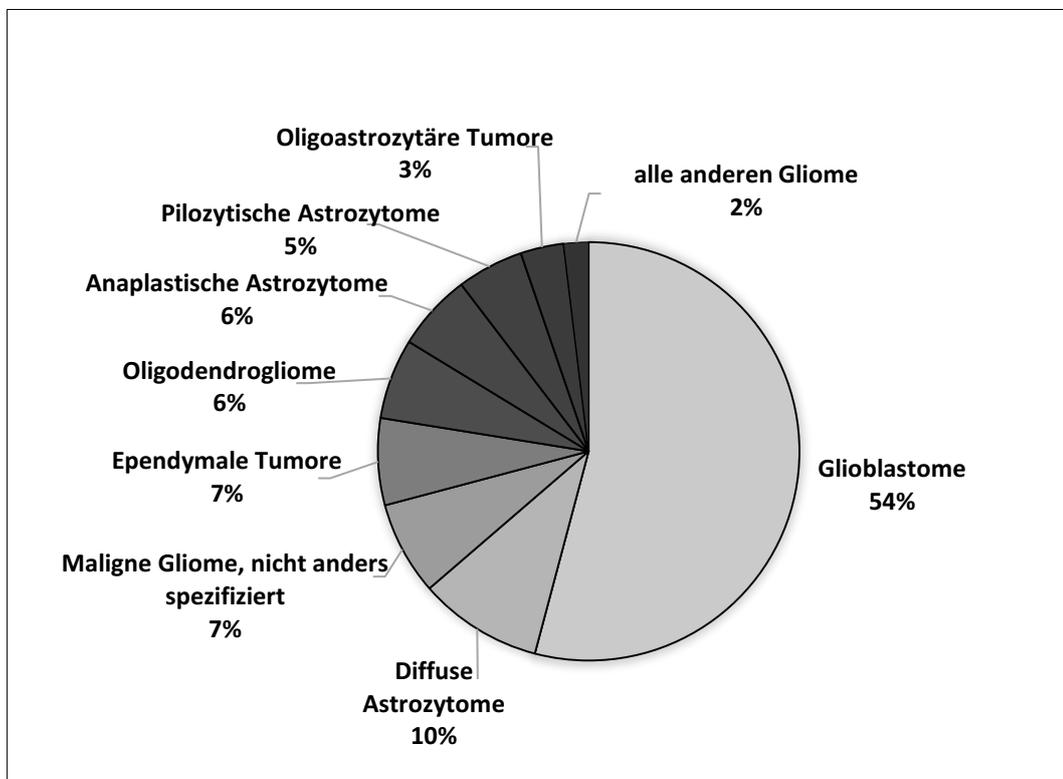


Abb. 1: Verteilung der primären Hirntumoren gemäß den histologischen Subtypen

Astrozytome und Glioblastome machen 76% der malignen Gliome aus. Quelle: *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009* [3]

Nach einer Klassifikation der WHO, die in ihrer ersten Fassung auf Zülch [4] zurückgeht, werden Tumoren des Nervensystems nach bestimmten histopathologischen Merkmalen (zelluläre Differenzierung, zelluläre und nukleäre Pleomorphie, Tumorzellichte, mitotische Aktivität, Auftreten von pathologischen Gefäßproliferationen und Nekrosen) sowie zum Teil auch anderer Kriterien in vier Malignitätsgrade eingeteilt (WHO I-IV). Dabei entspricht der WHO-Grad I Tumor einem hoch differenzierten Tumor mit langsamem Wachstum und in der Regel guter

Prognose, wobei es sich bei einem WHO-Grad IV Tumor um einen hochmalignen wenig differenzierten Tumor mit hoher Wachstumsrate und sehr ungünstiger Prognose handelt [2].

Die aktuellste und 4. Version der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS ist die von Louis et al. in 2007 überarbeitete Revision des „*WHO Blue Book*“ [5].

Die Auflistung der astrozytären Gliome beginnt hier mit den eher umschrieben wachsenden und deshalb besser resektablen, prognostisch günstigen (WHO-Grad I) Tumoren. Deren wichtigster und häufigster Vertreter ist das pilozytische Astrozytom. Mit dem WHO-Grad ansteigend fährt die Auflistung fort mit den üblichen diffusen astrozytären Gliomen (WHO-Grad II bis IV), die in die 3 bekannten vertikalen *Grading*-Stufen unterteilt sind: diffuses Astrozytom, anaplastisches Astrozytom und Glioblastom (siehe auch Tabelle 1) [6].

Das Glioblastom ist als bösartigste Variante astrozytärer Gliome auch der häufigste Vertreter dieser Tumorgruppe [2], [3].

Astrozytäre Tumoren	WHO-Grad
Pilozytisches Astrozytom	I
Pilomyxoides Astrozytom	II
Subependymales Riesenzellastrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Diffuses Astrozytom	II
Fibrilläres Astrozytom	II
Protoplasmatisches Astrozytom	II
Gemistozytäres Astrozytom	II
Anaplastisches Astrozytom	III
Glioblastom	IV
Riesenzellglioblastom	IV
Gliosarkom	IV
Gliomatosis cerebri	III

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Astrozytären Tumore 2007

Quelle: WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren. Der Pathologe (2008) [6]

1.2 Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM)

Der häufigste und bösartigste hirneigene Tumor ist das Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV), das mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als einem Jahr trotz maximaler Therapie, zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren des Menschen überhaupt gehört [7]. Die jährliche Inzidenz liegt bei 3,01-3.19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [2], [3].

Glioblastome können sich in jeder Altersklasse manifestieren, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren [2], [3] und ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr liegt [7]. Männer sind in einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen als Frauen [7].

1.2.1 Primäres und sekundäres Glioblastom

Glioblastome können sich aus Astrozytomen oder Oligoastrozytomen der WHO Grade II oder III als sogenannte „sekundäre Glioblastome“ entwickeln (ca. 5-10%). Häufiger jedoch treten sie als „primäre Glioblastome“ nach einer kurzen klinischen Episode de novo auf, ohne dass ein Anhalt für eine weniger maligne Vorgängerkäsion vorliegt [8], [1]. Histologisch lassen sich diese beiden Formen nicht sicher voneinander differenzieren, genetisch sind jedoch deutliche Unterschiede vorhanden [7]. Klinisch sind Patienten mit einem sekundären Glioblastom durchschnittlich ca. 10-15 Jahre jünger als Patienten mit einem primären Glioblastom [1].

1.2.2 Lokalisation

Glioblastome treten im Erwachsenenalter bevorzugt im Marklager der Großhirnhemisphären auf [1], [7], vor allem die kombinierte fronto-temporale Lokalisation ist typisch [7].

Infiltratives Wachstum ist ein gemeinsames Merkmal aller Astrozytome, insbesondere Glioblastome sind für ihre schnelle Ausbreitung in benachbarte Hirnstrukturen bekannt, beispielsweise durch das Corpus Callosum in die kontralaterale Hemisphäre (Schmetterlingsgliom), in die Capsula interna und die Fornix. Dabei dienen diese Faserbahnen als Straßen, an denen die Gliomzellen entlang wandern und somit eine Neuf ormation von Tumormassen an anderer Stelle ermöglichen [7]. Neben diesem infiltrativen Wachstum können sich GBM seltener auch im Subarachnoidalraum und über das Ventrikelependym ausbreiten und zu einer liquorigenen Aussaat führen [9].

1.2.3 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik bei Patienten mit Gliomen ist unspezifisch und meist auf kraniale Druckerhöhung und/oder eine lokale Hirnfunktionsstörung zurückzuführen. In abnehmender Häufigkeit sind dies Cephalgien (71%), Epilepsie (51%), mentale Veränderungen (52%), Papillenödem (52%), Hemiparesen (43%), Emesis (32%), Dysphasie (27%), Bewusstseinsstörung (25%), Sehstörungen (18%), Hemihypästhesie (14%) sowie Hirnnervenpareesen (11%) [10]. Eine Übersicht typischer, lokalisatorisch bedeutsamer Symptome ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Lokalisation	Klinische Symptomatik
Frontalpol	Kritikminderung, Gedächtnisstörungen, Apathie, verringerte Aufmerksamkeitsspanne, vermehrte Ablenkbarkeit, Primitivreflexe
Medialer Frontallappen	Gangapraxie, Inkontinenz (Urin)
Frontales Augenfeld	Horizontale Blickparese zur Gegenseite, sakkadierte Blickfolge, epileptische Anfälle
Gyrus praecentralis	Fokal-motorische Anfälle, Hemiparese
Parietallappen	Fokal-sensible Anfälle, Hemihypästhesie, Anosognosie, Hemineglect, kontralaterale Quadrantenanopsie
Gyrus angularis	Gerstmann-Syndrom
Lateraler Frontallappen (Area 44)	Broca-Aphasie
Gyrus supramarginalis (Area 39)	Wernicke-Aphasie
Temporallappen	Fokale epileptische Anfälle
Hypothalamus/Hypophyse	Bitemporale Gesichtsfelddefekte, Visusstörung, Endokrinopathie
Thalamus	Déjerine-Roussy-Syndrom, Hemiparese, homonyme Hemianopsie
Mittelhirn	Parinaud-Syndrom, Pupillenstörungen, Doppelbilder, Ptosis, Hydrozephalus, Hemiparese, akinetischer Mutismus, Parkinson-Syndrom
Pons	Hirnnervenläsion (Nn. V-VIII), Hemiparese, zerebelläre Ataxie, Locked-in-Syndrom

Tabelle 2: Tumorlokalisierung und lokalisatorisch bedeutsame klinische Symptome

Quelle: Hirntumoren und spinale Tumoren [10]

1.2.4 Makroskopie und Mikroskopie

Der Name Glioblastoma multiforme stammt von der makroskopisch häufig sehr bunt erscheinenden Schnittfläche ab. Diese kommt dadurch zustande, dass nebeneinander vitales Tumorgewebe, Nekrosen, Einblutungen, zystische Veränderungen und narbige Reaktionen vorliegen. Makroskopisch wirkt das Tumorgewebe häufig relativ scharf gegenüber dem umgebenden Gehirn abgegrenzt, was sich mikroskopisch in der Regel jedoch nicht bestätigen lässt [1]. Das mikroskopische Erscheinungsbild der Glioblastome ist außerordentlich vielgestaltig und variabel. Charakteristisch sind eine hohe Zelldichte und eine markante zelluläre und nukleäre Polymorphie. Unterschiedliche Zelltypen können vorherrschen, wie z.B. fibrilläre, spindelzellige, gemistozytäre, kleinzellige oder riesenzellige Elemente. In der Regel weisen Glioblastome eine erhöhte mitotische Aktivität auf, häufig mit atypischen Mitosen. Weitere histopathologische Kriterien sind ausgedehnte Nekrosen sowie pathologische mikrovaskuläre Proliferate und ausgedehnte Thrombosierungsneigung der Tumorgefäße [1].

Seltene histologische Varianten sind das Riesenzellglioblastom (< 5% der GBM) mit dem zusätzlichen Vorkommen von bizarren, mehrkernigen Tumoriesenzellen sowie das noch seltenere Gliosarkom (ca. 2% der GBM) das durch eine zum normalen Glioblastomgewebe additiv auftretende, stark sarkomatös differenzierte Komponente gekennzeichnet ist [1].

1.2.5 Immunhistochemische Diagnostik

Zusätzlich zu konventionellen histologischen Färbungen sind heutzutage immunhistochemische Analysen ein fester Bestandteil der neuropathologischen Diagnostik von Tumoren des Nervensystems, da sie die Klassifikation und Graduierung von Tumoren erleichtern und verbessern und eine differentialdiagnostische Abgrenzung erlauben. Insbesondere hat die Immunhistochemie bei der Diagnostik sehr kleiner Biopsieproben, wie sie z.B. im Rahmen stereotaktischer Probeentnahmen gewonnen werden, einen hohen Stellenwert [2]. Glioblastome zeigen praktisch immer eine Expression von GFAP (saures Gliafaserprotein) und S-100 Protein, zumindest in einem Teil der Tumorzellen. Darüber hinaus sind in einem Teil der Glioblastome eine Überexpression des EGF-Rezeptorproteins (EGFR), eine weit verbreitete nukleäre Immunreaktivität für p53 und sowie hohe Markierungsraten mit dem MIB1-Antikörper zu finden [1].

1.2.6 Molekulargenetische Veränderungen

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl an chromosomalen, genetischen und epigenetischen Defekten identifiziert, die an der Entstehung und malignen Progression von Tumoren des Nervensystems beteiligt sind [2]. Fast alle Glioblastome weisen Veränderungen in Genen auf, die an der p 53 abhängigen Kontrolle von Zellzyklus und Apoptose beteiligt sind. [1]. Hierzu gehören neben der TP 53 Mutation eine Amplifikation der Onkogene MDM2 und MDM4 sowie eine homozygote Deletion, Mutation oder Hypermethylierung des Tumorsuppressorgens p14 ARF [11]. Gleichzeitig zeigen über 80% der GBM einen Verlust der Zellzykluskontrolle beim Übergang von der G1- in die S-Phase (Veränderungen von CDK2A, CDK2B, RB1, CDK4, CDK6, CCND1, CCND3) [12], [13], [11]. Mehr als zwei Drittel der GBM weisen Allelverluste auf Chromosom 10 auf, wobei Mutationen des Tumorsuppressorgens PTEN (10q23) in etwa 30-40% nachzuweisen sind [14]. Das in Glioblastomen am häufigsten amplifizierte Onkogen ist das EGF-Rezeptorgen auf Chromosom 7p12 [15]. Diese EGFR-Mutationen lassen sich v.a. beim primären GBM nachweisen (30-40%), wobei sie beim sekundären GBM, dem Riesenzellglioblastom sowie dem Gliosarkom nur selten nachzuweisen sind. Im Gegensatz dazu finden sich TP53-Mutationen in sekundären GBM und Riesenzellglioblastomen (80% der Fälle) häufiger als beim primärem GBM (25-30%) [1]. Eine Hypermethylierung im Bereich der Promotorregion der Methylguanin-Methyl-Transferase (MGMT) ist bei etwa 45% aller Glioblastome zu beobachten (s.u.) [16]. IDH 1 Mutationen sind bei ca. 7.2 % der Glioblastome nachzuweisen (s.u.) [17]. Deletionen auf 1 p bzw. kombinierte Deletionen auf 1 p und 19q finden sich in weniger als 10% der Glioblastome (s.u.) [12].

1.2.6.1 Prognostische Bedeutung molekulargenetischer Veränderungen

Bisher konnte nur für wenige molekulargenetischen Veränderungen in Glioblastomen eine signifikante prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Diese molekularen Marker stellen zwar wertvolle prognostische Biomarker dar, sollten zum aktuellen Zeitpunkt jedoch außerhalb

klinischer Studien (noch) nicht zur Entscheidung über Strahlen- oder Chemotherapie herangezogen werden [18].

1.2.6.1.1 MGMT-Promotormethylierung

Die O⁶-Methylguanin-Methyl-Transferase (MGMT) ist ein Reparaturenzym zur Beseitigung von Alkylierungsschäden an der DNA, wie sie beispielsweise durch Nitrosamine aus der Nahrung entstehen oder aber durch alkylierende Chemotherapeutika, wie Temozolomid. In diversen Neoplasien kann man eine Methylierung von Cytosinresten in der Promotorregion des MGMT-Gens finden, was zur Inaktivierung des Gens führt. Dies hat zur Folge, dass diese Tumorzellen keine oder aber weniger MGMT produzieren und somit empfindlicher auf alkylierende Substanzen reagieren als normale Zellen [1].

Mehrere Autoren konnten nachweisen, dass Patienten, die eine Methylierung im Bereich des MGMT-Promotors aufwiesen und eine Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen (Temozolomid und Carmustine) zusätzlich zur Strahlentherapie erhielten, länger lebten [19], [20].

Hegi et al. gingen im Jahre 2005 einen Schritt weiter und zeigten, dass Patienten mit GBM, deren Tumor eine MGMT-Promotor-Methylierung aufweist, von Temozolomid profitieren, während Patienten, deren Tumor keine MGMT-Promotor-Methylierung aufweist, von einer Temozolomidtherapie nicht profitieren [21].

Auch die 5-Jahres-Ergebnisse der „Stupp-Studie“ konnten diese Resultate bestätigen. So lag die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor sogar bei 14% [22].

Die Methylierung der MGMT-Promotorregion bei Glioblastompatienten gilt seit diesen Ergebnissen als hervorragender Prädiktor für das Überleben bei Patienten, die eine alkylierende Chemotherapie erhalten, so dass dieser Biomarker heutzutage als Kriterium zur Patientenselektion in klinischen Studien gilt [23], und/oder sogar als Voraussetzung gefordert wird [24].

Allerdings gilt die Testung zur Therapieentscheidung im klinischen Alltag noch nicht als empfohlen [18], was vermutlich an noch bestehenden methodischen Problemen (fehlende Standardisierung und fehlenden prospektiv validierten *cut-off*-Grenzen) liegt [23]. Des Weiteren bestehen zum aktuellen Zeitpunkt keine durchgreifenden Therapiemöglichkeiten für Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung [25], [26] (siehe auch Kapitel Chemoresistenz maligner Gliome).

1.2.6.1.2 Mutationen im IDH1-Gen

Die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) ist ein Katalysator der oxidativen Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat, einem wichtigen enzymatischen Vorgang im Zellstoffwechsel. Mutationen im IDH1-Gen (seltener auch IDH2-Gen) finden sich v.a. in astrozytären oligodendroglialen und oligoastrozytären Tumoren sowie den sekundären Glioblastomen. In den primären Glioblastomen sind diese Mutationen selten. Innerhalb der Gruppen der Glioblastome sowie der anaplastischen Gliomen sind IDH1/2-Mutationen mit einer günstigeren Prognose assoziiert [17], [27], [28]. Hartmann et al. konnten 2010 eine IDH 1 Mutation bei in 7.2 % der

Glioblastome nachweisen, in dieser Studie war der IDH1 Status sogar von größerer prognostischer Bedeutung als das Alter, der WHO-Status (III vs. IV) sowie der MGMT-Status [17].

1.2.6.1.3 Deletionen 1p bzw. kombinierte Deletionen auf 1p und 19q

Deletionen auf 1p bzw. kombinierte Deletionen auf 1p und 19q, die lediglich in weniger als 10% der Glioblastome nachzuweisen sind, scheinen bei Glioblastomen mit einer etwas günstigeren Prognose assoziiert zu sein [1], [29]. In oligodendroglialen Tumoren allerdings kommen diese Deletionen häufiger vor und sind hier von prognostischer Relevanz [30]).

1.3 Neuroradiologische Diagnostik

Ziel und Aufgabe neuroradiologischer Bildgebung ist die Diagnosestellung unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen, worauf letztlich Therapie und Therapieplanung aufbauen. Als bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Hirntumoren stehen (abhängig von klinischer Notwendigkeit, Dringlichkeit und Verfügbarkeit) die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) zur Verfügung. Native Röntgenuntersuchungen und invasive Untersuchungsverfahren sind in ihrer Bedeutung in den Hintergrund getreten [1]. Die potentielle Bedeutung anderer moderner bildgebender Methoden (wie die *Single photon emission computed tomography* [SPECT], die Positronenemissionstomographie [PET], die Magnetresonanztomographie [MRS] sowie die funktionelle MRT) für die klinische Routine ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Spezielle MR-Untersuchungen und Aminosäure-PET werden bei entsprechender Tumorlokalisation zunehmend zur Operations- und Biopsieplanung eingesetzt [18].

Die im Vergleich zur Computertomographie höher auflösende MRT stellt heutzutage das Mittel der Wahl dar [10], [18], da sie in Diagnosestellung, Therapieplanung und Verlaufsbeurteilung der Computertomographie überlegen ist. Die Überlegenheit beruht auf dem höheren Weichteilkontrast, der Möglichkeit, durch unterschiedliche Sequenzen diese Kontraste zu verändern und der Möglichkeit, Schnittbilder in jeder Orientierung zu erstellen (sog. multiplanare Schnittführung). Eine somit korrekte Lokalisation kann letztlich prognostisch relevant sein [1]. Die Computertomographie ist jedoch deutlich besser zum Nachweis von Verkalkungen geeignet, der besonders zur Differentialdiagnose von Oligodendrogliomen wichtig ist [18].

Die Grundlage der MRT ist das Phänomen der Kernresonanz, deren Nutzung die multiplanare Darstellung einer Raumforderung in allen 3 Ebenen ohne ionisierende Strahlen ermöglicht. Über eine gezielte Wahl bestimmter Parameter können verschiedene gewichtete Sequenzen der Aufnahmen erstellt werden, die im Vergleich zueinander eine Gewebezuordnung ermöglichen. T1-gewichtete Sequenzen stellen Flüssigkeit hypointens dar, T2-gewichtete Aufnahmen hingegen hyperintens. Eine wichtige Rolle in der Diagnostik intrakranieller Raumforderungen fällt der Kontrastverstärkung mit paramagnetischen Gadolinium-(Gd)-haltigen Substanzen zu,

die Signalunterschiede zwischen Geweben mit unterschiedlicher Durchblutung oder bei Störung der Blut-Hirn-Schranke, wie es bei malignen Gliomen der Fall ist, verstärken.

Die MRT-Diagnostik bei malignen Gliomen sollte native T1- und T2-gewichtete Sequenzen in mindestens einer Ebene sowie kontrastmittelverstärkte T1-Bilder in allen drei Bildebenen (axial, sagittal und koronar) umfassen [10]. In der MRT stellen sich maligne Gliome typischerweise hypointens in T1-gewichteten und hyperintens in T2-gewichteten Sequenzen dar [1]. Kontrastmittelaufnahme und ein peritumorales Ödem sind radiologische Zeichen der Malignität. Sekundäre Veränderungen wie Blutungen, Zysten, Verkalkungen oder Nekrosen verändern das kernspintomographische Erscheinungsbild im Sinne einer vermehrten Heterogenität des Tumors. Glioblastome imponieren oft als unregelmäßig begrenzte Läsionen, die charakteristischerweise eine hyperintense ringförmige Kontrastmittelanreicherung um eine hypointense nekrotische Zone aufweisen. In 50% der Fälle weisen Oligodendrogliome in der Computertomographie nachweisbare Verkalkungen auf.

Die T2-gewichteten Sequenzen zeigen in der MRT die größte Ausdehnung des Tumors, wobei in dieser Darstellung eine sichere Differenzierung zwischen dem Tumor selbst und seinem Begleitödem nicht immer möglich ist. Die T1-Wichtung wird verwendet, um die Beziehung des Tumors zu der normalen Hirnanatomie darzustellen und um nach Kontrastmittelgabe den eigentlichen Tumor gegen Begleitreaktionen (Ödem) besser abgrenzen zu können.

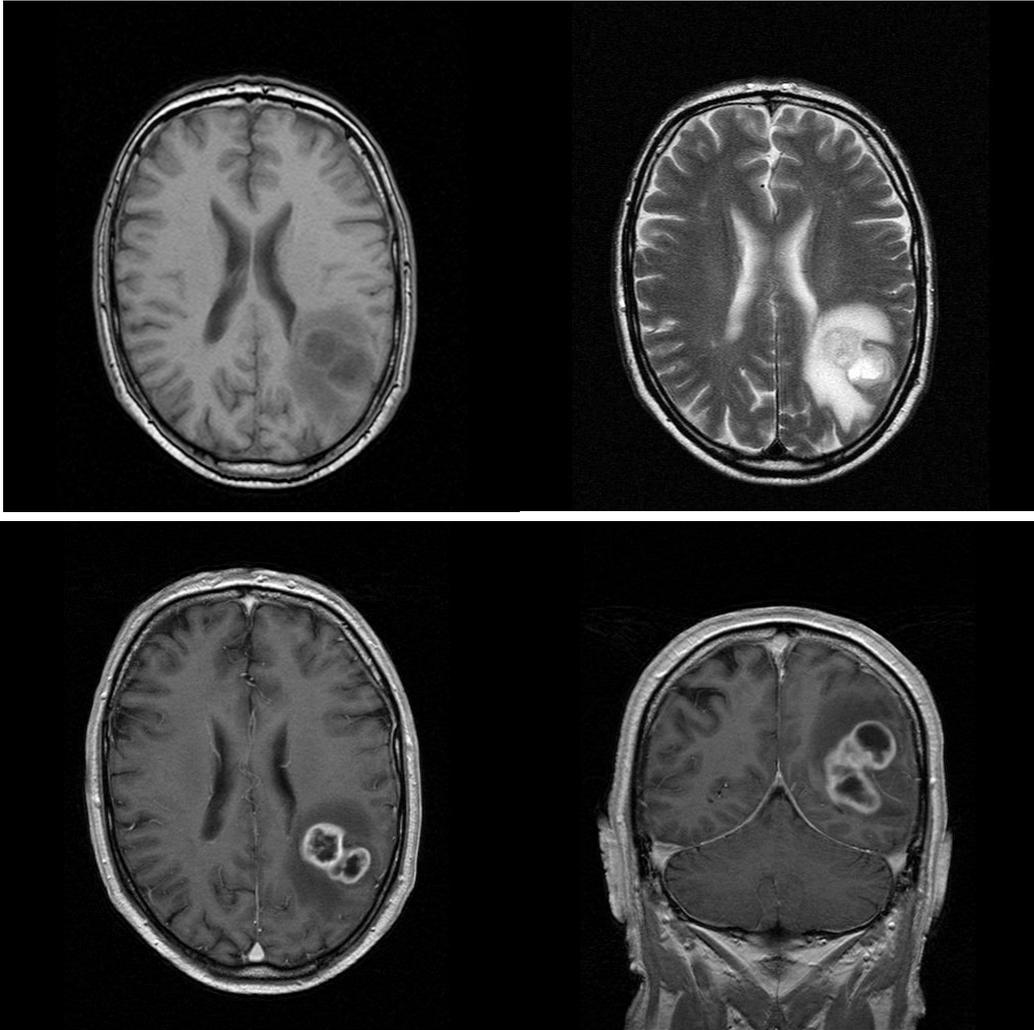


Abb. 2: Darstellung eines Glioblastoms in der MRT

Darstellung eines Glioblastoms in der MRT (links oben T1-Wichtung nativ, rechts oben T2-Wichtung, unten T1-Wichtung mit Gadolinium-Gabe)

Radiologisch nicht nachweisbar ist die viele Zentimeter über den sichtbaren Infiltrationssaum hinausreichende Infiltration vitaler Tumorzellen in das umliegende Hirnparenchym.

Die Evaluation des Resektionsergebnisses erfolgt am sensitivsten mittels der sogenannten früh-postoperativen MRT, da diese einen eventuellen Resttumor am spezifischsten darstellt und chirurgisch bedingte Veränderungen in diesem Zeitraum minimal sind. Albert und Henegar gaben für die Durchführung einen Zeitraum von 72 Stunden postoperativ an [31], [32], die Fachgesellschaften empfehlen einen Zeitraum von 24-48 Stunden postoperativ als besten Zeitpunkt, um eventuellen Residualtumor zu identifizieren [25].

1.4 Therapie

Bei allen Therapieentscheidungen in der Neuroonkologie sind Risiken und Nutzen abzuwägen und der Allgemeinzustand sowie der neurologische Zustand eines Patienten in das Therapiekonzept mit einzubeziehen [18], [25].

1.4.1 Aktuelle Standardtherapie und Primärtherapie

Zum Zeitpunkt der Datenaufnahme (01.09.2002 - 31.09.2005) war ein Umbruch in der Standardtherapie von Glioblastompatienten zu verzeichnen. Als damaliger Standard wurde nach operativer Resektion oder bioptischer Diagnosesicherung zunächst eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt. Eine Chemotherapie mit Temozolomid wurde erst nach abgeschlossener Radiatio durchgeführt. Der genaue Zeitpunkt der Einleitung der Chemotherapie war nicht standardisiert festgelegt.

In Folge der Veröffentlichung der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) – NCIC (*National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*) -Studie 26981-22981 („Stupp-Studie“) im Frühjahr 2005 kam es zu einem Wechsel im Therapieregime. Es gilt seitdem für die Erstlinientherapie des erstdiagnostizierten Glioblastoms ein neuer weltweiter Therapiestandard (für Patienten bis 70 Jahre) [33]. Der operativen Resektion oder stereotaktischen Diagnosesicherung folgt zunächst eine Kombination aus Strahlentherapie mit begleitender erhaltender Chemotherapie mit Temozolomid, der sich eine adjuvante Temozolomid-Chemotherapie (intermittierende Gabe über 6 Zyklen) anschließt [18]. Mit diesem Therapieschema konnte nach 30 Jahren Stillstand eine Verlängerung der Überlebenszeiten von Glioblastompatienten erreicht werden [34].

1.4.2 Rezidivtherapie

Im Rezidivfall ist keine Standardtherapie definiert. Individuell sollte die Indikation zur Re-Operation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie geprüft werden. Medikamente erster Wahl sind erneut Temozolomid (*Rechallenge*, ggf. in alternativer Dosierung), Nitroseharbstoffe (wie z.B. ACNU, CCNU seltener BCNU) oder Procarbazin (v.a. in Kombinationschemotherapien wie der PCV-Chemotherapie bestehend aus Procarbazin, CCNU und Vincristin) zur Verfügung sowie unter der Beachtung der Zulassung auch eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab (Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF) [18]. Des Weiteren gibt eine Vielzahl experimenteller Therapieformen, deren Stellenwert noch nicht endgültig beurteilbar ist (Gentherapie, Immuntherapie, Immuntoxintherapie etc.).

1.4.3 Operation

Eine Operation bei malignen Gliomen ist meist zugleich diagnostische und therapeutische Maßnahme [18]. Auch bei primär inoperablen Tumoren (z.B. ungünstig lokalisierte Läsionen, multiple Läsionen) oder älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand wird eine die Entnahme einer kleinen Gewebeprobe im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie zur Diagnose-sicherung angestrebt, um eine sichere Grundlage für therapeutische Entscheidungen herzustellen. Während diese stereotaktischen Eingriffe im Wesentlichen diagnostischen Zwecken dienen, werden offene Operationen – in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und Lokalisation des Tumors – auch mit therapeutischer Intention durchgeführt. Bei bestehendem Verdacht auf ein Glioblastom und Indikation zur offenen Operation sollte möglichst eine Tumoresektion zur Reduktion der Tumormasse, Entlastung des Hirndrucks und zur Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion erfolgen [18].

Obwohl die therapeutische Wirksamkeit der chirurgischen Zytoreduktion in keiner prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen ist, gibt es viele Studien der letzten Jahren, die belegen, dass aggressivere Resektion einen Überlebensvorteil bietet (siehe auch Kapitel Operationsradikalität auf Seite 20) [25], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44].

Es besteht breiter Konsens darüber, dass Glioblastome so gut wie möglich operiert werden sollten, d.h. möglichst ausgedehnte Tumoresektion bei größtmöglicher Schonung funktionell wichtiger Areale bzw. Erhaltung neurologischer Funktion [18], [45].

Um dies zu erreichen, sind möglichst genaue prä- und intraoperative Bildgebung zur Tumorkalisation und mikrochirurgische Operationstechniken erforderlich. In funktionell wichtigen Arealen ist ein Monitoring der jeweiligen Hirnfunktion nützlich, wie z.B. die intraoperative Stimulation und Registrierung des Sprachvermögens. Für die intraoperative Tumorkalisation können Neuronavigation, Ultraschall diagnostik, MRT sowie fluoreszenzgestützte Verfahren nützlich sein [18].

Als fluoreszenzgestütztes Verfahren ist hier die Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) zu nennen, deren Nutzen bei der Resektion maligner Gliome in einer prospektiv randomisierten Studie validiert wurde. Die präoperative perorale Applikation von 5-Aminolävulinsäure führt zu einer Akkumulation von fluoreszierenden Porphyrinen in den Zellen der malignen Gliome. Somit kann mittels Benutzung spezieller neurochirurgischer Mikroskope die Identifikation und Resektion der Tumore verbessert werden, was zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bei malignen Gliomen führt [35].

Obwohl sich die operativen Möglichkeiten ständig verbessern, muss man sich jedoch vor Augen führen, dass die wesentliche Einschränkung der operativen Therapie das biologische Kennzeichen der Glioblastome ist, im Allgemeinen deutlich über den makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Tumoranteil hinaus zu infiltrieren, und die Radikalität der Operation unter funktionellem Aspekt limitiert ist (siehe auch Abb. 3).

Eine großzügige Tumoresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand („Resektion im Gesunden“) ist in der Hirntumor chirurgie nicht möglich, Ziel der chirurgischen Resektion bei malignen Gliomen sollte somit eine Verlängerung der Überlebenszeit mit einer guten Lebensqualität sein. Der Krankheitsverlauf ist nach der Operation von der Wirksamkeit adjuvanter Therapien abhängig [45].

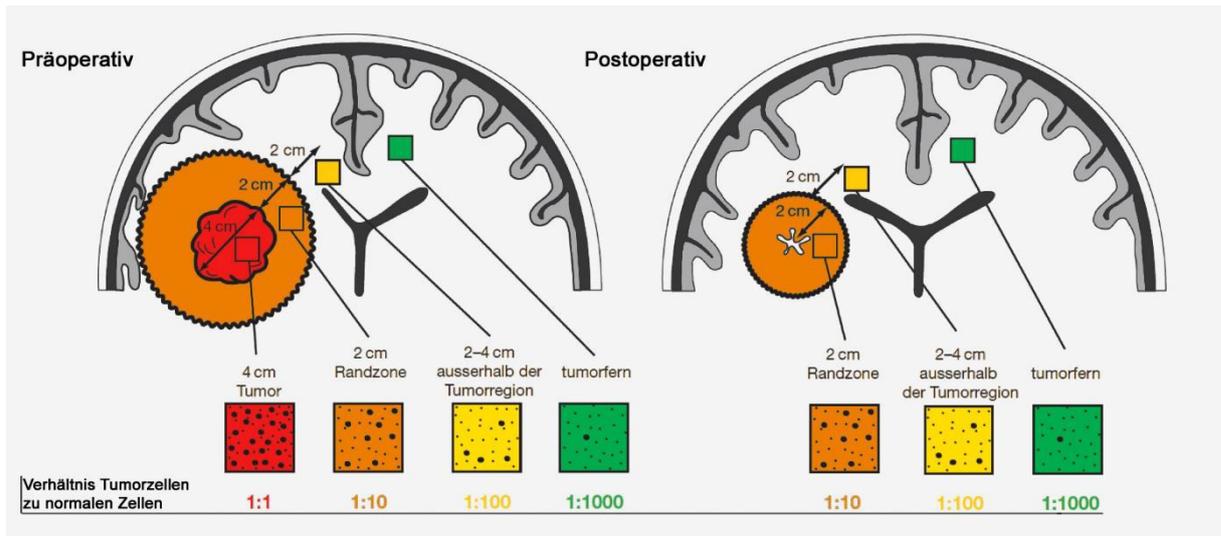


Abb. 3: Prä- und postoperative Darstellung der in situ verbleibenden Tumorzellen bei Gliomen

Quelle: Hofer und Merlo [46]

1.4.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat sich neben dem neurochirurgischen Eingriff als Standardbehandlung von Glioblastomen etabliert. In randomisierten Studien wurde über einen Zeitraum von über 25 Jahren die Rolle der Strahlentherapie in der initialen Behandlungsstrategie des GBM evaluiert und bestätigt [47]. Im Vergleich zur alleinigen Operation wird durch die kombinierte mikrochirurgische und strahlentherapeutische Behandlung bei Glioblastomen die Prognose um einige Monate verlängert. So konnte eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4-5 Monaten auf 9-12 Monate erreicht werden [48], [49].

Die konventionelle perkutane Strahlentherapie maligner Gliome folgt der Tumorresektion bzw. der bioptischen Diagnosesicherung (in einem Abstand von 2-4 Wochen) und basiert auf den Daten einer Schichtbilddiagnostik. Heutzutage werden die primäre Tumorepizentrum und der infiltrative Randsaum (erweiterte Tumorepizentrum) bestrahlt. Die Bestrahlung wird in 30-33 Einzelfractionen von 1,8 – 2 Gy pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy durchgeführt [50]. Die postoperative Strahlentherapie erfolgt in der Regel bei allen Glioblastomen. Auch ältere Patienten über 70 Jahre profitieren von einer Strahlentherapie [25], wobei diese Patienten insbesondere in schlechterem Allgemeinzustand von einer kürzeren hypofraktionierten Radiatio (z.B. 40 Gy in 15 Fractionen) profitieren könnten [25], [51].

Nebenwirkungen der Strahlentherapie umfassen die akute Strahlenreaktion (Cephalgien, Müdigkeit, Übelkeit, lokale Alopezie, Epithelschäden) sowie die späte Strahlenreaktion (Leukoenzephalopathie, Verschlechterung des neurologischen Zustandes, Strahlennekrose, Katarakt, Myelopathie, Induktion von Zweitumoren) [52].

1.4.5 Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie als adjuvante therapeutische Option wird schon lange von vielen Neuroonkologen befürwortet. Stewart et al. konnten 2002 in einem systematischen Review von 12 randomisierten Studien mit insgesamt 3004 Patienten mit malignen Gliomen eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit chemotherapierter Patienten zeigen. Jedoch waren diese Verbesserungen absolut gesehen nur gering (Verbesserung der 1-Jahresüberlebensrate um 6% auf 46%, Verbesserung des medianen Überlebens um 2 Monate) [53]. Zudem rechtfertigten Daten einer großen prospektiv randomisierten Studie an 674 Patienten mit malignen Gliomen, v.a. bei Glioblastompatienten eine alleinige Radiotherapie durchzuführen [54]. Somit fehlte lange Zeit die Evidenz, primär allen Patienten (in Ergänzung zu Operation und Radiotherapie) eine Chemotherapie anzubieten. Dies änderte sich jedoch, nachdem Ende 1999 die Chemotherapie mit Temozolomid für die Therapie von malignen Gliomen eingeführt wurde (zunächst für die Rezidivtherapie, später auch für neu diagnostizierte Glioblastome) [55], [56], [57].

1.4.5.1 Temozolomid

Temozolomid ist ein oral applizierbares Alkylanz der zweiten Generation, das zur zytostatischen Therapie bei verschiedenen Neoplasien (u.a. malignen Gliomen, malignem Melanom) eingesetzt wird. Unter physiologischen Bedingungen wird Temozolomid spontan zu seinem aktiven Metaboliten Methyl-triazeno-imidazol-carboxamid (MTIC) hydrolysiert. Die Zytotoxizität des MTIC beruht auf der Alkylierung von verschiedenen Nukleotiden in der DNA, vor allem an der O⁶-Position des Guanins und zusätzlich auch an der N⁷-Position [56]. Eine Besonderheit von Temozolomid im Vergleich zu anderen Alkylantien ist eine nahezu 100%ige orale Bioverfügbarkeit und die gute Überwindung der Blut-Hirnschranke, was den Einsatz zur Behandlung von Hirntumoren ermöglicht [58]. Im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika ist Temozolomid mit einem geringen Nebenwirkungsprofil behaftet. Nebenwirkungen können in Form von Nausea, Erbrechen, Obstipation, Inappetenz, Anorexie, Alopezie, Fatigue, Exanthem, Cephalgien, Epilepsie und Myelosuppression auftreten [56], [57].

Über viele Jahre wurde Temozolomid in der Glioblastomtherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung verabreicht. So kam es vor, dass manche Patienten die Chemotherapie im Anschluss an die Strahlentherapie erhielten, insbesondere dann, wenn Resttumor nachzuweisen war. Manche Patienten erhielten die Temozolomidtherapie erst später in ihrer Krankengeschichte wie z.B. nach dem Auftreten von Tumorprogression/eines Rezidivs, evtl. sogar erst nach einer Reoperation. Üblicherweise erhielten diese Patienten je nach Verträglichkeit 8-12 Zyklen Temozolomid. Temozolomid wurde an Tag 1-5 eines jeden Zyklus in einer Dosis von je 150-200 mg/m² Körperoberfläche gegeben, gefolgt von einer 23-tägigen Therapiepause, so dass eine Zyklusdauer von 28 Tagen entstand.

In der EORTC-NCIC-Studie 26981-22981 konnte im Jahre 2005 erstmals in einer prospektiv randomisierten Studie ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil einer Chemotherapie in der Primärtherapie bei Patienten mit Glioblastomen nachgewiesen werden. Es wurde Glioblastompatienten begleitend zur Strahlentherapie (vom ersten bis zum letzten Tag an 7 Tagen die Woche) eine Chemotherapie mit Temozolomid in einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche pro Tag verabreicht, gefolgt von 6 Zyklen einer adjuvanten Temozolomidtherapie (150 bis 200 mg/m² Körperoberfläche über 5 Tage während eines jeden 28-tägigen Zyklus). Hierdurch konnten im Vergleich zu Patienten, die nur strahlentherapiert wurden, das mediane Überleben als auch die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verlängert werden (jeweils RT mit Temozolomid versus RT alleine: medianes Überleben 14,6 Monate vs. 12,1 Monate, 1-Jahresüberlebensrate 61% vs. 51%, 2-Jahresüberlebensrate 26% vs. 10%, 5-Jahresüberlebensrate 9,8% vs. 1,9%) [33], [25]. Diese Ergebnisse führten ab 2005 zu einer Änderung der Standardtherapie neu diagnostizierter Glioblastome [18], [34], [59].

1.4.5.2 Chemoresistenz maligner Gliome

Zahlreiche Faktoren sind für die begrenzte Wirksamkeit der Chemotherapie bei Glioblastomen bekannt. Unter anderem scheint dieses Phänomen auf die Anwesenheit einer Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen zu sein sowie auf das Vorhandensein primärer und/oder sekundärer (im Therapieverlauf erworbener) Resistenzmechanismen der Tumorzellen selbst [1]. Da ein Großteil der Chemotherapeutika über eine DNA-Schädigung wirksam wird, spielen hier auch DNA-Reparaturmechanismen eine wichtige Rolle. Für die Sensitivität der alkylierenden Chemotherapeutika stellt die Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) einen wesentlichen Faktor dar. Zum aktuellen Zeitpunkt scheint dieser der klinisch wichtigste jedoch nicht einzige Mechanismus für die Chemoresistenz maligner Gliome gegenüber Alkylantien zu sein [60]. Die MGMT ist ein Reparaturenzym zur Beseitigung von Alkylierungsschäden an der DNA, wie sie beispielsweise durch Nitrosamine aus der Nahrung entstehen oder aber durch alkylierende Chemotherapeutika wie Temozolomid. In malignen Gliomen und auch anderen Neoplasien kann man eine Hypermethylierung von Cytosinresten in der Promotorregion des MGMT-Gens finden, was zur Inaktivierung des Gens führt [19]. Dies hat zur Folge, dass diese Tumorzellen keine oder aber weniger MGMT produzieren und somit empfindlicher auf alkylierende Substanzen reagieren als normale Zellen [1], [16].

Mehrere Autoren konnten nachweisen, dass Patienten, die eine Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen (Temozolomid und Carmustine) zusätzlich zur Strahlentherapie erhielten und eine Methylierung im Bereich des MGMT-Promotors aufwiesen, länger lebten [19], [20]. Hegi et al. gingen im Jahre 2005 einen Schritt weiter und zeigten, dass nur diejenigen Patienten mit GBM, deren Tumor eine MGMT-Promotor-Methylierung aufwiesen, von Temozolomid auch profitierten [21]. Die 5-Jahres-Ergebnisse der „Stupp-Studie“ konnten diese Resultate bestätigen. So lag die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor sogar bei 14% [22].

Die Bestimmung der MGMT-Promotormethylierung ist methodisch anspruchsvoll und besonders bei Verwendung von formalinfixierten Paraffinblöcken problematisch. Hier ist die Entwicklung eines validierten, robusten Tests noch ausständig [21], [61], [62].

1.5 Prognose und Überleben von Glioblastompatienten

Trotz intensiver Forschungsbemühungen und sich ständig verbessernden Therapieoptionen bleibt die Prognose von Patienten mit Glioblastomen äußerst schlecht und hat sich in den letzten Dekaden nur gering verbessert. Die medianen Überlebenszeiten für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom betragen weniger als ein Jahr [34], [63].

Die epidemiologischen Daten aus dem US-amerikanischen Krebsregister des SEER (*Survival, Epidemiology, and End Results Programm*) des nationalen Krebsinstitutes (*National Cancer Institute*) zeigen mediane Überlebenszeiten für neu diagnostizierte GBM von 9,7 Monaten für die Jahre 2005-2008 (bei 7.259 erfassten GBM-Patienten), die im Vergleich zu den Vorjahren leicht verbessert sind (8,1 Monate in den Jahren 2000-2003) [34].

Bei Patienten, die operiert und strahlentherapiert werden (können), liegt das mediane Überleben bei 12 bzw. 14,2 Monaten für die Jahre 2000-2003 bzw. 2005-2008 [34].

Die 1-Jahres-Überlebensraten von Glioblastompatienten werden in der Literatur mit 30-40% angegeben. Die Daten aus dem zentralen Hirntumorregister der USA aus den Jahren 2005-2009 von insgesamt 25.628 Patienten mit Glioblastomen erbrachten 1-, 2-, und 3-Jahresüberlebensraten von 36%, 14% und 8% (siehe auch Tabelle 3) [3].

	Anzahl	1-JÜR		2-JÜR		10-JÜR	
		%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Glioblastome	25.628	35,7	(35,1-36,3)	13,6	(13,2-14,1)	2,3	(2,0-2,7)

Tabelle 3: 1-, 2- und 10-Jahres-Überlebensraten von Glioblastompatienten aus den USA

Überlebensraten für Patienten mit Glioblastomen aus den USA aus den Jahren 2005-2009 (Quelle: *CBTRUS Statistical Report 2005-2009* [3])

1.5.1 Prognostische Faktoren

Die Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastomen hängt von diversen Faktoren ab. Obwohl es zahlreiche klinische Studien gibt, die das Ziel haben, diese prädiktiven Faktoren zu identifizieren, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Relevanz oft widersprüchlich. Das Erkrankungsalter, der klinische Zustand der Patienten (Karnofsky-Index) und das Resektionsausmaß sind die am besten untersuchten Faktoren (s.u.).

Weitere potentielle Einflussfaktoren auf die Prognose von Glioblastompatienten sind histologische, immunhistochemische und molekulargenetische Veränderungen, die präoperative Tumormgröße und -lokalisation, die Symptombdauer und -intensität, die vorhandene Möglichkeit zur neurochirurgischen Resektion, das Resttumorvolumen, das Ansprechen auf adjuvante Therapien sowie tumor- und behandlungsbedingte Komplikationen.

Zwar gibt es Nomogramme, anhand derer durch die Kombination gewisser prognostischer Faktoren eine approximative Überlebenszeit bzw. Überlebensrate bestimmt werden kann [24], die Möglichkeit, für Patienten mit Glioblastomen eine individuelle Prognose hinsichtlich des Überlebens zu treffen, bleibt jedoch weiterhin ein illusionäres Ziel.

1.5.1.1 Alter

Der Einfluss des Lebensalters auf die verbleibende Lebenszeit ist wie bei fast allen Erkrankungen auch im Falle der Glioblastome allgemein anerkannt und wird häufig beschrieben. Dieser biologische Faktor ist als prädiktiver Faktor gut etabliert, wobei höheres Lebensalter mit einer schlechteren Prognose einhergeht [24], [36], [34], [38], [39], [42], [43], [63], [64], [65], [66], [67].

Auch die Analysen großer epidemiologischer Daten (25.628 Patienten mit Glioblastomen) des zentralen Hirntumorregister der USA aus den Jahren 2005-2009 zeigen bei erwachsenen Patienten eine negative Korrelation von Lebensalter und Prognose (siehe Tabelle 4) [3].

	Altersgruppe [Jahre]	1-JÜR			2-JÜR		10-JÜR	
		Anzahl	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Glioblastome	0-19	322	57,1	(51,3-62,5)	31,7	(26,3-37,3)	11,9	(7,5-17,3)
	20-44	2.543	67,1	(65,1-68,9)	35,4	(33,5-37,4)	9,8	(8,1-11,6)
	45-54	4.559	53,7	(52,2-55,2)	20,6	(19,4-21,9)	2,9	(2,0-3,9)
	55-64	6.584	41,6	(40,4-42,8)	14,2	(13,3-15,1)	0,9	(0,4-1,9)
	65-74	6.279	24,0	(22,9-25,1)	6,9	(6,2-7,6)	0,5	(0,2-1,2)
	> 75	5.342	9,7	(8,8-10,5)	2,6	(2,1-3,1)	-	-

Tabelle 4: 1-, 2- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Glioblastomen, nach Alter stratifiziert

Überlebensraten für Glioblastompatienten aus den USA, nach Altersgruppen stratifiziert, aus den Jahren 1995-2009 (Quelle: *CBTRUS Statistical Report 2005-2009*, Tabelle 22 [3])

1.5.1.2 Geschlecht

Das Geschlecht von Glioblastompatienten als prädiktiver Faktor ist in der Literatur wenig untersucht und scheint auf die Prognose keinen signifikanten Einfluss zu nehmen [38], [43], [44], [66].

1.5.1.3 Symptombdauer

Auch die Dauer der vor der Diagnosestellung bestehenden Symptome scheint keinen signifikanten prognostischen Einfluss zu haben [66], [68].

1.5.1.4 Allgemeinzustand

Neben dem Lebensalter zählt der Allgemeinzustand eines Patienten zu den am häufigsten erwähnten und anerkannten Prädiktoren für die Prognose von Glioblastompatienten. In der

älteren Literatur aus den 1990er Jahren wurde der Allgemeinzustand häufig mittels dichotomer Teilung des Patientenguts in die Gruppen „guter versus schlechter Allgemeinzustand“ untersucht. Heutzutage ist der in den 1940er Jahren erstmals von David A. Karnofsky et al. entwickelte „Karnofsky-Index“ (Synonyme Karnofsky-Aktivitäts-Index, *Karnofsky Performance Status Scale*, *KPS-Score*) eine in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation zur Beschreibung der Aktivität und aktiven Arbeit eines Patienten bzw. seines Bedarfes an Unterstützung [69]. Es handelt sich hierbei um ein elfstufiges Modell, in dem den jeweiligen Stufen der Abhängigkeit bzw. Selbstständigkeit Prozentwerte von 0-100 zugeordnet werden, wobei ein Index von 100% der vollen Integrität und einer von 0% dem Tod entspricht. Zusätzlich zu den Prozentwerten von 0 bis 100% wird in 3 Kategorien (Stufen) eingeteilt [69], [70]. Die Kategorie A umfasst dabei die Werte des Karnofsky-Index von 100-80%, Kategorie B die Werte von 70-50% und Kategorie C die Werte 40-0%.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 5) werden die Stufen des Karnofsky-Index vorgestellt:

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

Tabelle 5: Zusammenfassung und Beschreibung des Karnofsky-Index

Karnofsky-Index in Anlehnung an Karnofsky 1949 [69] und Bode et Schlegel 2003 [1]

Bei der Erhebung des Karnofsky-Aktivitätsindex werden aber nicht nur neurologische und neuropsychologische Defizite berücksichtigt, sondern es fließen auch Begleiterkrankungen, Voroperationen sowie die individuelle Leistungsfähigkeit des Patienten mit ein. Der Mensch

wird somit als Ganzes erfasst, wobei das Lebensalter keine Rolle bei der Festlegung des Karnofsky-Aktivitätsindex spielen soll, da ein hohes Alter per se einen guten Allgemeinzustand nicht ausschließt und umgekehrt.

1.5.1.4.1 Allgemeinzustand als prädiktiver Faktor

Schon in Untersuchungen aus den 1980er Jahren konnten zahlreiche Autoren die Korrelation von gutem Allgemeinzustand und günstiger Prognose aufzeigen, dies bestätigten auch in den darauffolgenden Jahren diverse Studien [25], [31], [36], [38], [39], [40], [42], [43], [66], [71], [72].

1.5.1.4.1.1 Einfluss des präoperativen Karnofsky-Index auf die Prognose

Devaux et al. untersuchten 1993 bei Patienten mit malignen Gliomen den präoperativen Karnofsky-Index (KPS $>90\%$ vs. $71-90\%$ vs. $\leq 70\%$). In der univariaten Analyse fanden sich hierbei signifikante Unterschiede unter den Glioblastompatienten, wobei jene mit einem besseren präoperativen Allgemeinzustand länger lebten. In der sich anschließenden multivariaten Analyse wurde ein schlechter präoperativer Karnofsky-Index von $\leq 70\%$ als unabhängiger negativer prädiktiver Faktor bestätigt [66].

Eine Arbeitsgruppe um Lacroix veröffentlichte 2001 die Ergebnisse einer großen Studie an 416 Patienten mit Glioblastomen, in der ein sehr guter präoperativer Allgemeinzustand (KPS $\geq 90\%$) als statistisch signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor für verlängertes Überleben bei neu diagnostizierten GBM identifiziert werden konnte [38].

Auch Kowalczyk et al. stellten bei Patienten mit malignen Gliomen fest, dass ein hoher präoperativer Karnofsky-Index die Prognose verbessert [71].

Kreth et al. identifizierten 2013 bei 345 Glioblastompatienten einen präoperativen Karnofsky-Index von $\geq 80\%$ als unabhängigen, statistisch signifikanten positiven Faktor für das Überleben (HR = 0.55; P < 0.001) [42].

1.5.1.4.1.2 Einfluss des postoperativen Karnofsky-Index auf die Prognose

Eine Arbeitsgruppe um Kurimoto konnte 2004 in einer Studie zu malignen Gliomen einen postoperativen Karnofsky-Index von $\geq 80\%$ als statistisch signifikanten unabhängigen prognostischen Faktor für längeres Überleben identifizieren [72].

Eine Gruppe um Barker untersuchte im Jahre 1996 neu diagnostizierte Glioblastompatienten und konnte einen guten postoperativen Karnofsky-Index als unabhängigen positiven prädiktiven Faktor identifizieren. So lebten Patienten mit einem Karnofsky-Aktivitäts-Index von 90% signifikant länger als Patienten mit einem von nur 60% [43].

Mäurer et al. identifizierten in einer Studie mit 71 am malignen Gliom erkrankten Patienten den postoperativen Karnofsky-Index als einen statistisch signifikanten und unabhängigen prognostischen Faktor für ein verlängertes Überleben [40].

1.5.1.5 Tumorlokalisation

Die prognostische Bedeutung der Lokalisation maligner Gliome in den verschiedenen Hirnlap-
pen und anatomisch–funktionellen Arealen des Zentralnervensystems ist in der Literatur nur
spärlich und vor allem uneinheitlich untersucht.

So untersuchten Lacroix et al. 2001 den Einfluss von tiefer (Inselbereich, Basalganglien, Tha-
lamus) versus oberflächlicher (Kortex außerhalb des Inselbereichs) Lokalisation und konnten
weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Ein-
fluss auf die überlebensbasierte Prognose nachweisen. Zumindest in der univariaten Analyse
konnte für eine eloquente Lokalisation (z.B. Sprachzentrum, Sehzentrum, Basalganglien, Hy-
pothalamus u.a.) ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden, diese
verfehlte in der multivariaten Analyse jedoch die Signifikanz [38].

Devaux untersuchte in einer Studie von 1993 bei 164 neu diagnostizierten Glioblastompati-
enten die Tumorlokalisation als möglichen prognostischen Faktor und differenzierte zwischen
kortikaler, subkortikaler, Mittellinien- und Hirnstamm-Lokalisation. Dies erwies sich im *Log-
Rank*-Test als nicht signifikant [66].

Eine Gruppe um Barker FG veröffentlichte 1996 die Daten einer Studie an 301 Glioblastom-
patienten, in der u.a. der Einfluss der Tumorlokalisation (Seitenlokalisation links vs. rechts so-
wie Lokalisation in den Hirnarealen frontal vs. temporal vs. parietal) untersucht wurde. Ein
statistisch signifikanter Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose konnte in den so vorge-
nommenen Einteilungen nicht nachgewiesen werden [43].

Gorlia et al. analysierten 2008 die Daten der EORTC/NCIC 26981-22981-Studie („Stupp-Stu-
die“) hinsichtlich weiterer prognostischer Faktoren und konnten zwar in der univariaten Ana-
lyse einen statistisch signifikanten Einfluss einer unilobären Lokalisation (im Vergleich zur
zentralen oder multilobären Lokalisation) auf die überlebensbasierte Prognose finden, dieser
Effekt konnte jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Für eine Seitenloka-
lisation (rechts vs. links) sowie eine Lokalisation in den Hirnarealen (frontal, temporal, okzipital
und parietal) konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Einfluss gefunden werden [24].

Auch Kuhnt et al. konnten 2011 in einer Studie mit 135 Glioblastompatienten für die Tumorlo-
kalisation (differenziert nach frontaler, parietaler, temporaler und okzipitaler Lokalisation) kei-
nen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nachweisen [44].

1.5.1.6 Tumorgröße bzw. präoperatives Tumolvolumen

Dem biologischen Merkmal der Tumorgröße bei Diagnosestellung wird in der gegenwärtigen
Literatur nur eine untergeordnete Bedeutung zugeschrieben. So konnten diverse Autoren
keine statistisch signifikante Bedeutung des präoperativen Tumolvolumens für die Prognose
bei Glioblastompatienten nachweisen [36], [73], [38], [74]. Eine Arbeitsgruppe um Iliadis un-
tersuchte 2009 ebenfalls den Einfluss des präoperativen Tumolvolumens, welches anhand
verschiedener Methoden bestimmt wurde. Auch hier wurde, wie bei den anderen Autoren, die
Patientengruppe jeweils anhand des medianen Tumolvolumens unterteilt und es konnte eben-
falls kein statistisch signifikanter Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose nachgewiesen
werden [73].

1.5.1.7 Operationsradikalität

Ein seit vielen Jahren häufig untersuchter Einflussfaktor auf die Prognose von Glioblastomen ist die Operationsradikalität. Es gibt es viele Studien der letzten Jahre, die belegen, dass Patienten mit kompletter oder nahezu kompletter Tumorresektion eine günstigere Prognose zeigen als Patienten, deren Tumor lediglich inkomplett entfernt oder nur biopsiert wurde [25], [31], [35], [36], [38], [39], [40], [41], [42], [44], [66], [67], [75]. Somit besteht trotz persistierender Limitationen durch mangelnde Datenqualität genereller Konsens darüber, dass extensive chirurgische Tumorresektion in der Gliomchirurgie mit längeren Überlebensraten assoziiert ist und Glioblastompatienten so radikal wie möglich operiert werden sollten [75].

Die Studienlage zur Operationsradikalität ist jedoch sehr uneinheitlich und teils verwirrend durch die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationskriterien, Unterschiede in der Patientenselektion und verschiedene methodische Mängel. So wurde über viele Jahre nach reliablen und validen Kriterien zur Einschätzung der Operationsradikalität verlangt, um die Ergebnisse neurochirurgischer Studien miteinander vergleichen zu können [76].

1.5.1.7.1 Qualitative und quantitative Kriterien

Hierzu werden sowohl qualitative (z.B. „Kontrastmittelanreicherung“ vs. „keine Kontrastmittelanreicherung“) als auch quantitative Kriterien verwendet (aus absoluten oder relativen volumetrischen Daten). Erstere stellen eine grobe Methode dar, um Kompletteresektion von inkompletter Resektion zu differenzieren, wohingegen die Verwendung quantitativer Kriterien den theoretischen Vorteil höherer Präzision aufweist bei jedoch größerer interindividueller Untersuchervariabilität [77].

1.5.1.7.2 Postoperatives Tumolvolumen und Resektionsausmaß

Bezüglich der quantitativen Einschätzung der Operationsradikalität findet man in der Literatur unterschiedliche Kriterien, nach denen diese vorgenommen wird. So wird in manchen Studien die postoperative Tumorgroße (als absoluter Wert des Volumen oder der Fläche) untersucht [35], [36], [68], [74], [78], wohingegen in anderen das Resektionsausmaß (als relativer Resektionserfolg in % des ursprünglichen Tumolvolumens) analysiert wird [38], [43], [44], [74], [75], [78]. Bei der Angabe von Resektionsausmaßen muss jedoch beachtet werden, dass eine Massenreduktion um 90% bei einem sehr großen Tumor einen recht großen Resttumor hinterlässt, während eine 90%ige Resektion bei einem winzigen Tumor einen nur minimalen Resttumor hinterlässt.

1.5.1.7.3 Einschätzung des Neurochirurgen und bildmorphologische Kriterien

In vielen Studien vor allem der 1980er und 1990er Jahre wurde das Resektionsausmaß der Operation durch den Eindruck des operierenden Chirurgen abgeschätzt [43]. Diese Art der Quantifizierung findet sich auch in Arbeiten der gegenwärtigen Literatur [24], [33], [68], obwohl

dies sich bereits in früheren Studien als unreliabel erwies und die Forderung nach einem objektiveren Kriterium erhoben wurde [31], [40].

So ist insbesondere in den letzten 1-2 Dekaden immer häufiger das frühpostoperative CT oder die frühpostoperative MRT verwendet worden, um Tumorrestvolumen zu identifizieren. Hierdurch sowie durch die vermehrte Nutzung volumetrischer Auswertungen besteht mittlerweile eine zunehmende Evidenz, dass eine extensive chirurgische Tumorresektion zum Zeitpunkt der Erstoperation mit längeren Überlebensraten korreliert [31], [38], [78], [79].

1.5.1.7.4 Definition des Begriffes „Komplettresektion“

Selbst wenn das Resektionsausmaß bildmorphologisch bestimmt wird (und nicht durch den Eindruck des Neurochirurgen allein) bleibt das Problem einer uneinheitlichen Definition des Begriffes „Komplettresektion“. So wird die Komplettresektion in manchen Studien als „fehlende Kontrastmittelanreicherung“ definiert [31], [80], [81], in anderen als „>95%ige Resektion des kontrastmittelanreichernden Tumors“ [67], [82] und in wiederum anderen als ein „postoperatives Tumorrestvolumen von $< 0,175 \text{ cm}^3$ “ [36].

1.5.1.7.5 Biopsie im Vergleich zur chirurgischen Tumorresektion

Um sich dem Thema einfach zu nähern, gibt es einige Autoren, die das Überleben von Patienten mit einer Biopsie im Vergleich zu Patienten mit chirurgischer Tumorresektion untersuchten und einen Vorteil für das aggressivere chirurgische Vorgehen nachweisen konnten [39], [66], [83], [84].

1.5.1.7.6 Komplettresektion im Vergleich zur inkompletten Resektion

Eine Arbeitsgruppe um Albert konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit kompletter Resektion aufzeigen im Vergleich zu Patienten, die nur eine Teilresektion erhielten. So wiesen Patienten mit kernspintomographisch nachweisbarem Resttumor postoperativ signifikanter kürzere Überlebenszeiten auf als Patienten ohne nachweisbaren Tumorrest [31]. Mäurer et al. konnten in einer Studie an Patienten mit malignen Gliomen die Komplettresektion im Vergleich zur inkompletten Resektion (Bestimmung mittels MRT) ebenfalls als statistisch signifikanten unabhängigen prognostischen Faktor für längeres Überleben identifizieren [40].

1.5.1.7.7 Komplettresektion versus Teilresektion versus Biopsie

Andere Studien untersuchten differenzierter und nahmen eine Einteilung in mehrere Subgruppen vor.

In einer Subanalyse der Daten der EORTC/NCIC Studie („Stupp-Studie“) aus dem Jahre 2005 untersuchten Gorlia et al. den prognostischen Einfluss des Resektionsausmaßes. Diese wurde hier perioperativ durch den behandelnden Neurochirurgen bestimmt (ohne post-operative Bild-

gebung) und in „makroskopische Totalresektion“, „partielle Resektion“ sowie „Biopsie“ eingeteilt. Das Resektionsausmaß gemäß dieser Einteilung konnte in der Gesamtpopulation in der univariaten als auch multivariaten Analyse als statistisch signifikanter unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden [24].

Im Jahre 2013 wurden von Kreth et al. Daten aus einer prospektiven Multicenterstudie an 345 Glioblastompatienten veröffentlicht, die gezeigt haben, dass eine Komplettresektion einen statistisch signifikanten und unabhängigen Einfluss auf das Überleben nahm. Inkomplett resezierte Patienten wiesen im Vergleich zu biopsierten keinen Überlebensvorteil auf [42].

1.5.1.7.8 Postoperatives Tumorumen

Schon Wood et al. konnten 1988 in einer Studie an Patienten mit malignen Gliomen (80% GBM) die postoperative Tumormgröße als statistisch signifikanten und unabhängigen Prädiktor für das Überleben identifizieren. Je kleiner der postoperative Tumormrest war, desto länger lebte der Patient. Allerdings wurde hier die Tumormgröße als Tumormfläche (Länge x Breite) statt eines Tumorummens bestimmt und noch die Computertomographie verwendet [74].

Auch Hulshof et al. untersuchten 2001 insgesamt 198 Patienten mit Glioblastomen. Sie konnten in einer multivariaten Analyse unter anderem die postoperative Tumormgröße (bestimmt als Durchmesser mittels Computertomographie) als statistisch signifikanten, unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben identifizieren [68].

Neuere Studien, die eine volumetrische Bestimmung des postoperativen Tumorummens anhand der MRT vornahmen, konnten den prognostischen Einfluss des postoperativen Tumorummens beweisen. So untersuchten Stummer et al. 2008 in einer Subgruppenanalyse der Patienten aus der ALA-Studie das Überleben von Glioblastompatienten und konnten ein postoperatives Tumorummen von $< 0,175 \text{ cm}^3$ als statistisch signifikanten unabhängigen prädiktiven Faktor identifizieren. Das mediane Überleben für Patienten mit einem postoperativen Tumorummen von $< 0,175 \text{ cm}^3$ lag bei 16,7 Monaten und war somit deutlich verbessert im Vergleich zu Patienten mit einem postoperativen Tumorummen von $\geq 0,175 \text{ cm}^3$ (medianes Überleben von 11,8 Monaten) [36].

Keles et al. analysierten 1999 die prä- und postoperative Bildgebung von 92 Glioblastompatienten und untersuchten Einflussfaktoren für die Prognose. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nahmen unter anderem sowohl das Resektionsausmaß als auch das postoperative Tumorummen [78].

1.5.1.7.9 Resektionsausmaß

Schon im Jahre 1988 untersuchten Wood et al. den Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Prognose von Patienten mit malignen Gliomen (80% GBM). Ein Resektionsausmaß von $\geq 75\%$ konnte jedoch nicht als statistisch signifikanter Faktor identifiziert werden. Allerdings wurde in dieser Arbeit das Resektionsausmaß mittels Computertomographie bestimmt und es wurden keine Tumorummina sondern die Tumormfläche (Länge x Breite) erfasst [74].

Barker et al. bestimmten das Resektionsausmaß 1996 anhand des Eindrucks des Chirurgen und unterteilten in Komplettresektion, subtotale Resektion und Biopsie. In dieser Einteilung

ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit der 301 Glioblastompatienten [43].

Darüber hinaus finden sich vor allem in den letzten Jahren immer mehr Studien, die das Resektionsausmaß anhand einer prä- und postoperativen Tumorummetrie berechneten.

Keles et al. identifizierten 1999 das Resektionsausmaß als statistisch signifikanten Faktor für das Gesamtüberleben von Glioblastompatienten [78].

Auch Lacroix et al. analysierten 2001 in einer großen retrospektiven Studie an 416 Glioblastompatienten das Resektionsausmaß und konnten einen Wert von wenigstens 98% als einen unabhängigen prognostischen Faktor identifizieren (in der gesamten Patientengruppe und auch der Subgruppe der neu diagnostizierten GBM). Sowohl univariate als auch multivariate Analysen zeigten, dass Patienten mit einer Resektion von mindestens 98% signifikant länger lebten als die Patienten mit einer Resektion von unter 98% (13 Monate vs. 10,1 Monate) [38].

Ebenso konnte eine Arbeitsgruppe um Kuhnt im Jahre 2011 ein Resektionsausmaß von $\geq 98\%$ sowohl in einer univariaten Analyse als auch einer multivariaten Analyse als unabhängigen signifikanten prognostischen Faktor für längeres Überleben bei Glioblastompatienten identifizieren [44].

Eine Gruppe um Sanai ging 2011 einen Schritt weiter und suchte nach einer Grenze für das Resektionsausmaß. Sie konnte zeigen, dass ein aggressiveres Resektionsausmaß zu einer statistisch signifikanten Überlebensverbesserung bei Patienten mit neu diagnostizierten GBM führt. Interessanterweise war ein Überlebensvorteil auch noch für subtotale Resektionen mit einem Resektionsausmaß von mindestens 78% nachzuweisen [79].

1.5.1.7.10 Nutzen einer inkompletten Resektion

In den letzten Jahren gab es einige Autoren, die den Nutzen einer inkompletten Resektion kritisch in Frage gestellt haben.

In der Arbeit von Stummer et al. konnten Analysen mit Aufteilung des Tumorummens in 4 Gruppen anhand der Quartile keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den einzelnen Subgruppen aufzeigen [36].

Auch Kreth et al. schlussfolgerten, dass der Nutzen einer inkompletten Resektion fragwürdig bleibt, als sie in ihrer prospektiven Studie an 345 Glioblastompatienten feststellen mussten, dass inkomplett resezierte Patienten im Vergleich zu biopsierten keinen Überlebensvorteil aufwiesen [42].

Hulshof et al. untersuchten 2001 insgesamt 198 Patienten mit Glioblastomen. In einer multivariaten Analyse konnte zwar gezeigt werden, dass die postoperative Tumorumgröße einen statistisch signifikanten unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben darstellt, die Patienten mit Teilresektionen im Vergleich zu den biopsierten jedoch keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen [68].

Hier hingegen suchten Sanai et al. in einer 2011 publizierten Arbeit nach einer Grenze des Resektionsausmaßes unterhalb derer sich die Prognose merklich verschlechtert und fanden diese bei 78%, was den Nutzen einer inkompletten Resektion durchaus belegen konnte [79].

1.5.1.8 Reoperation

Obwohl eine Reoperation im Falle eines Rezidivs bei Glioblastompatienten einen effektiven palliativen Effekt haben mag, bleibt zu beweisen, ob diese das Überleben verlängert. Die wenigen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen sind retrospektiv, klein und heterogen [85].

So konnten Helseth et al. 2010 in einer retrospektiven Studie an 516 neu diagnostizierten Glioblastomen aus den Jahren 2003-2008 zeigen, dass eine Reoperation das Überleben signifikant verlängern kann [84].

Eine Arbeitsgruppe um Stark et al. analysierten in einer Studie aus dem Jahre 2012 prognostische Merkmale bei 492 Glioblastompatienten. Sie identifizierte in einer univariaten Analyse (neben diversen anderen prognostischen Faktoren) auch die Reoperation als statistisch signifikanten prognostischen Faktor. In der sich anschließenden multivariaten Analyse konnte die Reoperation als unabhängiger Parameter jedoch nicht mehr bestätigt werden [86].

Chaichana et al. publizierte 2013 die Ergebnisse eines Datenreview von 578 Glioblastompatienten aus den Jahren 1997-2007, die zeigten, dass das Überleben von Glioblastompatienten (in einem hochselektionierten Patientengut) mit zunehmender Anzahl der Reoperationen signifikant stieg. Da diese Unterschiede in den Überlebenszeiten auch nach Fallkorrektur in der multivariaten Analyse signifikant blieben, wurde geschlossen, dass Patienten mit rezidivierenden Glioblastomen von einer Reoperation profitieren können [87].

Bloch zeigte 2012, dass das Resektionsausmaß (von > 95%) bei der Rezidivoperation ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben ist. Er ging noch einen Schritt weiter und postulierte, dass sogar Patienten von einer Tumolvolumenreduktion von > 95% profitieren könnten, die bei der Primäroperation nur eine subtotale Resektion erlangten [67].

Jedoch gibt es auch andere Autoren, die bei Glioblastompatienten keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Reoperationen und verlängertem Überleben ausmachen konnten [88]. Nieder et al. publizierten 2000 ein Review, in dem sie zu dem Schluss kamen, dass bei rezidivierenden malignen Gliomen eine Reoperation im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie oder Bestrahlung das Überleben nicht relevant verlängert [89].

1.6 Ziel der Studie

Es handelt sich um eine Studie mit überwiegend prospektiver Datenerhebung, die Glioblastompatienten untersucht, die im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 31. Dezember 2004 an der NCH der HHU Düsseldorf operiert wurden. Die Studie strebt eine Identifizierung möglicher prognostischer Faktoren in diesem Patientenkollektiv an, wobei ein Schwerpunkt auf die den Allgemeinzustand, die Operationsradikalität sowie die Tumervolumetrie gesetzt wurde. Primäre Endpunkte sind die mediane Überlebenszeit sowie die mediane progressionsfreie Überlebenszeit.

1.6.1 Definition der Endpunkte

1.6.1.1 Definition Überlebenszeit/Überleben

Die Überlebenszeit (auch Gesamtüberleben, Überleben) ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem operativem Eingriff, welcher erstmalig histologisch die Diagnose eines Glioblastoms erbrachte, und dem Todesdatum. Sie ist von zentralem Interesse, da sie das Maß der postoperativen Prognose darstellt und der Einfluss sämtlicher in dieser Untersuchung erfasster Faktoren an ihr gemessen wird. Die Angabe der Überlebenszeit erfolgt in Tagen und Monaten.

1.6.1.2 Definition progressionsfreie Überlebenszeit/progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit (auch progressionsfreies Überleben, progressionsfreie Zeit, *time to progression*) ist definiert als die Zeitspanne zwischen der histologischen Erstdiagnose des Glioblastoms und dem Zeitpunkt, zu dem eine Tumorprogression zu erkennen ist. Dabei gilt entsprechend den MacDonald-Kriterien jede neue Kontrastmittelaufnahme beziehungsweise eine Zunahme des Tumolvolumens um mindestens 25% als ein Tumorprogress. Die Angabe der progressionsfreien Überlebenszeit erfolgt in Tagen und Monaten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten, die im Wesentlichen prospektiv erhoben wurden. In Ergänzung wurden vereinzelt Daten von Patienten auch retrospektiv erhoben, die zum Zeitpunkt einer Folgeoperation an der Neurochirurgischen Klinik der HHU Düsseldorf bereits in einem auswärtigen Krankenhaus an dem Glioblastom voroperiert worden waren (siehe auch folgendes Kapitel 2.2 Patientenkollektiv). Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der HHU Düsseldorf geprüft und genehmigt (Studennummer 5267 vom 19.10.2015).

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 31. Dezember 2004 einer Erstoperation eines primären Glioblastom WHO Grad IV unterzogen haben und bei denen mindestens eine Operation auch in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf stattfand. Dies bedeutet, dass auch Patienten eingeschlossen wurden, bei denen im Verlauf ihrer Krankengeschichte eine oder mehrere weitere Operationen des Hirntumors an anderen Kliniken durchgeführt wurden. Bei 5 Patienten erfolgte die Erstoperation des Glioblastoms in einer auswärtigen Klinik. Die Daten zu dieser Operation konnten somit nur retrospektiv erhoben werden. Die Volumetrie jedoch erfolgte prospektiv.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- Histopathologische Diagnose eines primären Glioblastom WHO Grad IV mit den Differenzierungen Glioblastoma multiforme (GBM), Gliosarkom (GS) und Riesenzellglioblastom (RGB)
- Erstoperation des histologisch gesicherten Glioblastom WHO Grad IV im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 31. Dezember 2004
- Mindestens eine Operation in der Neurochirurgische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und histologische Sicherung der Diagnose durch die hiesige Neuropathologie
- Alter \geq 18 Jahre
- Supratentorielle Lokalisation
- Postoperative Strahlentherapie

Ausschlusskriterien waren:

- Keine postoperativen Follow-ups möglich (Umzug ins Ausland)
- Keine kernspintomographischen Verlaufsaufnahmen zur genauen Volumetrie möglich
- (Bei bestehendem Zweitmalignom) nicht eindeutig zuzuordnende Todesursache

2.3 Datenverwaltung

Sämtliche Daten wurden auf einer relationalen Microsoft Access 2000 Datenbank im Neuroonkologischen Labor der Neurochirurgie der HHU verwaltet, die speziell für diese Studie entwickelt wurde. Die Datenbank setzt sich aus mehreren Tabellen zusammen, jeweils eine für Stammdaten, Operationen, Chemotherapie/Immuntherapie sowie eine für die Verlaufskontrollen. Untereinander sind diese Tabellen mittels referentieller Integrität verknüpft, die Tabelle „Stammdaten“ stellt die zentrale Tabelle dar. Die Datenzusammenstellung und -analyse erfolgte mittels Abfragen.

Abb. 4: Auszug aus der Microsoft Access Datenbank

2.4 Datenerhebung

Folgende Parameter wurden bei allen Patienten des Kollektivs registriert:

2.4.1 Erstoperation und Erstdiagnose

Als Erstoperation wurde derjenige operative Eingriff bezeichnet, welcher durch die Gewebentnahme erstmalig die Diagnose eines Glioblastoms erbrachte (Erstdiagnose). Datum von Erstoperation und Erstdiagnose sind somit identisch. Hierbei war es irrelevant, ob es sich bei der chirurgischen Intervention um eine Biopsie oder eine Exstirpation des Tumors handelte. Das genaue Datum der Erstoperation bzw. der Erstdiagnose war von zentralem Interesse, da an ihm das Alter bei Erstdiagnose, die Überlebenszeiten, die progressionsfreien Überlebenszeiten sowie die Symptombdauer berechnet wurden.

2.4.2 Alter

Das Alter der Patienten wurde als Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Glioblastoms definiert. Somit errechnet sich das Alter der Patienten aus der Differenz zwischen dem Operationsdatum und dem Geburtsdatum des Patienten. Die Angabe des Alters erfolgt in Jahren als gerundeter Wert.

2.4.3 Geschlecht

Das Geschlecht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgte unter der Einteilung in „männlich“ und „weiblich“.

2.4.4 Rezidivoperationen

Sämtliche Re- und Rezidivoperationen in der Neurochirurgischen Klinik der HHU oder an auswärtigen Kliniken sowie deren genaue Daten wurden erfasst. Zu allen Operationen wurden dieselben Parameter analog zur Erstoperation (Symptome, Allgemeinzustand, Tumorumfänge, Ausmaß der Resektion, Komplikationen etc.) registriert.

2.4.5 Tumorphistologie

Zu allen Operationen wurde der neuropathologische Befund gemäß der WHO-Klassifikation registriert. Dieser wurde den neuropathologischen Berichten des hiesigen Institutes für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Leiter: Prof. Dr. med. Guido Reifenberger) entnommen. Bei auswärts voroperierten Patienten wurde der neuropathologische Befund angefordert und archiviert.

Erfasst wurden primäre Glioblastome WHO Grad IV mit den Differenzierungen Glioblastoma multiforme (GBM), Gliosarkom (GS) und Riesenzellglioblastom (RGB).

2.4.6 Dauer und Ausmaß der präoperativen Symptome

Die Symptombdauer errechnet sich als Differenz zwischen dem Datum der Erstoperation und dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome vor dieser Operation, die letztendlich zu einer Bildgebung geführt haben, auf der der Tumor gesehen wurde. Die Angabe der Symptombdauer erfolgte in Tagen.

Der Schweregrad der Symptome wurde in leichtgradig (z.B. Kopfschmerzen, Konzentrations-schwierigkeiten), mittelgradig (z.B. Paresen) und hochgradig (z.B. Hemiplegie, Somnolenz, Koma) eingeteilt.

2.4.7 Ermittlung des klinischen Allgemeinzustandes

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde jeweils prä- und postoperativ sowie bei jeder Wiedervorstellung mittels Karnofsky-Index erhoben. Die Erhebung erfolgte in einem persönlichen Gespräch mit den Patienten, den Angehörigen sowie dem medizinischem Personal. Es wurden gezielt Fragen über die Symptome der Erkrankung, nach Arbeitsfähigkeit und der Notwendigkeit von Fremdhilfe im Alltagsleben gestellt. Bei den wenigen Patienten, die eine auswärtige Voroperation aufwiesen, wurden zur Erhebung des Karnofsky-Index zusätzlich Arztbriefe hinzugezogen.

Waren Patienten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes im Verlauf der Erkrankung nicht in der Lage, persönlich zu den Kontrollterminen in der Neuroonkologischen Ambulanz der HHU zu erscheinen oder stellten sich in einer anderen Einrichtung vor, erfolgte die Erhebung des Allgemeinzustandes im Rahmen der regelmäßigen Follow-ups telefonisch. Entweder geschah dies durch direkten Kontakt mit dem Patienten selbst, seiner Angehörigen oder seiner behandelnden Ärzte, insbesondere des betreuenden Hausarztes.

Die Angabe des Allgemeinzustandes erfolgte in Prozent von 100 entsprechend der im Kapitel Allgemeinzustand aufgeführten Einteilung (Tabelle 5 auf Seite 17).

2.4.8 Tumorlokalisierung

Die Zuordnung der Tumoren zu einer bestimmten Lokalisation erfolgte anhand der präoperativen Bildgebung. Es wurde die Lokalisation in den Großhirnhemisphären (Seitenlokalisierung) sowie die Lokalisation in den einzelnen Hirnlappen des Großhirns erfasst. Bezüglich der Lokalisation des Tumors in den Großhirnhemisphären (Seitenlokalisierung) wurde in drei Gruppen (rechts, links und beidseits) differenziert. Was die Lokalisation in den einzelnen Hirnlappen des Großhirns anbelangt, wurden frontale, parietale, temporale und okzipitale Lokalisation, außerdem eine Lokalisation im Bereich der Stammganglien, des Corpus callosum sowie im Inselbereich unterschieden. Infratentoriell lokalisierte Glioblastome (des Kleinhirns und des

Hirnstamms) fanden keine Aufnahme in die Untersuchungsgruppe (siehe Ein- und Ausschlusskriterien auf Seite 26).

2.4.9 Präoperatives Tumolvolumen

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Bildgebung durchgeführt, anhand derer das Volumen des Ausgangstumors in ml bestimmt wurde (Tumorummetrie siehe Kapitel 2.5 auf Seite 34).

2.4.10 Postoperatives Tumolvolumen

Das postoperative Tumolvolumen ist definiert als das nach einer Operation noch vorhandene Resttumolvolumen. Es wurde volumetrisch bei allen Patienten mit Tumorresektion anhand einer postoperativen Bildgebung volumetrisch bestimmt (Tumorummetrie siehe Kapitel 2.5 auf Seite 34) und in ml angegeben. Bei Patienten, die lediglich eine Tumorbiopsie erhielten, erfolgte keine postoperative Volumetrie, da das prä- dem postoperativen Tumolvolumen entsprach.

2.4.11 Resektionsausmaß

Durch den Vergleich des postoperativen Tumolvolumens mit dem entsprechenden präoperativen Tumolvolumen konnte zusätzlich zum absoluten Wert des postoperativen Tumolvolumens (in ml) das Ausmaß der Tumorresektion (Resektionsausmaß) in % angegeben werden. Das Resektionsausmaß ist definiert als der prozentuale Teil des Tumors, der durch ein operatives Vorgehen entfernt wird:

$$\text{Resektionsausmaß [\%]} = \frac{\text{postoperatives Tumolvolumen [ml]}}{\text{präoperatives Tumolvolumen [ml]}} \times 100$$

Das heißt, dass bei einem Resektionsausmaß von 100% kein bildmorphologisch nachweisbarer Resttumor auf der postoperativen Bildgebung auszumachen ist. Bei einer Biopsie, bei der de facto keine Tumormassenreduktion stattfindet und das prä- und postoperative Tumolvolumen identisch sind, liegt ein Resektionsausmaß von 0% vor.

Zur besseren Übersichtigkeit und statistischen Beurteilbarkeit wurde das Resektionsausmaß in Anlehnung an die Beurteilung des Therapieerfolges nach MacDonald et.al. [90] zusätzlich noch in folgende Gruppen eingeteilt:

<u>Vollremission</u>	Kein bildmorphologisch nachweisbarer Resttumor
<u>Teilremission</u>	Resektion des Tumolvolumens um mindestens 50%
<u>Keine Veränderung</u>	Resektion der Tumormasse um weniger als 50%
<u>Biopsie</u>	Lediglich Tumorbiopsie zur Diagnosesicherung (ohne Tumormassenreduktion)

2.4.12 Postoperative Komplikationen

Komplikationen, die direkt auf die Operation zurückzuführen waren und innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation auftraten, wurden als postoperative Komplikationen bezeichnet. Sie wurden unterteilt in neurologische Komplikationen (z.B. ein neu aufgetretenes postoperatives neurologisches Defizit), Infektionen des ZNS (Meningitis, intrakranielle Abszesse) oder der Wunde, Nachblutungen und Thrombosen und Embolien unterteilt. Als „permanent“ wurden diese bezeichnet, wenn sie sich im Gegensatz zu den „vorübergehenden“ Komplikationen 3 Monate postoperativ noch nicht zurückgebildet hatten.

2.4.13 Todesdatum

Das Todesdatum wurde durch Erfragen bei der jeweiligen Krankenkasse oder dem Hausarzt datiert.

2.4.14 Todesursache

Es wurde zwischen einer „ursächlichen“ und einer „anderen“ Todesursache unterschieden. Als „ursächlich“ verstorben wurde das Vorhandensein einer in direktem Bezug zum Hirntumor stehenden Todesursache definiert, wie z.B. ein großes Rezidiv, eine zerebrale Einklemmung, ein Status epilepticus. Im Gegensatz hierzu bezeichneten wir als „andere“ Todesursache sämtliche nicht in direktem Zusammenhang zum Tumor stehenden Todesursachen, wie beispielsweise Selbstmord, Verkehrsunfall, Toxizität der Chemotherapie, Lungenembolie, Pneumonie und andere schwere Grunderkrankungen, die zum Tod führten.

2.4.15 Follow-up / Verlaufskontrollen

Das standardmäßige Follow-up erfolgte i.R. der in der Neuroonkologie üblichen Verlaufskontrollen alle 3 Monate in der Neuroonkologischen Ambulanz der Neurochirurgie der HHU bei Prof. Dr. med. Michael Sabel, sofern sich die Patienten in einem ausreichend guten Allgemeinzustand befanden. Die Patienten wurden klinisch beurteilt, der Karnofsky-Aktivitäts-Index erhoben und sie bekamen einen EORTC-Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Die Auswertung dieser Bögen ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Es wurde routinemäßig eine aktuelle Kernspintomographie des Schädels durchgeführt oder die Patienten brachten bereits auswärts angefertigte Aufnahmen mit. Anhand dieser wurde das Tumorumfassen gemessen und das Verhalten des Tumors im Vergleich zur jeweils letzten Bildgebung gemäß den modifizierten MacDonald-Kriterien [90] graduiert (siehe nächstes Kapitel). Wenn Patienten wegen eines schlechten körperlichen Allgemeinzustandes nicht regelmäßig zu den Verlaufskontrollen kommen konnten, oder sich beispielsweise aufgrund einer großen räumlichen Distanz des Wohnortes zur Nachsorge in einer anderen Einrichtung vorstellten, erfolgten

die Follow-ups telefonisch durch direkten Kontakt mit dem Patienten selbst sowie der behandelnden Ärzte, insbesondere des betreuenden Hausarztes, Onkologen und Radiologen. Eventuell auswärtig angefertigte kraniale Bildgebungen wurden angefordert und ausgewertet. Das individuelle Follow-up endete mit dem Tod des Patienten oder am 31. September 2005.

2.4.16 Tumorzvolumenverlauf und Festlegung des Therapieerfolges in Anlehnung an die MacDonald-Kriterien

Nach erfolgter Tumorzvolumetrie erfolgte ein Vergleich der Bilder sowie des Tumorzvolumens mit der jeweils letzten vorliegenden Bildgebung. Neben der Dokumentation des genauen Tumorzvolumens (in ml) konnte somit zusätzlich eine Einteilung des Tumorverhaltens sowie eines eventuellen Therapieerfolges in Anlehnung an die Kriterien von MacDonald et al. [90] vorgenommen werden:

<u>Komplette Remission</u> <u>bzw. Resektion</u> (Vollremission, Totalresektion, CR)	Ein im Vergleich zur vorherigen Bildgebung nicht mehr vorhandener Tumor, komplette Rückbildung aller Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Bildgebung
<u>Partielle Remission bzw. Resektion</u> (Teilremission, PR)	Mindestens 50%ige Rückbildung aller Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Bildgebung ohne Nachweis neuer Manifestationen
<u>Progression</u> (<i>progressive disease</i> , PD)	Zunahme einer soliden Raumforderung oder der Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Bildgebung um mindestens 25% oder das Auftreten neuer Läsionen
<u>Stabilität bzw. keine Veränderung</u> (<i>stable disease</i> , SD)	Alle anderen Veränderungen, d.h. Rückbildung einer soliden Raumforderung bzw. aller Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in der Bildgebung um weniger als 50% oder Zunahme um weniger als 25% des Volumens

2.4.17 Definition Rezidiv

Es wurden sämtliche Rezidivdaten erfasst.

Als „Rezidiv“ definierten wir das Auftreten einer Progression (Definition s.o.), wenn zuvor durch eine Operation oder eine Therapie eine Volumenreduktion stattgefunden hatte.

War die Bedingung „Volumenreduktion“ nicht erfüllt, so handelte es sich lediglich um eine „Progression“. Somit wurde verhindert, dass ein Patient alle 3 Monate zur neuen Verlaufsdiagnostik ein Rezidivdatum erhielt, wenn der Tumor wieder ein Stück gewachsen war.

Um bei Patienten, die zur Diagnosestellung lediglich stereotaktisch biopsiert wurden, das rezidivfreie Überleben nicht künstlich zu erhöhen, entsprach das 1. Rezidivdatum dem Datum der 1. Progression.

Ist ein Patient am Glioblastom verstorben, ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt ein Rezidivdatum verzeichnet wurde, so wurde das Todesdatum als Rezidivdatum übernommen.

2.4.18 Adjuvante Therapien

Es wurde Art und Zeitpunkt aller adjuvanten Therapien (Radiotherapie, Chemo- und Immuntherapie) festgehalten.

2.4.18.1 Radiotherapie

Hinsichtlich einer Strahlentherapie wurde der genaue Beginn datiert. Außerdem wurde die verabreichte Gesamtdosis in Gray (Gy) erfasst, und das Tumolvolumen 6 Wochen nach der Ende der Strahlentherapie volumetrisch bestimmt.

2.4.18.2 Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wurde gemäß der damaligen Standardtherapie bei einem Teil der Patienten ins Therapiekonzept aufgenommen. Sie wurde ambulant durchgeführt. Eine entsprechende Betreuung erfolgte in onkologischen Ambulanzen (z.B. Neuroonkologische Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität) oder beim niedergelassenen Onkologen.

Im Rahmen der Chemotherapie wurden das verwendete Zytostatikum erfasst, die Anzahl und der Zeitpunkt der Zyklen. Es wurde registriert, ob die Chemotherapie primär nach abgeschlossener Radiatio stattfand oder erst nach dem Auftreten erneuter Progression. Darüber hinaus wurde das genaue Tumolvolumen zu Beginn der Therapie dokumentiert. Es wurden regelmäßige kernspintomographische Kontrollen veranlasst (üblicherweise alle 3 Monate). Mit Hilfe dieser konnten ein Ansprechen auf die Chemotherapie (Tumolvolumenverlauf und MacDonald-Index s.o.) sowie ein eventuelles Rezidiv unter oder nach der Therapie auch zeitlich erfasst und dokumentiert werden.

Wurde die Chemotherapie abgebrochen, wurde der zum Abbruch führende Grund wie beispielsweise fehlendes Ansprechen (Progress) oder Nebenwirkungen (Toxizität) registriert.

2.4.18.2.1 Rezidiv unter Chemotherapie

Als „Rezidiv unter der Chemotherapie“ definierten wir das Auftreten neuer Kontrastmittelanreicherungen in der MRT oder eine Volumenzunahme des Tumors um mindestens 25% bezogen auf die Ausgangs-MRT vor Beginn der Chemotherapie. Somit ist ein Rezidiv unter Chemotherapie nur dann auch ein Rezidiv in der Krankheitsgeschichte des Patienten, wenn vorher irgendwann einmal eine Volumenreduktion des Tumors registriert wurde.

2.5 Tumorummetrie (Bestimmung des Tumorummens)

Maßgeblich für die Beurteilung des Tumorummens und der therapeutischen Maßnahmen (Operation, Radiatio, Chemotherapie) war die neuroradiologische Diagnostik und Verlaufsdagnostik, die durch Kernspintomographie mit und ohne Kontrastmittel erfolgte. In einigen wenigen Fällen, in denen keine kernspintomographischen Untersuchungen vorhanden waren, musste auf eine Computertomographie mit und ohne Kontrastmittel zurückgegriffen werden. Die gesamte Bildauswertung erfolgte im Neuroonkologischen Labor der Neurochirurgie der HHU Düsseldorf. Es wurden sämtliche Tumorummina volumetrisch bestimmt (prä- und postoperativ, ca. 6 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie sowie alle drei Monate im weiteren Verlauf).

Als „Tumor“ definierten wir eine verstärkte Signalintensität in den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe. Kontrastmittelanreicherungen wurden durch den direkten Vergleich der T1-gewichteten Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel identifiziert. Areale, die sowohl mit und ohne Kontrastmittel hyperintens erscheinen, müssen als Blutprodukte angesehen werden und wurden somit nicht in die Volumenberechnung mit einbezogen. Für Tumore, die nicht komplett Kontrastmittel anreichern, wurde „Tumor“ festgelegt als der Bereich mit erhöhter Signalintensität in den T2-Wichtungen, der mit der Tumormasse korrespondiert, die in beiden Aufnahmen (T1 und T2) sichtbar ist. Hierbei wurde das den Tumor umgebende hyperintense Areal, das in den T2-gewichteten Aufnahmen sichtbar ist, nicht mit einbezogen.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, das Volumen von Hirntumoren zu bestimmen, die letztlich alle lediglich Annäherungen an die tatsächliche Tumorumgröße darstellen. Eine reliable, einfache und schnelle Technik für die approximative Bestimmung des Tumorummens maligner Gliome ist die als „abc/2“ bekannte Methode, die ursprünglich zur Bestimmung des Volumens intrakranieller Blutungen validiert wurde [91], [92]. Diese Methode basiert darauf, dass sich intrakranielle Blutungen, aber auch Tumoren wie maligne Gliome, räumlich als Rotationsellipsoid präsentieren. Das Volumen eines Rotationsellipsoids beträgt $\frac{4}{3} \times \pi \times (a/2) \times (b/2) \times (c/2)$, wobei a, b, c die drei orthogonalen Durchmesser sind. Wenn π auf 3 gerundet wird, so berechnet sich das Volumen mittels der Näherungsformel $abc/2$ [91].

Somit wurde nach Identifikation des Tumors dieser in allen drei Dimensionen ausgemessen, der jeweils größte mediolaterale, frontodorsale und craniocaudale Durchmesser (in cm) bestimmt und damit das Tumorummen entsprechend der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Tumorummen [ml]} = \frac{\text{medialateraler Durchmesser [cm]} \times \text{frontodorsaler Durchmesser [cm]} \times \text{craniocaudaler Durchmesser [cm]}}{2}$$

Diese Methode wurde mittlerweile in vielen Studien zur Bestimmung des prä- und auch postoperativen Tumorummens von malignen Gliomen angewandt [35], [36], [73], [93].

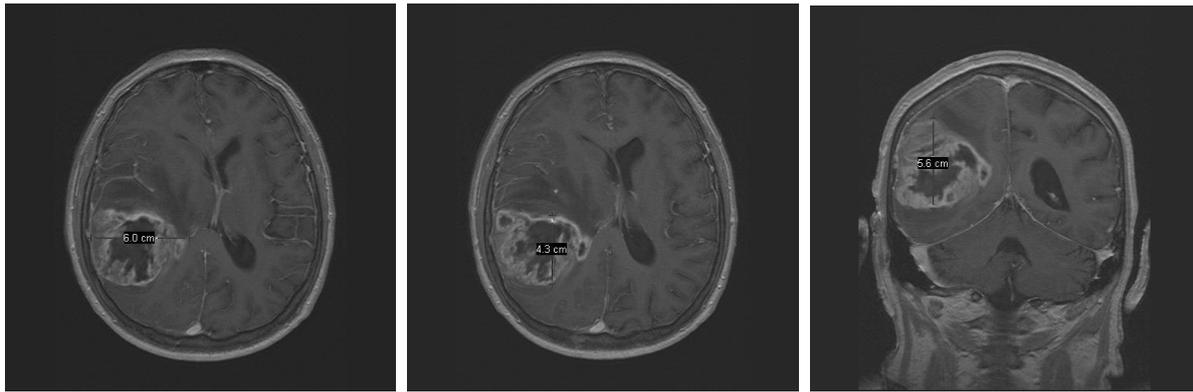


Abb. 5: Beispiel einer Tumorumetrie

Bestimmung des maximalen mediolateralen (links), frontodorsalen (Mitte) und craniocaudalen (rechts) Diameter zur Tumorumetrie eines Glioblastoms

Flüssigkeitsgefüllte, sich hypointens darstellende Höhlen, wie beispielsweise Zysten oder Resektionshöhlen, die sich postoperativ oder im Verlauf der Erkrankung darstellten, wurden nur dann mit in das Tumorumen einbezogen, wenn die Wand um diese Höhle Kontrastmittel anreicherte, so dass davon ausgegangen werden musste, dass diese Tumorbestandteil und nicht nur durch Tumorumresektion entstandene Resektionshöhle ist.

Komplexe Tumoren wurden in den individuellen Scans segmentiert, getrennt ausgemessen und die einzelnen Teilvolumina zu einem Gesamtvolumen aufsummiert. Ebenso wurde mit multifokalen Tumoren verfahren. Das Volumen von sichelförmigem Resttumorgewebe postoperativ wurde durch Subtraktion des Volumens des zentralen Resektionsdefektes von dem des durch die Tumorumgrenzen vorgegebenen Raums bestimmt.

In einigen wenigen Fällen, in denen keine Bildgebung mittels MRT zur Verfügung stand, wurde die Volumetrie mittels CT-Aufnahmen durchgeführt. Da in CT-Untersuchungen nur die axiale Schichtebene abgebildet wird, können hier auf direktem Weg nur zwei Durchmesser, der mediolaterale und der frontodorsale, ausgemessen werden. Somit musste die maximale craniocaudale Tumorausdehnung indirekt bestimmt werden. Hierzu wurden alle den Tumor enthaltenden Schichten identifiziert und mithilfe der Position des Untersuchungstisches im Raum der craniocaudale Durchmesser berechnet.

2.5.1 Hard- und Software zur Volumetrie (*eFilm*, *DICOM-Works*)

Sofern die kernspintomographischen Aufnahmen in digitalisierter Datenform (z.B. auf CD oder über das Radiologie-Netzwerk der HHU) vorlagen, geschah die Volumetrie auf Standard-Computern (Basisausstattung) im Neuroonkologischen Labor der HHU unter der Verwendung der Programme *eFilm* und *DICOM-Works*. Falls die kernspintomographischen Untersuchungen nicht digital zur Verfügung standen, wurden die Bilder manuell vermessen und die jeweiligen Diameter maßstabsgerecht umgerechnet.

2.5.1.1 Merge eFilm Workstation Software

Der überwiegende Teil der Tumervolumina wurde mittels *eFilm* ausgemessen. *eFilm* ist eine kommerzielle Software der Firma Merge [94] zur radiologischen Bildbetrachtung und -bearbeitung, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung standardmäßig auf allen dazu befugten Computern vorhanden war, die dem Radiologie-Netzwerk der Uniklinik Düsseldorf angegliedert waren. Die MRT-Datensätze konnten somit direkt auf den Computern des Neuroonkologischen Labors ausgewertet werden. Auswärtig angefertigte Bilder lagen teilweise im *DICOM-Format* (*Digital Imaging and Communications in medicine* [95]) vor, einem medizinisch international anerkanntem Datenformat, welches plattformunabhängig ist. Diese Datensätze konnten ebenfalls über *eFilm* ausgewertet werden, oder aber wurden mittels *DICOM-Works* ausgewertet.

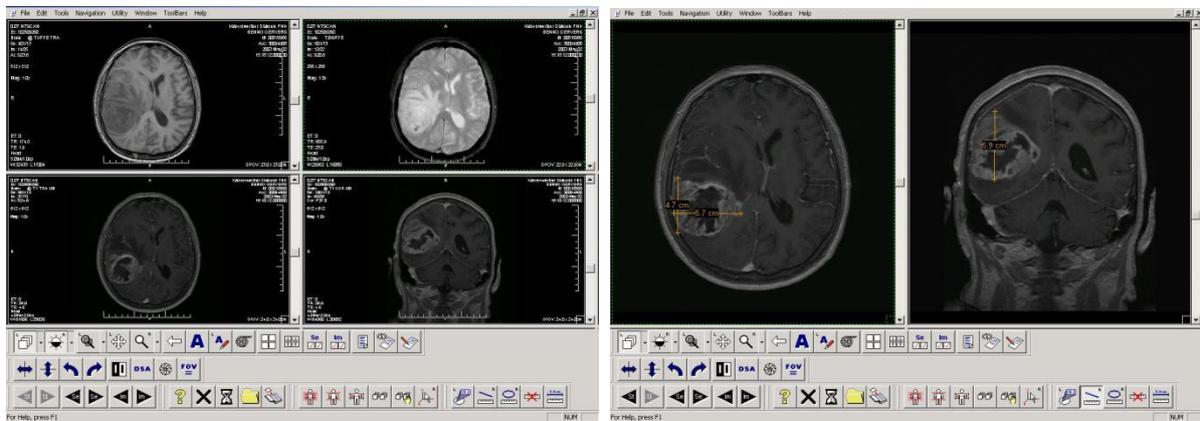


Abb. 6: Beispiel einer Tumorummetrie mit *efilm*

2.5.1.2 DICOM-Works

DICOM-Works ist eine kommerzielle *Software*, die das Betrachten und Auswerten beliebiger MRT-Datensätze im *DICOM-Format* (*Digital Imaging and Communications in medicine* [95]) an einem Computer ermöglicht.

2.6 Statistische Methoden

Die Daten der Microsoft Office Access Datenbank wurden zunächst in eine Excel-Tabelle exportiert und anschließend analysiert. Betreut durch das Institut für Biometrie der HHU Düsseldorf wurden die statistischen Analysen mittels *SAS Software* (*Statistical Analysis System*) durchgeführt.

Die Überlebenszeit und die progressionsfreie Überlebenszeit wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven ermittelt [96] und durch Angabe der Mediane sowie der Konfidenzintervalle dargestellt. Die Überlebenszeiten wurden jeweils für die Gesamtpopulation sowie für diverse Subgruppen getestet. Diese Subgruppen ergaben sich anhand der in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren (s.u.).

Die ermittelten Ergebnisse für die Überlebenszeiten sowie die progressionsfreien Überlebenszeiten der unterschiedlichen Subgruppen wurde in den univariaten Analysen jeweils unter Verwendung von *Log-Rank*-Tests miteinander verglichen und als Maß für die Stärke der Assoziation der entsprechende p-Wert angegeben [97].

Für ausgewählte prognostische Faktoren wurden eine gemeinsame Häufigkeitsverteilung in Kreuztabellen angegeben und ein eventueller statistischer Zusammenhang mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Die jeweils getesteten Zusammenhänge können den jeweiligen Kapiteln im Ergebnisteil entnommen werden.

Im Anschluss an die univariate Analyse erfolgte eine multifaktorielle Analyse mittels der Cox-regression [98], um aus mehreren (ausgesuchten) Faktoren diejenigen zu identifizieren, die in dieser Studie einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit und die progressionsfreie Überlebenszeit haben.

Bei allen statistischen Signifikanztests wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

2.6.1 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse wurden folgende Parameter als potentielle Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit sowie die progressionsfreie Überlebenszeit getestet:

1.	Geschlecht	in den beiden Ausprägungen männlich und weiblich
2.	Alter bei Diagnosestellung	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen Alter des Patientenkollektives von 60,52 Jahren)
		in 2 Gruppen (> 60 Jahre und < 60 Jahre)
		in 3 Gruppen (< 40 Jahre, 40–60 Jahre, > 60 Jahre)
3.	Symptombdauer vor Diagnosestellung	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand der medianen Symptombdauer von 32,5 Tagen)
4.	Präoperativer Allgemeinzustand	in 2 Gruppen (KPS 80-100% und ≤ 70%)
		in 2 Gruppen (KPS 60-100% und ≤ 50%)
5.	Postoperativer Allgemeinzustand	in 2 Gruppen (KPS 80-100% und ≤ 70%)
		in 2 Gruppen (KPS 60-100% und ≤ 50%)
6.	Tumorlokalisierung	Seitenlokalisierung in 3 Gruppen (rechtshemisphärisch, linkshemisphärisch, bihemisphärisch)
		Seitenlokalisierung in 2 Gruppen (einseitig, beidseitig)
		Lokalisation innerhalb der Hirnareale (frontal, temporal, parietal, andere)
7.	präoperatives Tumolvolumen	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen präoperativem Tumolvolumens von 38,05 ml)
		in 3 Gruppen (< 20 ml, 20-60 ml, > 60 ml)
8.	postoperatives Tumolvolumen	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen postoperativen Tumolvolumens von 2,9 ml)
		in 3 Gruppen (<2 ml, 2-17 ml, > 17 ml)
9.	Resektionsausmaß	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes von 94,49%)
		in 3 Gruppen (Vollremission, Teilremission, Keine Veränderung/Biopsie)
10.	Vorliegen einer postoperativen Chemotherapie mit Temozolomid	„ja“ vs. „nein“
11.	Mehrfachoperation/Reoperation	„ja“ vs. „nein“

Tabelle 6: Als potentiell prognostische Parameter getestete Faktoren für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben von Glioblastompatienten (univariate Analyse)

2.6.2 Multivariate Analyse

Nach Identifizierung möglicher prognostischer Faktoren in den univariaten Analysen wurden in der sich anschließenden multivariaten Analyse (Cox-Regression) der gleichzeitige Effekt folgender Parameter auf das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben getestet:

1.	Alter bei Diagnosestellung	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen Alter des Patientenkollektivs von 60,56 Jahren)
2.	Präoperativer Allgemeinzustand	in 2 Gruppen ($\geq 70\%$ und $< 70\%$)
3.	Präoperatives Tumolvolumen	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen präoperativen Tumolvolumens von 38,05 ml)
4.	Resektionsausmaß	in 2 Gruppen ($\geq 50\%$ und $< 50\%$, entsprechend Voll- und Teilremission und keine Veränderung/Biopsie)
5.	Postoperative Chemotherapie mit Temozolomid	„ja“ vs. „nein“

Tabelle 7: In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse getestete Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben der Patienten des Glioblastomkollektivs

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtuntersuchungsgruppe

Im Zeitraum vom 1. September 2002 bis 31. Dezember 2004 wurden 109 Patienten (≥ 18 Jahre) in der Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf an primären supratentoriellen Glioblastomen WHO Grad IV operiert.

Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien mussten 22 Patienten ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren eine fehlende postoperative Strahlentherapie (17 Patienten), fehlende Verlaufskontrollen wegen Umzuges ins Ausland (3 Patienten), keine eindeutige festzulegende Todesursache aufgrund eines Zweitmalignoms (1 Patient) und die fehlende Möglichkeit der kernspintomographischen Aufnahmen zur Volumetrie aufgrund eines Cochlea-Implantates (1 Patient).

Es konnten 87 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, die im Folgenden die Gesamtuntersuchungsgruppe repräsentieren, auf die sich die Ergebnisse dieser Studie beziehen.

3.2 Überblick Patientencharakteristika und Therapie

Das mediane Erkrankungsalter der Patienten des untersuchten Kollektivs lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 60,56 Jahren (range 36 – 83 Jahre). Unter den eingeschlossenen Patienten waren 57 männlich (66 %) und 30 weiblich (34 %), entsprechend einem Geschlechterverhältnis von 1,9:1 (Männer : Frauen). Alle Patienten erhielten einen chirurgischen Eingriff zur Asservation von Gewebe zur histologischen Diagnosesicherung, wobei sich der überwiegende Anteil der Patienten ($n= 65$, 75%) einer offenen zytoreduktiven Operation unterzog (hiervon 23 Patienten mit Vollremission, 37 mit Teilremission und 5 Patienten ohne Veränderung). Der mit 25% ($n= 22$) kleinere Teil der Gesamtuntersuchungsgruppe erhielt lediglich eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung. Die Patientencharakteristika der Gesamtuntersuchungsgruppe inklusive Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, präoperativer Karnofsky-Index werden in

Tabelle 8 aufgezeigt.

Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs (n = 87)			
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		Median (range)	
		60,56 (36-83)	
		Patientenanzahl	
		n	(%)
	< 40	7	(8)
	40 – 60	34	(39)
	> 60	46	(53)
Geschlecht			
	Männlich	57	(66)
	Weiblich	30	(34)
Tumorlokalisation			
	Frontal	19	(22)
	Temporal	36	(41)
	Parietal	22	(25)
	Okzipital	6	(7)
	Sonstige	4	(5)
Karnofsky-Index präoperativ			
	80-100 %	37	(43)
	≤ 70 %	50	(57)
Resektionsausmaß			
	Biopsie	22	(25)
	Keine Veränderung	5	(6)
	Teilremission	37	(43)
	Vollremission	23	(26)

Tabelle 8: Überblick über die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Gemäß den Einschlusskriterien unterzogen sich alle eingeschlossenen Patienten einer adjuvanten Strahlentherapie nach der Erstoperation. Im median wurden eine Gesamtdosis von 60 Gy appliziert (range 6-64 Gy).

Insgesamt 56 Patienten (64%) haben eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid erhalten. Es wurden 1-16 Zyklen der Temozolomidtherapie verabreicht, im median 4,5. Einen Überblick über die Therapien der Gesamtuntersuchungsgruppe zeigt Tabelle 9.

Therapien des Gesamtkollektivs (n = 87)			
Radiotherapie (RT)			
	Anzahl der Patienten (%)	87	(100)
	Mediane Gesamtdosis in Gy (range)	60	(6-64)
Chemotherapie (CT) mit Temozolomid			
	Ja (%)	56	(64%)
	Nein (%)	31	(36%)
Zeitpunkt CT mit Temozolomid			
	CT konkomittierend zur RT	6	(11%)
	Adjuvante CT (post RT)		
	- postoperativ / vor Progression	17	(30%)
	- nach Rezidiv	27	(48%)
	- nach Rezidivoperation	12	(21%)
CT mit Temozolomid (als intermittierende Gabe nach RT)			
	Anzahl der Patienten	56	
	Mediane Anzahl der Zyklen (range)	4,5	(1-16)
Zeitspanne OP - Start CT mit Temozolomid			
	median	133 d (4,5 Mon.)	
	Range	45-547 d (1,5-18,2 Mon.)	
Abbruchgrund der CT mit Temozolomid			
	Progression bzw. Rezidiv	23	(41%)
	Toxizität	6	(11%)
	Patientenwunsch	8	(14%)
	Geplante Zyklen erreicht	16	(29%)
	k.A.	3	(5%)

Tabelle 9: Überblick über die Therapien der 87 Glioblastompatienten

CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, k.A. = keine Angabe, Mon. = Monate

3.2.1 Nachbeobachtungszeit (*Follow-up*)

Die individuelle Nachbeobachtungszeit (das *Follow-up*) der Patienten ab der Erstoperation endete mit dem Tod des Patienten oder am 31. September 2005. Zu diesem Zeitpunkt waren 68 Patienten (78 %) verstorben und es lebten noch 19 Patienten (22 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit ab der Erstdiagnose betrug 331 Tage (11,03 Monate). Der Patient mit der kürzesten Nachbeobachtungszeit verstarb nach 38 Tagen (1,3 Monaten). Der Patient mit der längsten Nachbeobachtungszeit von 1131 Tagen (37,7 Monaten) lebte am 31. September 2005 noch.

3.2.2 Überleben der Gesamtpopulation

Die mediane Überlebenszeit der Gesamtpopulation lag bei 338 Tagen bzw. 11,27 Monaten (95% CI 264 – 454 Tage). Der Patient mit der geringsten Überlebenszeit starb nach 38 Tagen (1,3 Monaten). Der Patient, der am längsten lebte, wies eine Überlebenszeit von 1131 Tagen (37,7 Monaten) auf und lebte zum Studienende noch. Mit einer Überlebenszeit von mehr als 3 Jahren stellt dieser Patient definitionsgemäß den einzigen Langzeitüberlebender des Gesamtkollektivs dar.

Die nach Kaplan Meyer berechneten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten der Gesamtuntersuchungsgruppe lagen bei 46%, 13% und 11%. Die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 7 dargestellt.

3.2.3 Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation

Das mediane progressionsfreie Überleben für die Gesamtpopulation lag bei 117 Tagen bzw. 3,9 Monaten (95% CI 104 – 150 Tage). Das bedeutet, dass die Patienten im median nach 3,9 Monaten das erste Rezidiv bekamen.

Die nach Kaplan Meyer berechneten 1- und 2-Jahresraten für progressionsfreies Überleben der Gesamtuntersuchungsgruppe lagen bei 8% und 5%. Nach 3 Jahren war keiner der Patienten mehr rezidivfrei. Die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 7 dargestellt.

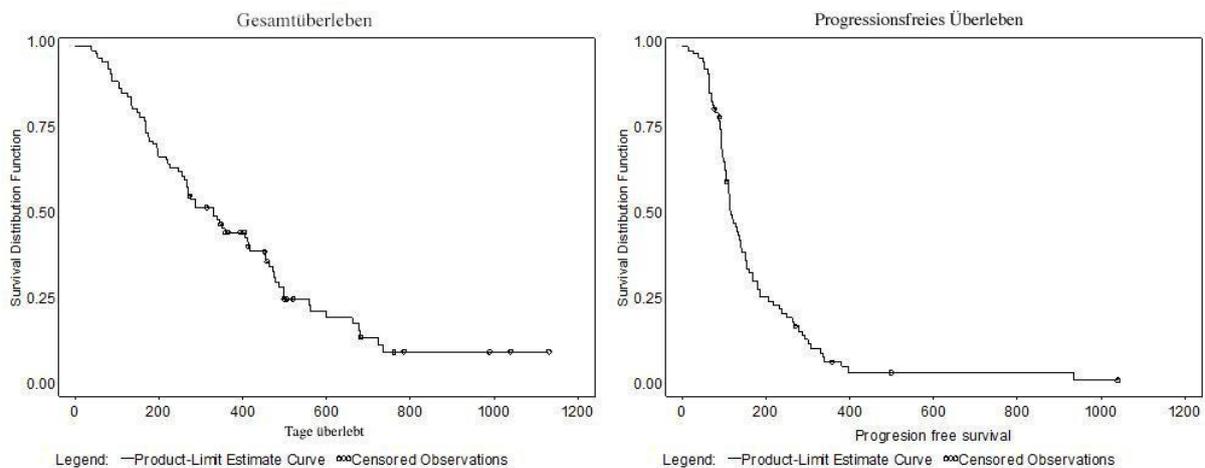


Abb. 7: Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben (links) sowie das progressionsfreie Überleben (rechts) der Gesamtpopulation

3.3 Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben und das progressionsfreie Überleben (Überblick)

3.3.1 Ergebnisse der univariaten Analyse (Überblick)

Von den in der univariaten Analyse getesteten potentiell prognostischen Faktoren nahmen ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung, ein besserer postoperativer Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 80-100%), ein kleineres präoperatives Tumolvolumen (in der Subgruppenanalyse in 3 Gruppen), eine vermehrte Operationsradikalität (geringes postoperatives Tumolvolumen sowie ein größeres Resektionsausmaß), eine einseitige Tumorlokalisation, eine postoperative Chemotherapie mit Temozolomid sowie die Durchführung einer oder mehrerer Reoperation(en) einen statistisch signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$) auf die Überlebenszeit der Patienten mit Glioblastomen.

Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nahmen das Geschlecht, die Symptombdauer vor der Erstoperation, der präoperative Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), der postoperative Allgemeinzustand (in der Analyse mit den 2 Gruppen KPS 60-100% vs. $\leq 50\%$), die Lokalisation des Tumors in den Hirnlappen sowie die Seitenlokalisation (rechtshemisphärisch/linkshemisphärisch) und das präoperative Tumolvolumen (Subgruppenanalyse in 2 Gruppen).

Einen Überblick über diese Ergebnisse mit Angabe des im jeweiligen *Log-Rank*-Test erreichten p-Wertes gibt die folgende Tabelle 10:

Ergebnisse

	Prognostischer Faktor		p-Wert
1.	Geschlecht	in den beiden Ausprägungen männlich und weiblich	0,2895
2.	Alter bei Diagnosestellung	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen Alter des Patientenkollektives von 60,52 Jahren)	0,0022
		in 2 Gruppen (> 60 Jahre und < 60 Jahre)	0,0126
		in 3 Gruppen (< 40 Jahre, 40 – 60 Jahre, > 60 Jahre)	0,0326
3.	Symptombdauer vor Diagnosestellung	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand der medianen Symptombdauer von 32,5 Tagen)	0,3637
4.	Präoperativer Allgemeinzustand	in 2 Gruppen (KPS 80-100% und ≤ 70%)	0,1824
		in 2 Gruppen (KPS 60-100% und ≤ 50%)	0,1063
5.	Postoperativer Allgemeinzustand	in 2 Gruppen (KPS 80-100% und ≤ 70%)	0,0120
		in 2 Gruppen (KPS 60-100% und ≤ 50%)	0,1625
6.	Tumorlokalisierung	Seitenlokalisierung in 3 Gruppen (rechtshemisphärisch, linkshemisphärisch, bihemisphärisch)	0,1274
		Seitenlokalisierung in 2 Gruppen (einseitig, beidseitig)	0,0441
		Lokalisierung innerhalb der Hirnareale (frontal, temporal, parietal, andere)	0,5042
7.	präoperatives Tumolvolumen	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen präoperativen Tumolvolumens von 38,05 ml)	0,0930
		in 3 Gruppen (< 20 ml, 20-60 ml, > 60 ml)	0,0139
8.	Postoperatives Tumolvolumen	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen postoperativen Tumolvolumens von 2,9 ml)	0,0005
		in 3 Gruppen (< 2 ml, 2-17 ml, > 17 ml)	0,0002
9.	Resektionsausmaß	in 2 Gruppen (dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes von 94,49%)	0,0016
		in 3 Gruppen (Vollremission, Teilremission, Keine Veränderung/Biopsie)	< 0,0001
10.	Postoperative Chemotherapie mit Temozolomid	„ja“ vs. „nein“	< 0,0001
11.	Mehrfachoperation/Reoperation	„ja“ vs. „nein“	< 0,0001

Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analyse:

Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben der Glioblastompatienten (univariate Analyse), fett gedruckt ist jeweils der als statistisch signifikant gewertete p-Wert im *Log-Rank*-Test.

Ein signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben konnte für keinen der getesteten Faktoren in der univariaten Analyse nachgewiesen werden. Somit konnte kein Faktor identifiziert werden, der Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs nimmt.

3.3.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

In der sich anschließenden multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnten ein Resektionsausmaß von mindestens 50% sowie eine durchgeführte Chemotherapie mit Temozolomid als statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben der Glioblastompatienten identifiziert werden. Die übrigen getesteten Faktoren (Alter bei Diagnosestellung, präoperativer Karnofsky-Index, präoperatives Tumolvolumen, Seitenlokalisation) verfehlten für das Gesamtüberleben den Nachweis der statistischen Signifikanz.

Eine Übersicht über diese Ergebnisse gibt Tabelle 11:

Prognostischer Faktor	Gesamtüberleben		
	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall für das Hazard-Ratio	p-Wert
Alter (<60,56 vs. >60,56 Jahre)	1,379	0,08 - 2,352	0,2389
Präoperativer KPS (≥ 70 % vs. <70 %)	1,137	0,684 - 1,891	0,6200
Präoperatives Tumolvolumen (<38,05 vs. >38,05 ml)	1,123	0,657 - 1,917	0,6716
Resektionsausmaß (≥ 50 % vs. <50%)	0,455	0,260 - 0,797	0,0058
Seitenlokalisation (rechts vs. links)	1,130	0,696 - 1,834	0,6214
Postoperative Chemotherapie mit Temozolomid (ja vs. nein)	1,163	0,086 - 0,309	< 0,0001

Tabelle 11: Multivariates Cox-Regressionsmodell zur Bestimmung des gleichzeitigen Effektes von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Fett gedruckt ist jeweils der als statistisch signifikant gewertete p-Wert.

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben konnte auch in der multivariaten Analyse für keinen der getesteten Faktoren nachgewiesen werden.

3.4 Alter bei Erstdiagnose

3.4.1 „Altersverteilung“

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die Verteilung des biologischen Merkmals Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Abb. 8 zeigt die Verteilung der Patienten in absoluten Zahlen auf die Altersdekaden und Abb. 9 auf Gruppen mit 5-Jahres-Abschnitten.

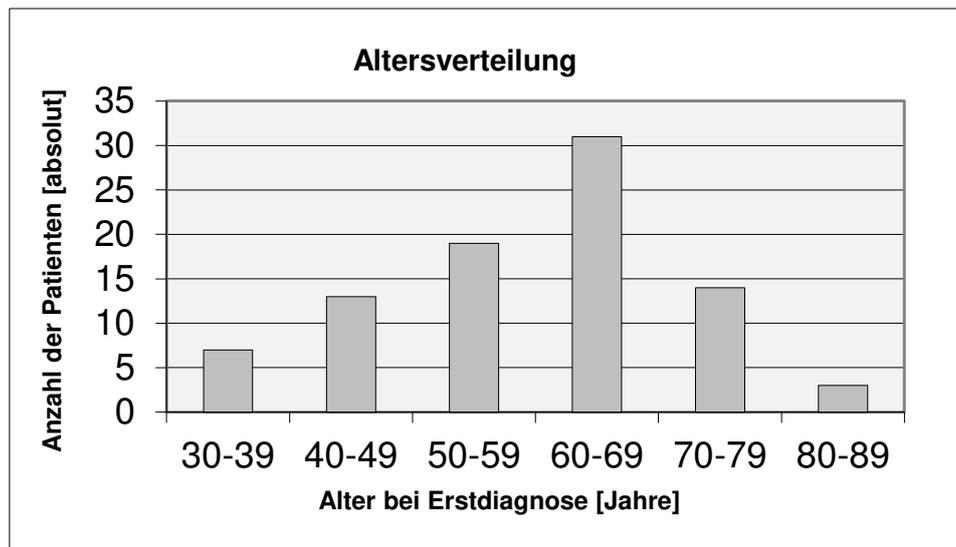


Abb. 8: Alter der Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose - Darstellung in Lebensdekaden

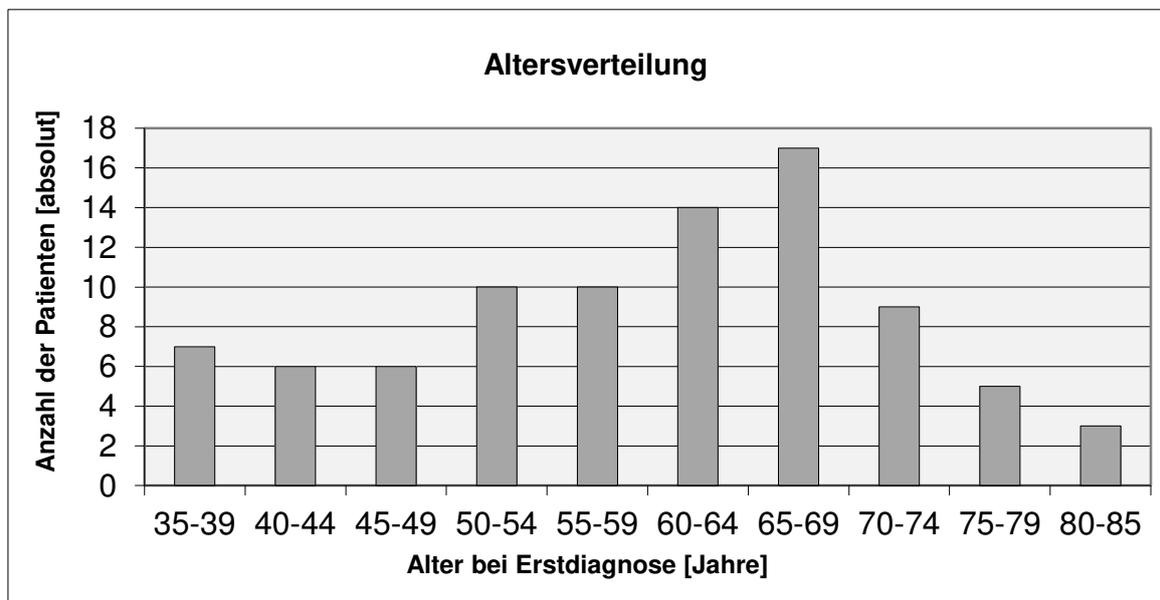


Abb. 9: Alter der Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose - Darstellung in 5-Jahresabschnitten

Die Patienten unseres Kollektivs waren zum Datum der erstmaligen histologischen Sicherung ihres Glioblastoms im median 60,56 Jahre alt (Standardabweichung +/- 11,645 Jahre). Der jüngste Patient war 36, der älteste 83 Jahre alt. Im jungen Erwachsenenalter erkrankten relativ wenige Patienten an einem Glioblastom, die Anzahl der Patienten nahm dann bis zu einem Maximum im 7. Lebensjahrzehnt (36% der Patienten) zu und fiel in höherem Lebensalter wieder ab.

In den Abbildungen wird deutlich, dass viele Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Lebensalter von 50 bis 75 Jahren erreicht hatten, gut zwei Drittel (n= 62, 71%) der Patienten fielen in diese Gruppe. Lediglich 20 Patienten (23%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 50 Jahre alt. Alte Betroffene über 75 Jahren stellten eine Seltenheit dar (n= 5, 6%).

3.4.2 Einfluss des Alters auf die Prognose

3.4.2.1 Einfluss des Alters auf das Überleben

3.4.2.1.1 Einfluss des Alters auf das Überleben (Analysen in 2 Altersgruppen dichotomisiert anhand des medianen Alters sowie > 60 vs. < 60 Jahre)

Zur Evaluation des Einflusses des Alters auf das Überleben wurden zunächst zwei Subgruppen anhand des medianen Alters unseres Patientenkollektivs (60,56 Jahre) gebildet. Die Zahl und den relativen Anteil der Patienten in diesen beiden Gruppen sowie die mediane Überlebenszeit gibt Tabelle 12 wieder:

Alter bei Erstoperation [Jahre]	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
< 60,56	43	49	471	15,7
> 60,56	44	51	243	8,1
Gesamt	87	100	388	11,27

Tabelle 12: Alter und mediane Überlebenszeit (Analyse in 2 Gruppen)

Patienten, die das mediane Alter von 60,56 Jahren überschritten hatten (n= 44, 51%), lebten nach Diagnosestellung im median noch 243 Tage (8,1 Monate), Patienten unterhalb des medianen Alters (n= 43, 49%) lebten noch 471 Tage (15,7 Monate). Die 1 Jahres-Überlebensraten betragen 34% für die älteren und 58% für die jüngeren Patienten.

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 10) stellt die Überlebensprofile dieser beiden Gruppen dar:

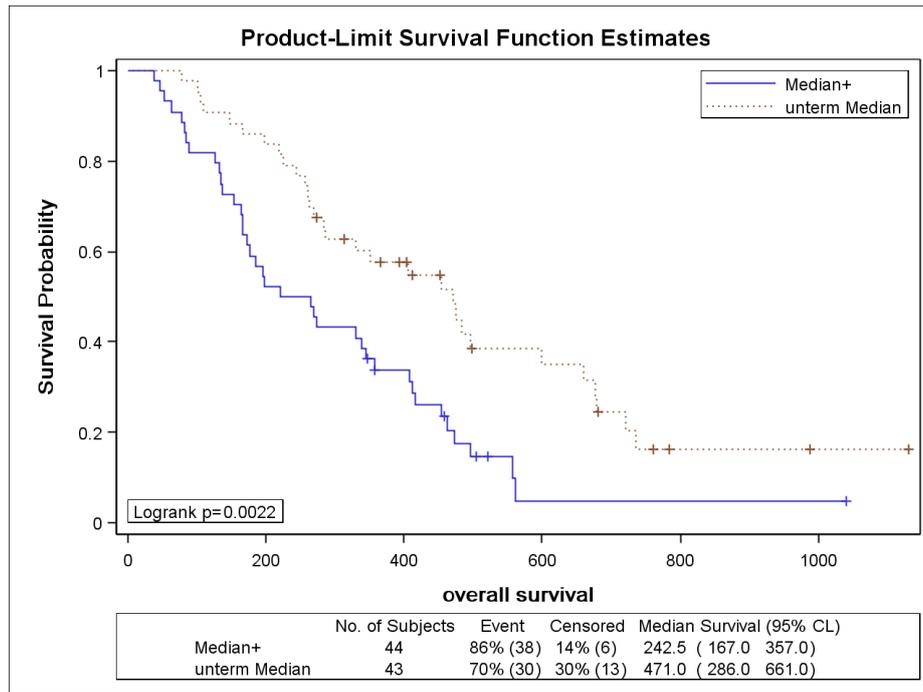


Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit von alten (> 60,56 Jahre, „Median+“) und jungen (< 60,56 Jahre, „unterm Median“) Glioblastompatienten

Die Unterschiede in der Überlebenszeit dieser beiden Altersgruppen erwiesen sich im *Log-Rank*-Test als signifikant ($p = 0,0022$). Junge Patienten in einem Erkrankungsalter von weniger als 60,56 Jahren lebten signifikant länger als ältere Patienten.

In einer weiteren Analyse wurden Patienten mit einem Alter bis 60 Jahren gegen Patienten mit einem Alter von mindestens 60 Jahren getestet. Hier konnte ebenfalls eine signifikant längere Überlebenszeit ($p=0,0126$) für die jüngeren Patienten nachgewiesen werden.

3.4.2.1.2 Einfluss des Alters auf das Überleben (Analyse in 3 Altersgruppen <40 vs. 40-60 vs. >60 Jahre)

Weiterhin wurden die Patienten in drei Altersgruppen (<40, 40-60 und >60 Jahre) eingeteilt. In Tabelle 13 sind die Zahl und der relative Anteil der Patienten in diesen drei Gruppen sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit und die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zusammengefasst.

Alter bei Erstoperation [Jahre]	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit		2-Jahres-Überlebensrate
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]	[%]
< 40	7	8	(677)	(22,6)	29
40 – 60	34	39	471	15,7	16
> 60	46	53	267	8,7	8
Gesamt	87	100	338	11,3	13

Tabelle 13: Alter und mediane Überlebenszeit (Analyse in 3 Altersgruppen)

7 Patienten waren bei der Erstdiagnose jünger als 40 Jahre alt. 34 Patienten wiesen ein Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf und 46 Patienten waren älter als 60 Jahre. Abb. 11 stellt die Altersverteilung in diesen 3 Altersgruppen als Säulendiagramm dar.

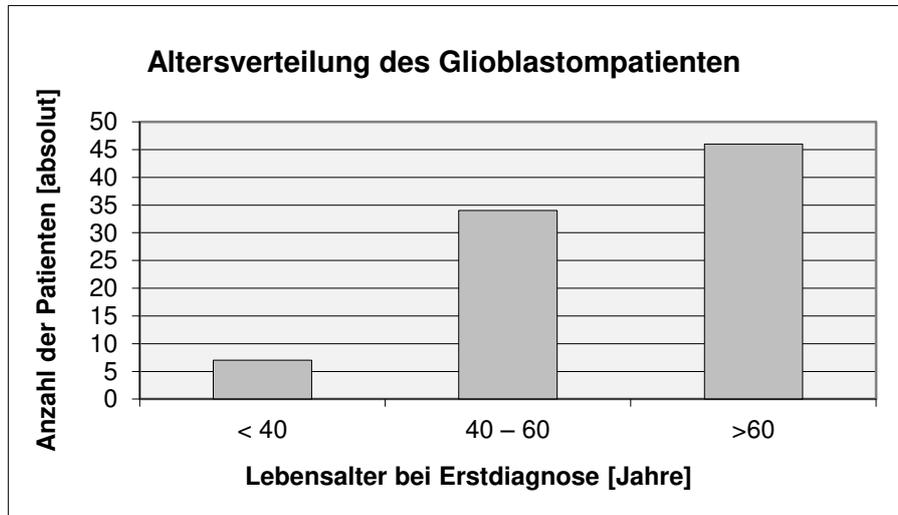


Abb. 11: Altersverteilung im Gesamtkollektiv der Glioblastompatienten (Analyse in 3 Altersgruppen)

Die Unter-40jährigen zeigten mit einer Überlebenszeit von 677 Tagen (22,6 Monaten) die beste Prognose, die 40-60jährigen wiesen eine mediane Überlebenszeit von 471 Tagen (15,7 Monaten) auf und die Über-60jährigen lebten mit 267 Tagen (8,7 Monaten) im median am kürzesten. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betragen für die Unter-40jährigen 29 %, für die 40-60jährigen 16 % und für die Über-60jährigen 8 %.

Diese Unterschiede erwiesen sich im *Log-Rank*-Test als statistisch signifikant ($p= 0,0326$).

Die folgende Abbildung (Abb. 11) stellt die Überlebensprofile dieser 3 Subgruppen dar:

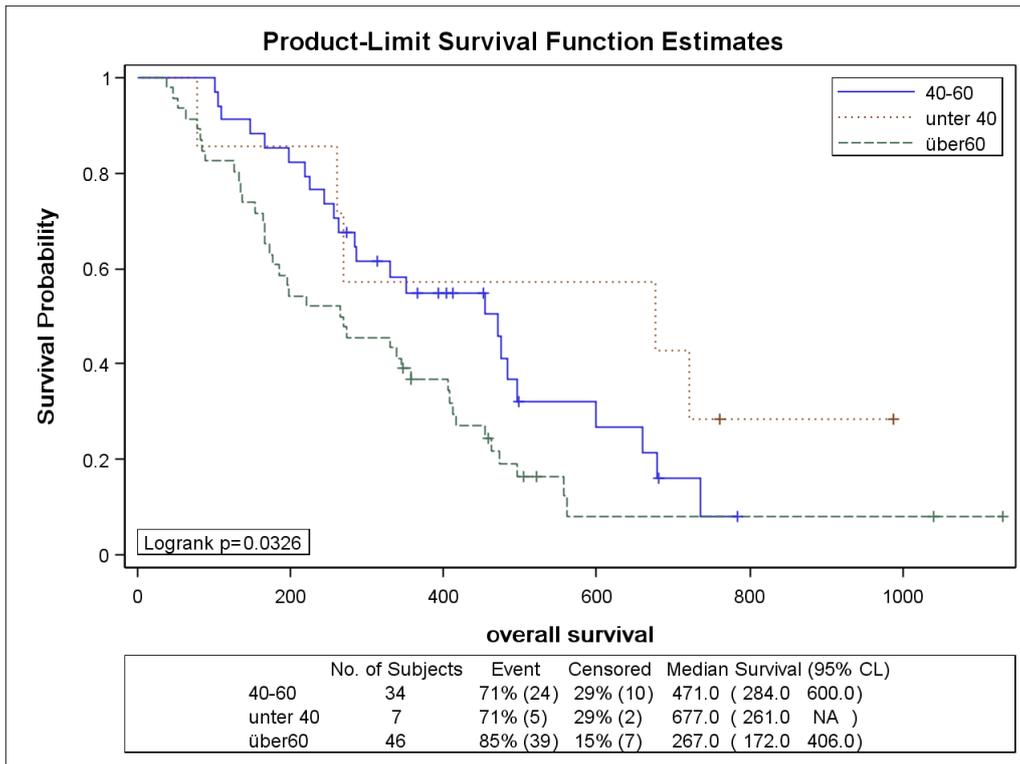


Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzung für die Überlebenszeit der Glioblastompatienten in Abhängigkeit vom Alter (in 3 Altersgruppen)

In dieser univariaten Analyse ist somit ein zunehmendes Alter bei Erstdiagnose als negativer prädiktiver Faktor identifiziert worden. Mit steigendem Lebensalter bei Diagnosestellung wurde die überlebensbasierte Prognose schlechter.

3.4.2.2 Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben

Auf das progressionsfreie Überleben und somit das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs nahm das Alter bei Erstdiagnose in allen 3 Analysen keinen statistisch signifikanten Einfluss (Einteilung der Altersgruppen analog zur Untersuchung hinsichtlich der Überlebenszeit). Alte Patienten über 60 Jahre bekamen im median nach 136 Tagen (4,5 Monaten) ein Rezidiv, jüngere Patienten unter 60 Jahren nach 111 Tagen (3,7 Monaten). Der gefundene Unterschied zeigte lediglich ein Signifikanzniveau von $p=0,25$.

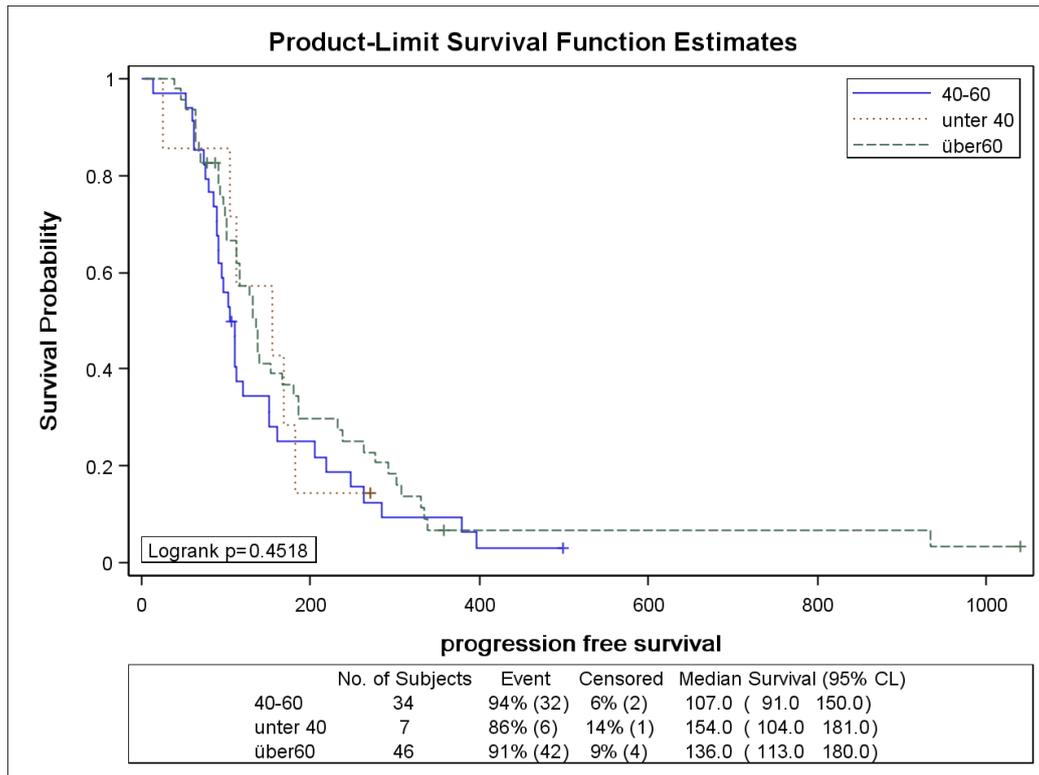


Abb. 13: Kaplan-Meier-Schätzung des progressionsfreien Überlebens stratifiziert nach dem Alter (in 3 Altersgruppen)

3.4.3 Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal „Alter“ und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wurde der Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal „Alter“, der in den univariaten Tests als prognostischer Faktor identifiziert wurde, und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht. Die Werte des Alters wurden hierfür in 2 Subgruppen unterteilt (Alter < 60 Jahre und \geq 60 Jahre).

3.4.3.1 Alter und Resektionsausmaß

Der Zusammenhang zwischen dem „Alter bei Erstdiagnose“ und dem erreichten Resektionsausmaß bei der Erstoperation wurde in 2 Analysen untersucht. Hierfür wurden hinsichtlich des Resektionsausmaßes jeweils 2 Gruppen gebildet. In der ersten Analyse (Kapitel 3.4.3.1.1) waren dies die beiden Gruppen „Vollremission“ vs. „keine Vollremission“ (Teilremission, keine Veränderung, Biopsie), in der zweiten (Kapitel 3.4.3.1.2) die beiden Gruppen „Voll- und Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“.

3.4.3.1.1 Alter und Resektionsausmaß („Vollremission“ vs. „keine Vollremission“)

Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuzta-
belle (Tabelle 14) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Vollremission		Gesamt
		Ja	Nein	
Alter	< 60 Jahre	16	25	41
		39	61	
	≥ 60 Jahre	7	39	46
		15	85	
Gesamt		23	64	87

Tabelle 14: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Vollremission

Die Ergebnisse aus Tabelle 14 stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 14) graphisch dar:

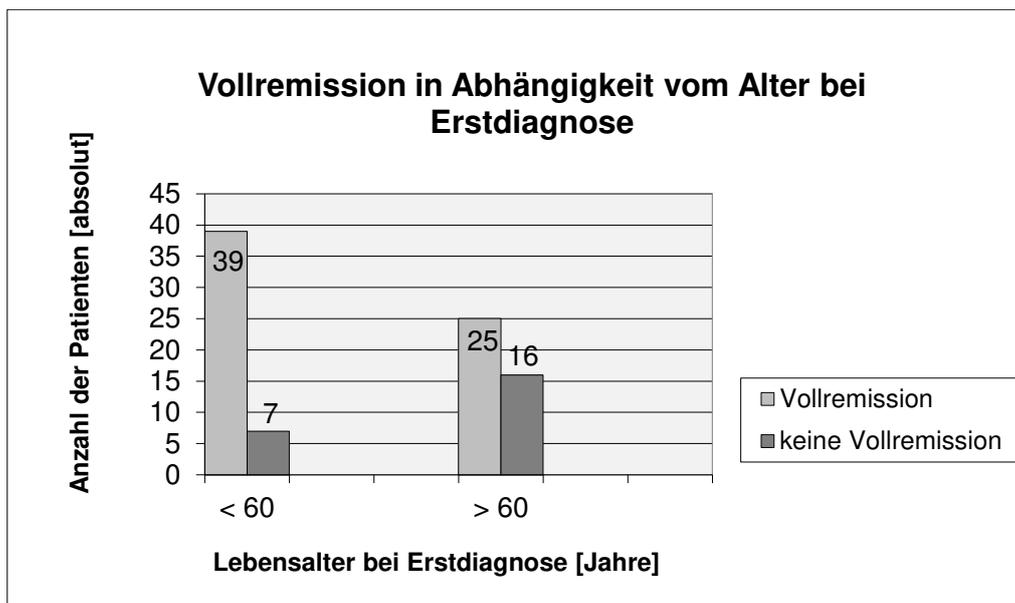


Abb. 14: Häufigkeit einer Vollremission in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Junge Patienten (< 60 Jahre bei Erstdiagnose) erreichten in 39 % der Fälle und somit häufiger eine Vollremission als ältere Patienten (Vollremission 15 % der Fälle). Die Chance eines jungen Patienten auf eine komplette Resektion im Verhältnis zur der eines alten war 3,6-fach so hoch.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als statistisch signifikant ($p= 0,012$). Zwischen dem Alter und der Vollremission bestand somit ein signifikanter Zusammenhang, junge Patienten hatten signifikant häufiger eine Vollremission.

3.4.3.1.2 Alter und Resektionsausmaß („Voll- und Teilremission“ vs. keine „Veränderung/Biopsie“)

Auch in dieser Analyse zeigte sich, dass bei alten Patienten (≥ 60 Jahre) in 39 % und somit häufiger ein schlechteres Resektionsergebnis (keine Veränderung/Biopsie) erzielt wurde als bei jüngeren (< 60 Jahre, keine Veränderung/Biopsie in 22%). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem alten Patienten lediglich eine histologischen Diagnosesicherung oder eine nur geringe Tumorsektion durchgeführt wurde, lag somit doppelt so hoch wie bei einem jungen Patienten. Jedoch zeigten sich diese Ergebnisse im Chi-Quadrat Test als nicht signifikant ($p= 0,083$).

3.4.3.2 Alter und Chemotherapie mit Temozolomid

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten und einer Chemotherapie mit Temozolomid untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 15) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Chemotherapie mit Temozolomid		Gesamt
		Ja	Nein	
Alter	< 60 Jahre	29	12	41
		71	29	
	≥ 60 Jahre	64	29	46
		16	30	
Gesamt		35	65	46
		36	71	
		45	42	87

Tabelle 15: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Chemotherapie mit Temozolomid

Die Ergebnisse aus Tabelle 15 stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 15) graphisch dar:

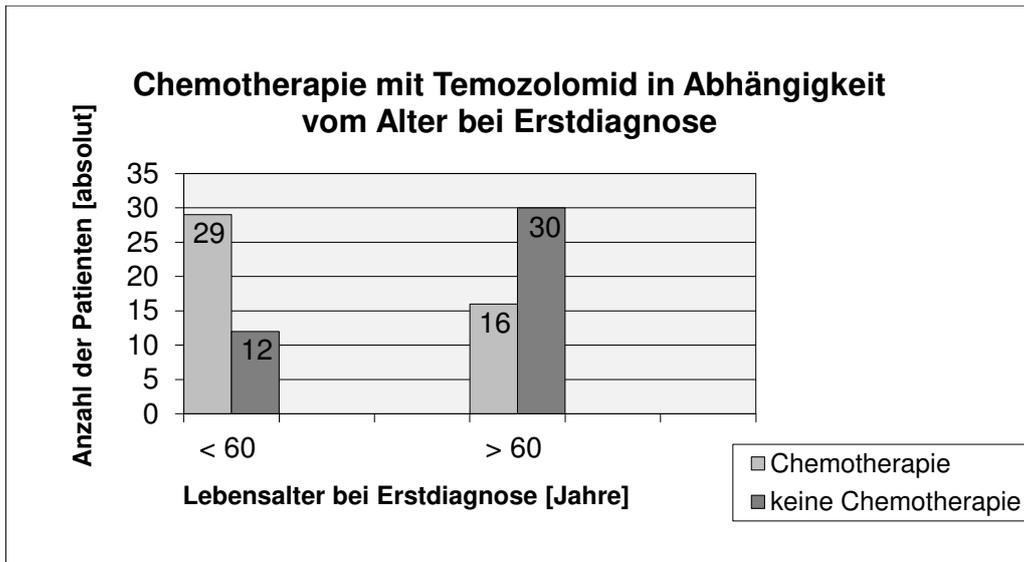


Abb. 15: Chemotherapie mit Temozolomid in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung

Jüngere Patienten (< 60 Jahre bei Diagnosestellung) erhielten in 71% und somit häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als ältere Patienten (≥ 60 Jahre, Chemotherapie in 35%). Die Chance eines jungen Patienten, eine adjuvante Temozolomid-Therapie zu erhalten, lag somit 4,57-fach so hoch im Vergleich zu der eines älteren Patienten.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,0008$). Jüngere Patienten erhielten somit signifikant häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als alte.

3.4.3.3 Alter und Reoperationen

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Häufigkeit einer erneuten resezierenden Operation untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 16) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Reoperation		Gesamt
		Ja	Nein	
Alter	< 60 Jahre	16 39	25 61	41
	≥ 60 Jahre	8 17	38 83	46
Gesamt		24	63	87

Tabelle 16: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Reoperation

Die Ergebnisse aus Tabelle 16 stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 16) graphisch dar:

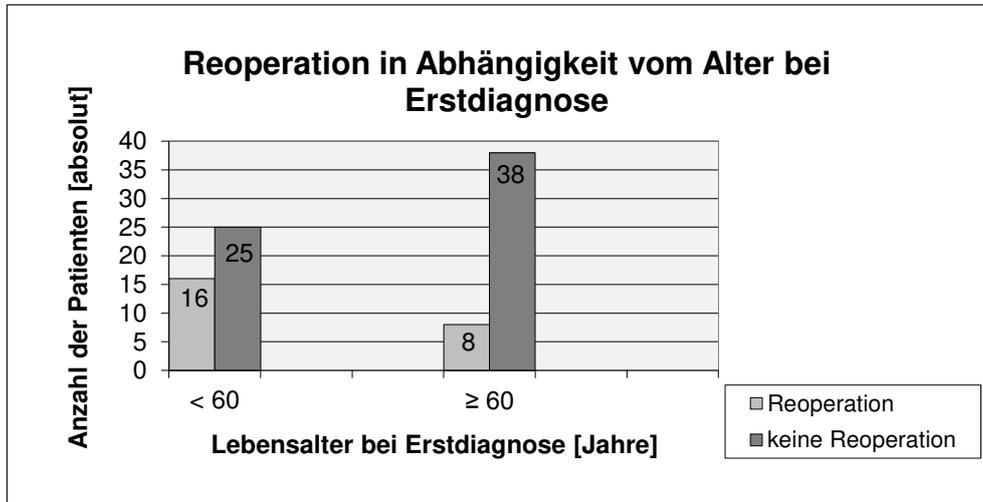


Abb. 16: Reoperation in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose

Jüngere Patienten (< 60 Jahre bei Erstdiagnose) unterzogen sich in 39% der Fälle und somit häufiger einer Reoperation als ältere Patienten (≥ 60 Jahre, Reoperation in 17%). Die Chance eines jungen Patienten, ein weiteres Mal operiert zu werden, lag 3-fach so hoch im Vergleich zu der eines älteren Patienten.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,0242$).

Das bedeutet, dass sich junge Patienten signifikant häufiger einer Reoperation unterzogen als ältere Patienten.

3.4.3.4 Alter und präoperativer Karnofsky-Index

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal Alter bei Erstdiagnose (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und dem präoperativen Karnofsky-Index (> 70%, ≤ 70%) konnte nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p= 0,27$).

3.4.3.5 Alter und postoperativer Karnofsky-Index

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal Alter bei Erstdiagnose (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und dem postoperativen Karnofsky-Index (> 70%, ≤ 70%) konnte nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p= 0,19$).

3.4.3.6 Alter und postoperatives Tumolvolumen

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal Alter bei Erstdiagnose (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und dem postoperativen Tumolvolumen (in 2 Gruppen,

dichotomisiert über dem medianen Tumorrestvolumen) konnte nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p=0,19$).

3.4.4 Zusammenfassung des Faktors „Alter“ (univariate Analyse)

Patienten mit der Erstdiagnose eines Glioblastoms waren zumeist 50 bis 75 Jahre alt (71 % der Patienten) mit einem Maximum im siebten Lebensjahrzehnt (36% der Patienten). Das mediane Erkrankungsalter betrug 60,56 Jahre (+/- 11,65 Jahre).

In den vorliegenden univariaten Analysen wurde zunehmendes Alter bei Erstdiagnose (Analyse in 2 als auch in 3 Altersgruppen) als negativer prädiktiver Faktor identifiziert. Junge Patienten wiesen signifikant längere mediane Überlebenszeiten und bessere Überlebensraten auf als alte Patienten. Somit kann gesagt werden, dass (anhand dieser univariaten Analyse) mit zunehmendem Lebensalter bei Diagnosestellung die überlebensbasierte Prognose schlechter wird.

Auf den Zeitpunkt eines Rezidivs nahm das Alter in unseren Analysen keinen signifikanten Einfluss.

Junge Patienten hatten in unseren Analysen signifikant häufiger eine Vollremission als alte Patienten, erhielten signifikant häufiger eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid, wurden signifikant häufiger ein weiteres Mal operiert als ältere Patienten. Einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Allgemeinzustand erwies sich als statistisch nicht signifikant.

3.5 Geschlecht

3.5.1 Geschlechterverteilung

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 57 Patienten männlich (66%) und 30 weiblich (34%). Männer waren somit häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,9:1. Die Geschlechterverteilung wird im folgenden Tortendiagramm (Abb. 17) wiedergegeben.

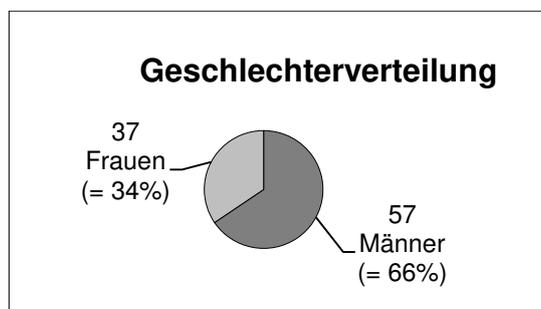


Abb. 17: Verteilung der Geschlechter im Gesamtkollektiv der Glioblastompatienten

3.5.2 Einfluss des Geschlechts auf die Prognose

3.5.2.1 Einfluss des Geschlechts auf das Überleben

Die mediane Überlebenszeit von Männern betrug nach Diagnosestellung 409 Tage (13,6 Monate), für Frauen hingegen nur 276 Tage (9,2 Monate). Die Prognose weiblicher Patienten war somit schlechter als die der männlichen Patienten.

Die Überlebensprofile in Abhängigkeit vom Geschlecht werden in folgender Abbildung nach Kaplan-Meier (Abb. 18) dargestellt:

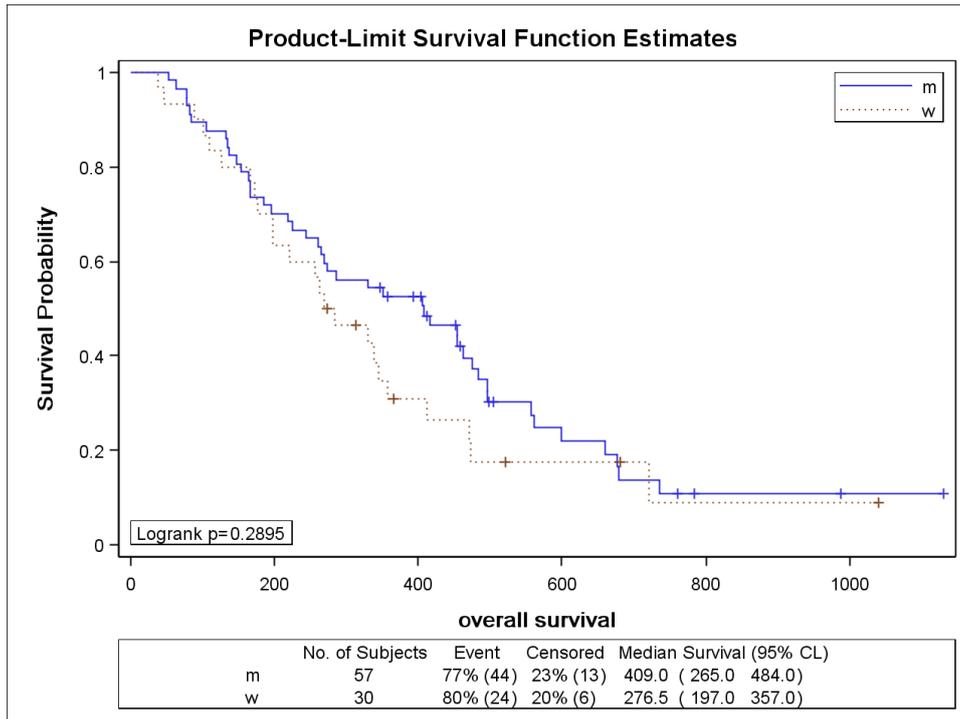


Abb. 18: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht

Darstellung der Überlebenskurven für männliche (durchgezogene Linie) und weibliche (gestrichelte Linie) Glioblastompatienten

Es lässt sich erkennen, dass sich die Überlebenskurven von Frauen und Männern nur gering voneinander unterscheiden, sich sogar überschneiden und im Langzeitverlauf angleichen. Der nachweisbare Unterschied der durchschnittlichen Lebenserwartungen der Geschlechter erwies sich in den statistischen Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als nicht signifikant ($p = 0,2895$), sondern muss durch rein zufällige Bedingungen erklärt werden.

3.5.2.2 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,49$) zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der progressionsfreien Zeit gefunden werden. Männer bekamen im median nach 131 Tagen ein Rezidiv, Frauen nach 111 Tagen.

3.5.3 Zusammenfassung des biologischen Merkmals „Geschlecht“ (univariate Analyse)

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1,9:1. In den univariaten Analysen nahm das Geschlecht statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose von Patienten mit Glioblastomen. Auch ein statistisch signifikanter Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit war nicht nachzuweisen.

3.6 Symptombdauer vor Erstdiagnose

Die Glioblastompatienten des vorliegenden Patientenkollektivs wiesen eine mediane Symptombdauer von 32,5 Tagen (1,1 Monaten) auf (Standardabweichung 103 Tage). Die kürzeste Symptombdauer vor Diagnosestellung betrug 8 Tage, die längste 584 Tage (19,5 Monate). In dieser Auswertung wurde ein Patient mit einer seit Jahren bestehenden Gehstörung ausgeschlossen, die vermutlich auf dem Boden einer langjährigen Coxarthrose zu erklären ist, und deren Symptomatik nicht klar von der Tumorsymptomatik abzugrenzen war. Somit beziehen sich die folgenden Analysen auf eine Gesamtpatientenzahl von $n=86$.

3.6.1 Einfluss der Symptombdauer auf die Prognose

Um den Einfluss der Symptombdauer auf das Überleben und die progressionsfreie Zeit zu untersuchen, wurden anhand der medianen Symptombdauer zwei gleichgroße Gruppen gebildet, die eine mit einer kürzeren, die andere mit einer längeren Symptombdauer.

3.6.1.1 Einfluss der Symptombdauer auf das Überleben

Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 338 Tagen (11,3 Monaten) für die Patienten mit der kürzeren bzw. 284 Tagen (9,5 Monaten) für die Gruppe mit der längeren Symptombdauer. Dies machte in den statistischen Tests keinen signifikanten Unterschied aus ($p=0,36$). Diesen Zusammenhang verbildlichen die folgenden Überlebenskurven (Abb. 19):

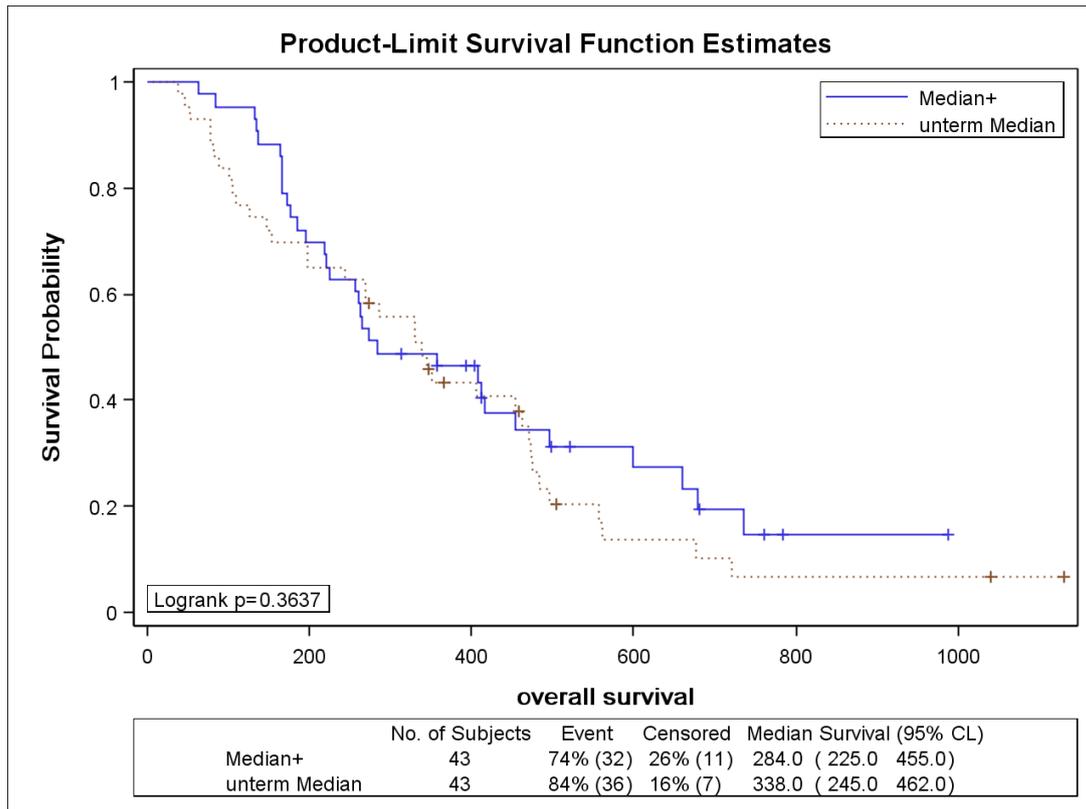


Abb. 19: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens der Glioblastompatienten stratifiziert nach der Symptombdauer

Überlebenskurven für Patienten mit kurzer (gestrichelte Linie, „unterm Median“) und langer (durchgezogene Linie, „Median+“) Symptombdauer vor Diagnosestellung

3.6.1.2 Einfluss der Symptombdauer auf das progressionsfreie Überleben

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den progressionsfreien Intervallen der Patienten mit kurzer und langer Symptombdauer vor Diagnosestellung gefunden werden (*Log-Rank-Test*, $p > 0,05$).

3.6.2 Zusammenfassung des Faktors „Symptombdauer“ vor Diagnosestellung

Die mediane Symptombdauer vor Diagnosestellung betrug 32,5 Tage (1,1 Monate) (Standardabweichung 103 Tage) bei ausgeprägter Spannweite der Werte (range 8 Tage – 19,5 Monate). Eine statistisch signifikante Bedeutung für das Überleben und das progressionsfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

3.7 Allgemeinzustand

3.7.1 Präoperativer Allgemeinzustand

Bei allen Patienten wurde vor der ersten Operation, also zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Allgemeinzustand bewertet und anhand des Karnofsky-Index klassifiziert.

3.7.1.1 Verteilung des präoperativen Allgemeinzustandes im Glioblastomkollektiv

Der mediane präoperative Karnofsky-Index in unserem Patientenkollektiv betrug 70% (Standardabweichung 13,81%). Der beste Karnofsky-Index, den ein Patient aufwies, lag bei 90%, der schlechteste bei 10%.

Tabelle 17 zeigt die Verteilung des präoperativen Allgemeinzustandes klassifiziert nach dem Karnofsky-Aktivitätsindex in absoluten Zahlen und im relativen Anteil mit Angabe des medianen Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den einzelnen Gruppen:

Karnofsky-Kategorie	Präoperativer Karnofsky-Index	Anzahl der Patienten		Medianes Alter
	[%]	[absolut]	[%]	[Jahre]
A	100	0	0	-
	90	2	2	50
	80	35	40	59
B	70	27	31	61
	60	15	17	64
	50	2	2	71
C	40	2	2	66
	30	2	2	43
	20	2	2	42
	10	0	0	-

Tabelle 17: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv mit Angabe des medianen Alters in den jeweiligen Gruppen

Abb. 20 stellt die Werte aus Tabelle 17 bezüglich der Verteilung des präoperativen Allgemeinzustandes in einem Säulendiagramm dar:

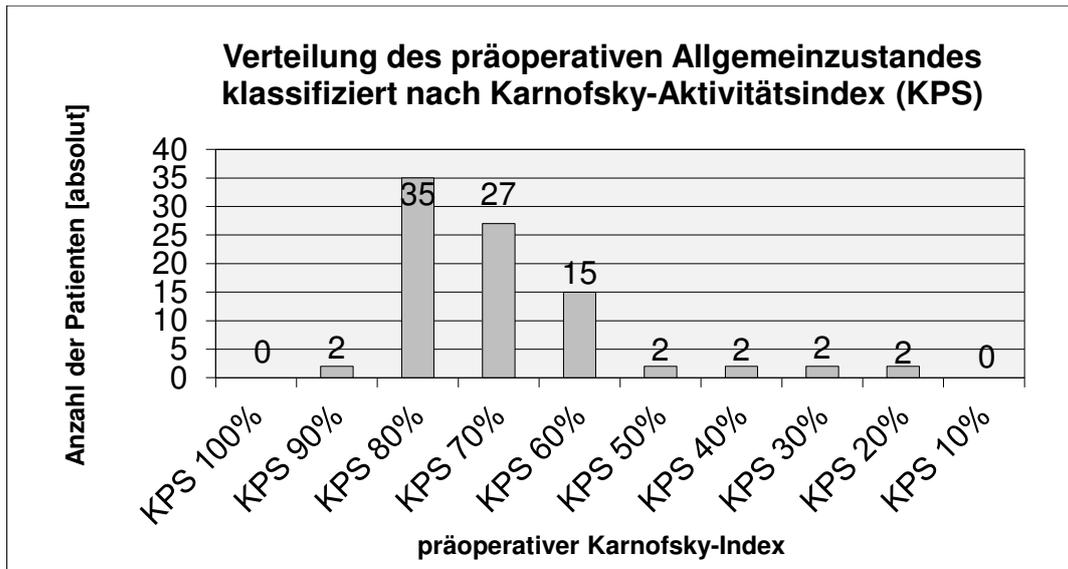


Abb. 20: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index im GBM-Kollektiv

In Abb. 20 wird sichtbar, dass der Großteil des Patientenkollektivs (n= 77, 88%) mit einem Karnofsky-Index von 60-80 % zur Aufnahme kam. Eine kleine Gruppe (n=8, 9%) erreichte das Krankenhaus erst in einem sehr stark eingeschränkten bis lebensbedrohlichen Allgemeinzustand (KPS von 20-50%). Ein sehr kleiner Teil der Patienten (n=2, 2%) letztlich wurde nur durch minimale Krankheitszeichen symptomatisch und zeigte vor der Diagnosestellung einen Karnofsky-Index von 90%.

3.7.1.1.1 Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Index-Kategorien

Tabelle 18 zeigt die Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien in absoluten Zahlen und im relativen Anteil mit Angabe des medianen Alters in den einzelnen Gruppen. Die Kategorie A umfasst dabei die Werte des Karnofsky-Index von 100-80%, Kategorie B die Werte von 70-50% und Kategorie C die Werte 40-0%.

Karnofsky Kategorie	Präoperativer Karnofsky-Index [%]	Anzahl der Patienten		Medianes Alter [Jahre]
		[absolut]	[%]	
A	80-100	37	42,5	59
B	50-70	44	50,5	64
C	0-40	6	7	50

Tabelle 18: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien mit Angabe des medianen Alters

In Abb. 21 sind die Werte aus Tabelle 18 hinsichtlich der Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien graphisch als Säulendiagramm dargestellt:

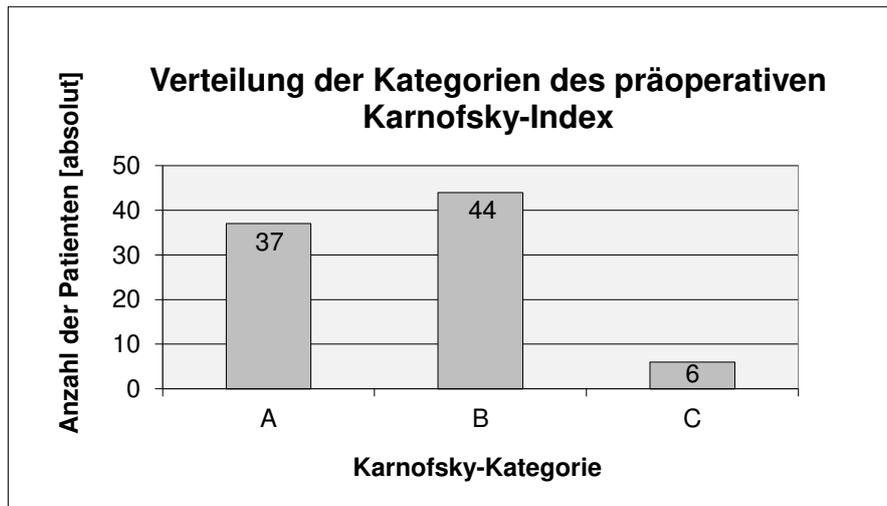


Abb. 21: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien

Präoperativ, d.h. vor histologischer Sicherung der Diagnose eines Glioblastoms befanden sich 37 Patienten (43%) in einem guten Allgemeinzustand, zeigten normale Aktivität und waren noch arbeitsfähig (Karnofsky-Kategorie A). Gut die Hälfte der Patienten (n=44, 51%) war zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bereits in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und arbeitsunfähig. Die Patienten waren zwar in der Lage, zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen; ein unterschiedliches Maß an Hilfe war aber notwendig (Karnofsky-Kategorie B). Eine sehr kleine Anzahl von Patienten (n=6, 7%) wies einen stark reduzierten Allgemeinzustand auf, war nicht mehr in der Lage, für sich selbst zu sorgen und benötigte adäquate institutionelle oder hospitale Pflege (Karnofsky-Kategorie C).

3.7.1.2 Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf die Prognose

Zur Beurteilung der prognostischen Relevanz des präoperativen Karnofsky-Index wurden 2 Analysen durchgeführt, die Gesamtgruppe der Glioblastompatienten hierfür jeweils in zwei Subgruppen unterteilt.

3.7.1.2.1 Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben

3.7.1.2.1.1 Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen Kategorie A vs. B/C)

Für diese Analyse wurde die Gesamtgruppe der Glioblastompatienten in folgende 2 Subgruppen unterteilt: Die eine umfasst Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index von 80-100% (Kategorie A), die andere die Patienten mit einem schlechterem Karnofsky-Index von 70% oder weniger (hier sind die Kategorien B und C zusammengefasst).

Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index von 80-100% (n=37) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 417 Tagen (13,9 Monaten) auf. Patienten mit einem Karnofsky-Index von maximal 70% (n=50) lebten im median noch 267 Tage (8,9 Monate).

Der gefundene Unterschied hinsichtlich des Überlebens dieser beiden Subgruppen zeigte in den angewandten Testverfahren jedoch lediglich ein Signifikanzniveau von $p=0,1824$.

3.7.1.2.1.2 Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen 60-100% vs. 0-50%)

Für diese Analyse wurde die Gesamtgruppe erneut in zwei Subgruppen unterteilt, die Grenze hierbei jedoch in einen Bereich eines schlechteren Allgemeinzustandes verschoben. Somit umfasste die eine Gruppe die Patienten mit einem relativ guten präoperativen Karnofsky-Index von 60-100% und die andere die Patienten mit einem recht schlechten präoperativen Karnofsky-Index von 50-0%. Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der medianen Überlebenszeit erwiesen sich im *Log-Rank*-Test ebenfalls als statistisch nicht signifikant ($p=0,1063$).

3.7.1.2.2 Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreie Überleben

Zur Evaluation des Einflusses des präoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreien Überleben wurden die Werte des präoperativen Karnofsky-Index analog zu den o.g. Analysen A und B eingeteilt und das mediane progressionsfreie Überleben berechnet. Die gefundenen Unterschiede erwiesen sich im *Log-Rank*-Test ebenfalls als statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.7.1.3 Zusammenhang zwischen dem Merkmal „präoperativer Allgemeinzustand“ und anderen prognostischen Faktoren

Wie schon im Kapitel „Alter“ ausführlich beschrieben konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal „Alter bei Erstdiagnose“ (in den 2 Subgruppen < 60 Jahre und > 60 Jahre) und dem präoperativen Karnofsky-Index (in den 2 Subgruppen $> 70\%$ und $\leq 70\%$) nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p=0,27$).

3.7.1.4 Zusammenfassung des Faktors „präoperativer Allgemeinzustand“ (univariate Analyse)

Die Patienten unseres Glioblastomkollektivs zeigten präoperativ einen Karnofsky-Index von 10-90%. Der mediane präoperative Karnofsky-Index betrug 70% (+/- 13,81%).

Der präoperative Allgemeinzustand gemessen am Karnofsky-Index nahm in unseren Untersuchungen weder einen statistisch signifikanten Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose

der Glioblastompatienten noch auf das progressionsfreie Überleben. Ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen Karnofsky-Index und dem Alter bei Erstdiagnose konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

3.7.2 Postoperativer Allgemeinzustand

Der postoperative Allgemeinzustand wurde 3-10 Tage postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben und nach Karnofsky klassifiziert.

3.7.2.1 Verteilung des postoperativen Allgemeinzustandes im Glioblastomkollektiv

Der mediane postoperative Karnofsky-Index im vorliegenden Gesamtkollektiv betrug 70% (Standardabweichung 10,81%). Der beste Karnofsky-Index, den ein Patient postoperativ aufwies, lag bei 90%, der schlechteste bei 10%.

Tabelle 19 zeigt die Verteilung des postoperativen Allgemeinzustandes klassifiziert nach dem Karnofsky-Index in absoluten Zahlen und im relativen Anteil:

Karnofsky Kategorie	Postoperativer Karnofsky-Index	Anzahl der Patienten	
		[absolut]	[%]
	[%]		
A	100	0	0
	90	3	3
	80	33	38
B	70	33	38
	60	12	14
	50	3	3
C	40	2	2
	30	1	1
	20	0	0
	10	0	0

Tabelle 19: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv

Abb. 22 stellt die Werte aus Tabelle 19 bezüglich der Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index als Säulendiagramm dar:

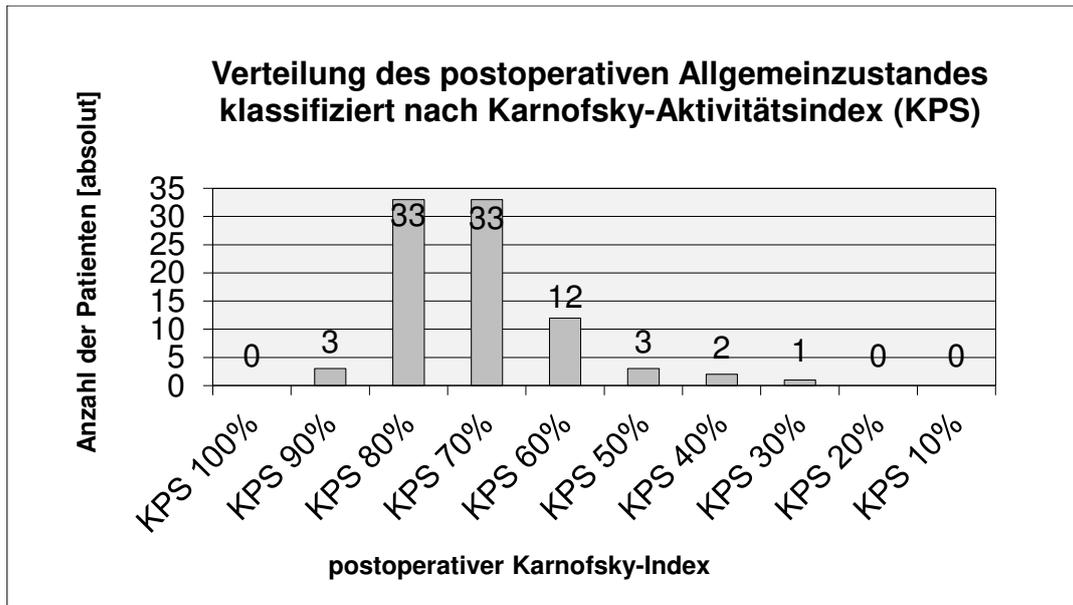


Abb. 22: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index im GBM-Kollektiv

Aus Abb. 22 wird sichtbar, dass ein Großteil des Patientenkollektivs (n=78, 90%) sich auch postoperativ im mittleren Gesundheitszustand entsprechend eines Karnofsky-Index von 60-80 % lokalisierten. Eine kleinere Gruppe (n=6, 7%) verlässt das Krankenhaus in einem sehr stark eingeschränkten bis lebensbedrohlichen Allgemeinzustand von 20-50%. Ein sehr kleiner Teil der Patienten (n=3, 3%) letztlich weist auch postoperativ nur minimale Krankheitszeichen auf und zeigt einen Karnofsky-Index von 90%.

3.7.2.1.1 Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Index-Kategorien

Tabelle 20 zeigt die Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien in absoluten Zahlen und im relativen Anteil. Die Kategorie A umfasst dabei die Werte des Karnofsky-Index von 100-80%, Kategorie B die Werte von 70-50% und Kategorie C die Werte 40-0%.

Karnofsky Kategorie	Postoperativer Karnofsky-Index	Anzahl der Patienten	
		[absolut]	[%]
A	80-100	36	41
B	50-70	48	55
C	0-40	3	4

Tabelle 20: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien

In Abb. 23 sind die Werte aus Tabelle 20 hinsichtlich der Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien graphisch als Säulendiagramm dargestellt:

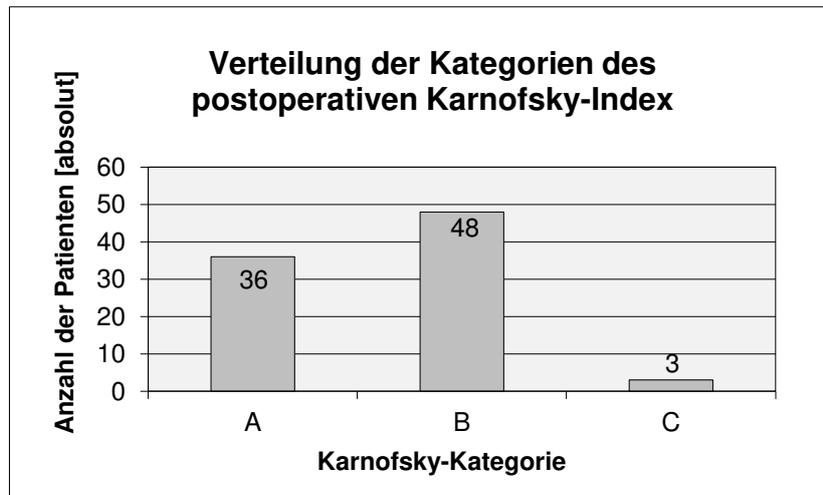


Abb. 23: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien

Postoperativ befanden sich 36 Patienten (41%) in einem guten Allgemeinzustand, zeigten normale Aktivität und waren noch arbeitsfähig (Karnofsky-Kategorie A). Gut die Hälfte der Patienten (n=48, 55%) war zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und arbeitsunfähig. Sie waren zwar in der Lage, zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen; ein unterschiedliches Maß an Hilfe war aber notwendig (Karnofsky-Kategorie B). Eine sehr kleine Anzahl von Patienten (n=3, knapp 4%) wies einen stark reduzierten Allgemeinzustand auf, war nicht mehr in der Lage, für sich selbst zu sorgen und benötigte adäquate institutionelle oder hospitale Pflege (Karnofsky-Kategorie C).

3.7.2.2 Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf die Prognose

Zur Beurteilung der prognostischen Relevanz des postoperativen Karnofsky-Index wurden 2 Analysen durchgeführt, die Gesamtgruppe der Glioblastompatienten hierfür jeweils in zwei Subgruppen unterteilt.

3.7.2.2.1 Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben

3.7.2.2.1.1 Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen Kategorie A vs. B/C)

Für die folgende Analyse wurde die Gesamtgruppe der Glioblastompatienten (analog zur Analyse im Kapitel „präoperativer Allgemeinzustand“) in folgende 2 Subgruppen unterteilt: Die eine umfasst Patienten mit einem präoperativen Karnofsky-Index von 80-100% (Kategorie A), die andere die Patienten mit einem schlechterem Karnofsky-Index von 70% oder weniger (hier sind die Kategorien B und C zusammengefasst).

Patienten mit einem postoperativen Karnofsky-Index von 80-100% (n=36) zeigten eine mediane Lebenserwartung von 454 Tagen (15,13 Monaten), Patienten mit einem Karnofsky-Index von maximal 70% (n=51) lebten im median noch 256 Tage (8,5 Monate). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betragen 58% und 21% für die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 80-100% bzw. 37% und 7% für die Patienten mit einem postoperativen Karnofsky-Index von $\leq 70\%$.

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 24) stellt diesen Zusammenhang dar:

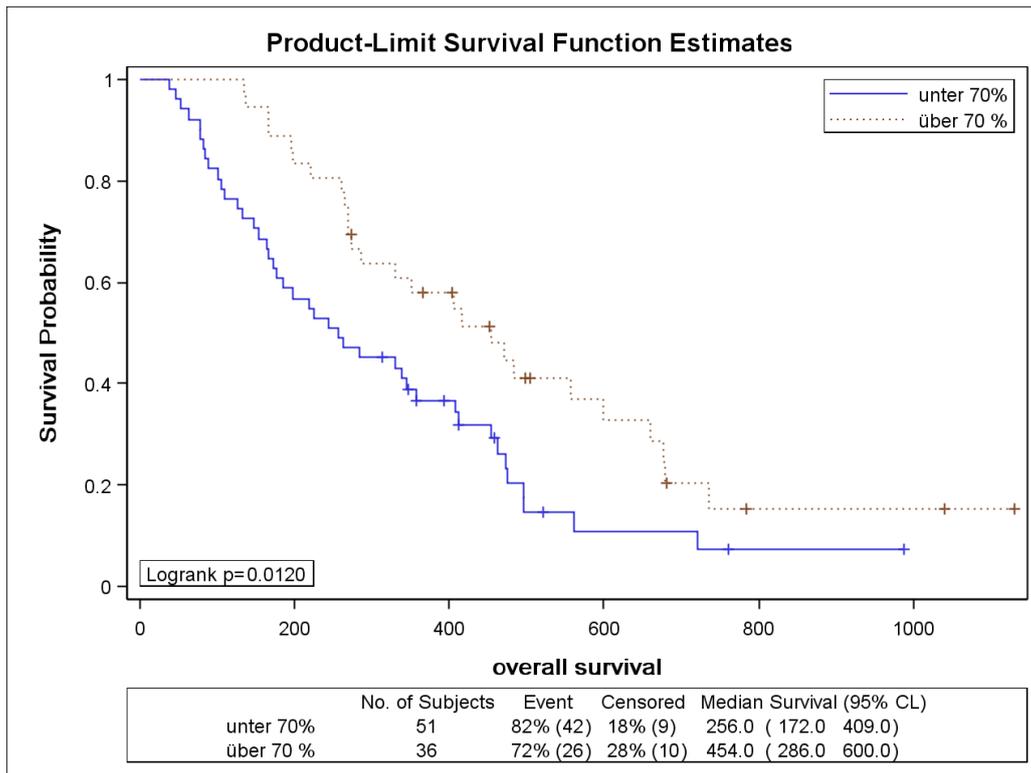


Abb. 24:Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Glioblastompatienten stratifiziert nach postoperativem Allgemeinzustand (KPS score 80-100% vs. $\leq 70\%$)

Dieser gefundene Unterschied im Überleben erwies sich im *Log-Rank-Test* als statistisch signifikant ($p=0,012$). Patienten, die postoperativ einen Karnofsky-Index von mindestens 80% aufwiesen, lebten signifikant länger als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70% oder weniger.

Ein postoperativer Karnofsky-Index $\geq 80\%$ konnte somit in der vorliegenden Analysen als positiver prognostischer Faktor identifiziert werden.

3.7.2.2.1.2 Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das Überleben (Analyse in 2 Subgruppen 60-100% vs. 0-50%)

Für diese Auswertung wurde das Patientenkollektiv erneut in zwei Subgruppen unterteilt, die Grenze hierbei erneut in einen Bereich eines schlechteren Allgemeinzustandes verschoben.

Somit umfasste die eine Gruppe die Patienten mit einem relativ guten postoperativen Karnofsky-Index von 60-100% und die andere die Patienten mit einem recht schlechten postoperativen Karnofsky-Index von 50-0%.

Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der medianen Überlebenszeit erwiesen sich im *Log-Rank*-Test jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,1625$).

3.7.2.2 Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreie Überleben

Zur Evaluation des Einflusses des postoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreien Überleben wurden die Werte des postoperativen Karnofsky-Index analog zu den o.g. Analysen eingeteilt und das mediane progressionsfreie Überleben berechnet. Die gefundenen Unterschiede erwiesen sich im *Log-Rank*-Test ebenfalls als statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Auf den Zeitpunkt des Eintretens einer Progression nahm der postoperative Allgemeinzustand somit keinen statistisch signifikanten Einfluss.

3.7.2.3 Zusammenhang zwischen dem Merkmal „postoperativer Allgemeinzustand“ und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wurde der Zusammenhang zwischen dem biologischen Merkmal des postoperativen Allgemeinzustandes, der in den univariaten Tests als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht. Die Werte des postoperativen Karnofsky-Index wurden hierfür jeweils in die zwei Gruppen eingeteilt, für die in den vorigen Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen werden konnte (Kategorie A entsprechend KPS-Score 80-100% vs. Kategorien B/C entsprechend den Werten 70-0%)

3.7.2.3.1 Postoperativer Allgemeinzustand und präoperatives Tumorzvolumen

Zur Evaluation einer eventuellen Korrelation zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index und dem präoperativen Tumorzvolumen wurden die Werte des präoperativen Tumorzvolumens in zwei Gruppen über dem Median von 38,05 ml dichotomisiert. Die hier untersuchte Patientenzahl umfasst 86 Patienten, da für einen Patienten kein präoperatives Tumorzvolumen erhoben werden konnte (siehe Kapitel „präoperatives Tumorzvolumen“). Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung der beiden untersuchten Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 21) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Präoperatives Tumorumfugen		Gesamt
		< Median	> Median	
Postoperativer KPS	≤ 70 %	19	31	50
		38	62	
	80-100 %	44	72	36
		24	12	
Gesamt	67	33	86	
		56	28	
	Gesamt	43	43	86

Tabelle 21: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und präoperatives Tumorumfugen

Die Ergebnisse aus Tabelle 21 stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 25) graphisch dar:

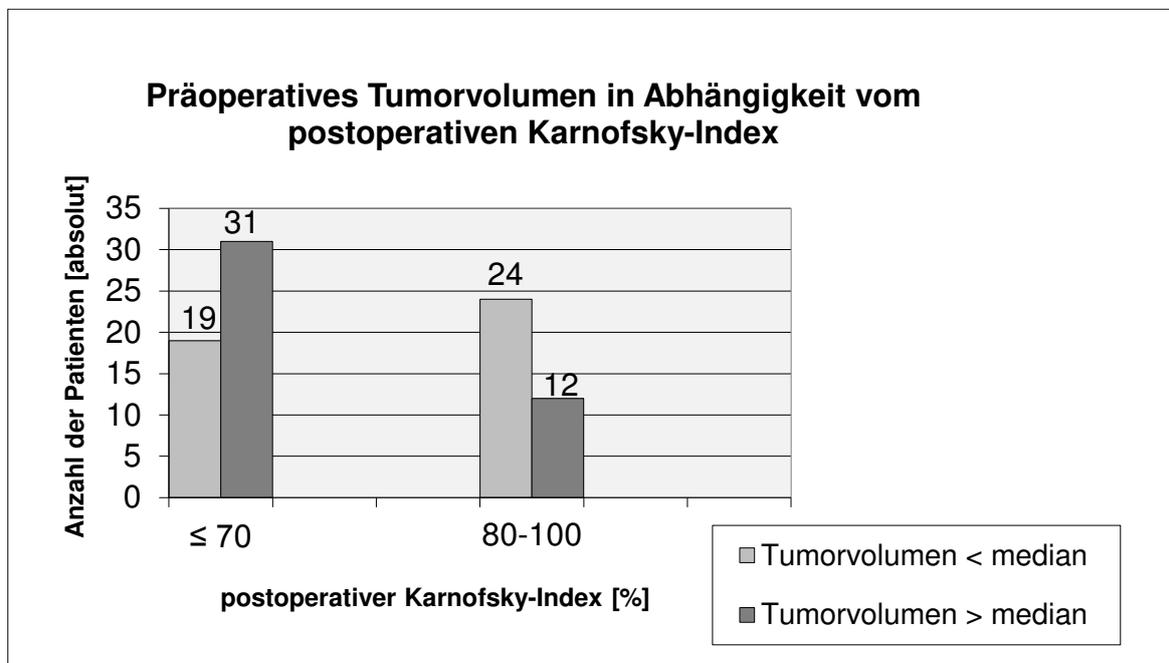


Abb. 25: Präoperatives Tumorumfugen in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index

Patienten mit einem guten postoperativen Karnofsky-Index (80 – 100 %), hatten in 2/3 der Fälle (67%) und somit häufiger eine relativ kleines präoperatives Tumorumfugen (< 38,05 ml) als Patienten mit einem schlechteren postoperativen Karnofsky-Index (≤ 70 %, kleines präoperatives Tumorumfugen in nur 38%). Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant (p= 0,0087).

Das bedeutet, dass sich bei Patienten mit einem guten postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-90%) präoperativ signifikant häufiger ein relativ kleiner Tumor fand als bei Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.7.2.3.2 Postoperativer Allgemeinzustand und postoperatives Tumorumen

Zur Evaluation eines potentiellen Zusammenhangs zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index und dem postoperativen Tumorumen wurden die Werte des postoperativen Tumorumens in zwei Gruppen über dem Median von 2,9 ml dichotomisiert. Die hier untersuchte Patientenzahl umfasst 84 Patienten, da für drei Patienten kein postoperatives Tumorumen erhoben werden konnte (siehe Kapitel „postoperatives Tumorumen“). Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung der beiden untersuchten Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 22) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Postoperatives Tumorumen		Gesamt
		< Median	> Median	
Postoperativer KPS	≤ 70 %	19	30	49
		39	61	
	80-100 %	45	71	35
		23	12	
	Gesamt	66	34	84
		55	29	
	Gesamt	42	42	84

Tabelle 22: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und postoperatives Tumorumen

Patienten mit einem besseren postoperativen Karnofsky-Index (80 – 90 %) hatten zu 66% und somit häufiger eine relativ kleines postoperatives Tumorumen (< 2,9 ml) als Patienten in mit schlechterem postoperativen Karnofsky-Index (≤70 %, kleines postoperatives Tumorumen in nur 39%). Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant (p= 0,0149).

Somit kann gesagt werden, dass sich bei Patienten mit einem guten postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-100%) postoperativ signifikant häufiger ein relativ kleiner Tumor fand als bei Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.7.2.3.3 Postoperativer Allgemeinzustand und Vollremission

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index eines Patienten und einer Vollremission untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 23) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Vollremission		Gesamt
		Ja	Nein	
Postoperativer KPS	≤ 70 %	6 12 26	45 88 70	51
	80-100 %	17 47 74	19 53 30	36
Gesamt		23	64	87

Tabelle 23: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Vollremission

Die Ergebnisse aus Tabelle 23 stellt das folgende Säulendiagramm graphisch dar:

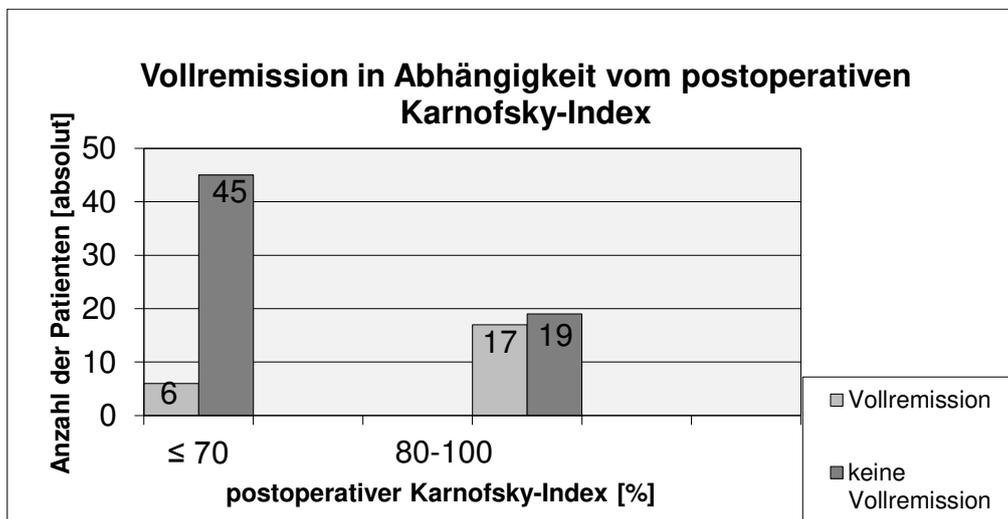


Abb. 26: Vollremission in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index

Patienten mit einem guten postoperativen Karnofsky-Index (80 – 100 %) hatten in 47% und somit häufiger eine Vollremission als Patienten mit schlechterem postoperativen Karnofsky-Index (≤ 70 %, Vollremission in nur 12%). Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,0002$).

Das bedeutet, dass sich bei Patienten mit einem guten postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-100%) signifikant häufiger ein besseres Resektionsergebnis fand als bei Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.7.2.3.4 Postoperativer Allgemeinzustand und Chemotherapie mit Temozolomid

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index der Glioblastompatienten und einer Chemotherapie mit Temozolomid untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 24) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Chemotherapie mit Temozolomid		Gesamt
		Ja	Nein	
Postoperativer KPS	≤ 70 %	20	31	51
		39	61	
		44	74	
	80-100 %	25	11	36
69		31		
	56	26		
	Gesamt	45	42	87

Tabelle 24: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Chemotherapie mit Temozolomid

Die Ergebnisse aus Tabelle 24 stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 27) graphisch dar:

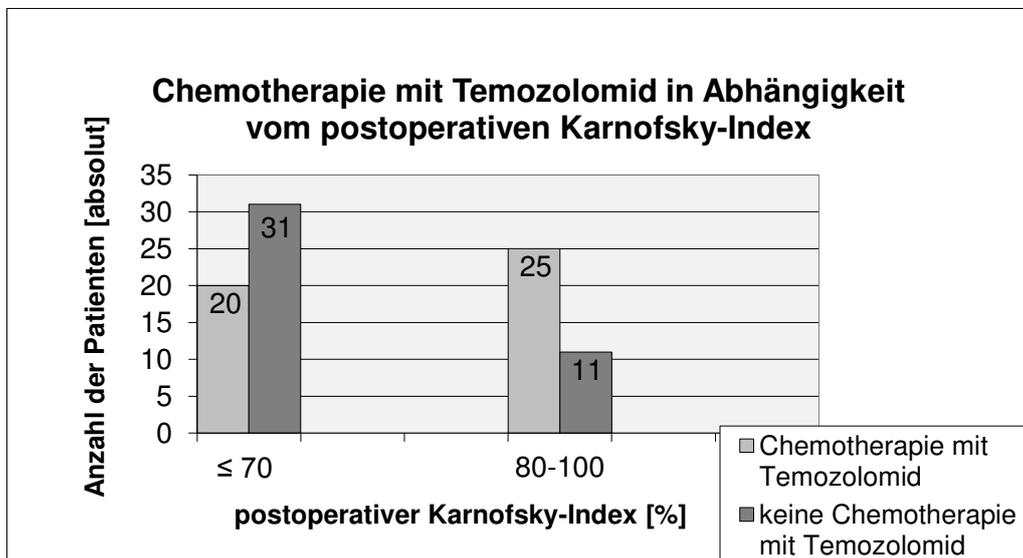


Abb. 27: Chemotherapie mit Temozolomid in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index

Patienten mit gutem postoperativen Karnofsky-Index (80 – 100 %) erhielten zu 69% und somit häufiger eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit einem schlechteren postoperativen Karnofsky-Index (≤ 70 %, Chemotherapie mit Temozolomid in nur 39%). D.h. die Chance eines Patienten mit einem guten postoperativen Allgemeinzustand auf eine

Einleitung einer Chemotherapie mit Temozolomid war 3,5-fach so groß wie die eines Patienten in schlechterem postoperativen Allgemeinzustand. Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,0055$).

Patienten in einem guten postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-100%) erhielten somit signifikant häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.7.2.3.5 Postoperativer Allgemeinzustand und Reoperationen

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index der Glioblastompatienten und der Häufigkeit einer Reoperation untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 25) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Reoperation		Gesamt
		Ja	Nein	
Postoperativer KPS	≤ 70 %	7 14 29	44 86 70	51
	80-100 %	17 47 71	19 53 30	36
Gesamt		24	63	87

Tabelle 25: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Reoperation

Die Ergebnisse aus Tabelle 25 stellt das folgende Säulendiagramm graphisch dar:

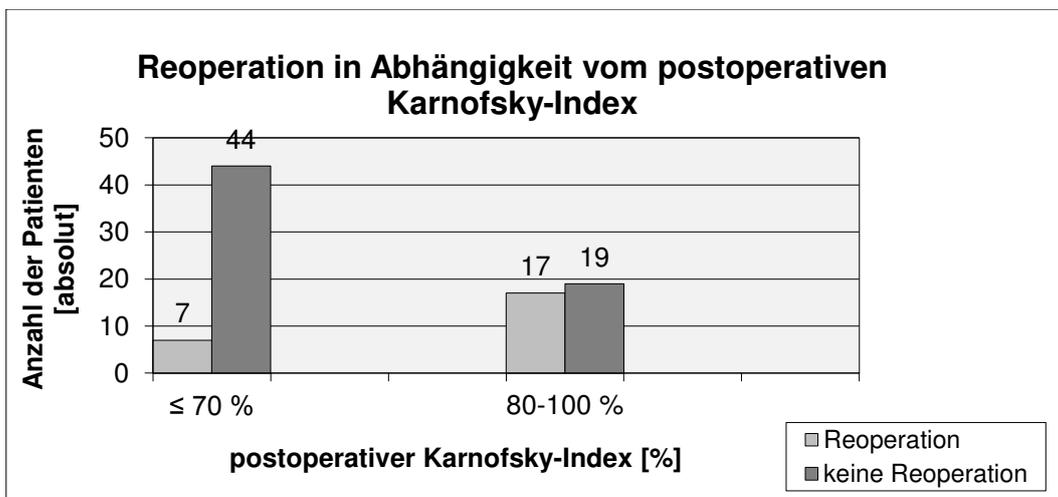


Abb. 28: Häufigkeit einer Reoperation in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index

Patienten mit einem guten postoperativen Karnofsky-Index (80 – 100 %) unterzogen sich in 47% und somit häufiger einer Reoperation als Patienten mit einem schlechteren postoperativen Karnofsky-Index ($\leq 70\%$, Reoperation in nur 14%). Die Chance eines Patienten in gutem postoperativen Allgemeinzustand auf eine Reoperation lag um das 5,6-fache höher als die eines Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,00058$).

Patienten in gutem postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-100%) wurden signifikant häufiger ein zweites oder sogar drittes Mal operiert als Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.7.2.3.6 Postoperativer Allgemeinzustand und Alter

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index (in den zwei Gruppen 80-100 % und $\leq 70\%$) und dem Alter bei Erstdiagnose (<60 Jahre, >60 Jahre) konnte nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p= 0,19$).

Alte Patienten zeigten nicht signifikant häufiger einen schlechten postoperativen Karnofsky-Index als junge Patienten oder umgekehrt formiert wurde jungen Patienten nicht signifikant häufiger ein besserer postoperativer Karnofsky-Index zugeschrieben als alten Patienten.

3.7.2.4 Zusammenfassung des Faktors „postoperativer Allgemeinzustand“ (univariate Analyse)

Die Patienten des vorliegenden Glioblastomkollektivs zeigten postoperativ einen Karnofsky-Index von 10-90%. Der mediane postoperative Karnofsky-Index betrug 70% (+/- 10,81%).

In den vorliegenden univariaten Analysen wurde ein guter postoperativer Allgemeinzustand gemessen am Karnofsky-Index ($\geq 80\%$) als positiver prognostischer Faktor identifiziert. Patienten mit einem Karnofsky-Index $\geq 80\%$ wiesen statistisch signifikant längere mediane Überlebenszeiten und bessere Überlebensraten auf als Patienten mit einem Karnofsky-Index $\leq 70\%$.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des postoperativen Allgemeinzustandes auf das progressionsfreie Überleben konnte in den vorliegenden Analysen nicht nachgewiesen werden.

Das biologische Merkmal des postoperativen Allgemeinzustandes gemessen am Karnofsky-Index zeigte eine hohe Assoziation zu anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren. So konnte bei Patienten mit einem guten postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-90%) signifikant häufiger ein relativ kleinerer präoperativer Tumor gefunden werden, sie wiesen häufiger oft bessere Resektionsergebnisse und kleinere Resttumore auf, bekamen signifikant häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid und wurden auch signifikant häufiger ein weiteres Mal operiert als Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand (KPS $\leq 70\%$). Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Karnofsky-Index und dem Lebensalter bei Erstdiagnose gefunden.

3.7.3 Veränderung des Allgemeinzustandes durch die operative Intervention

Durch die operative Intervention, sei es bei einer Biopsie oder bei der chirurgischen Tumorresektion, wird nicht selten Einfluss auf den Allgemeinzustand des Patienten genommen. Aus diesem Grunde wurde die Änderung des Karnofsky-Index in Folge einer operativen Intervention näher untersucht wurde.

Die Patienten im vorliegenden Gesamtkollektiv wiesen präoperativ als auch postoperativ Werte des Karnofsky-Index von 10-90% auf. Sowohl der mediane prä- als auch postoperative Karnofsky-Index lag bei 70%, wobei der erstgenannte eine größere Standardabweichung aufwies.

Auch die Verteilung der jeweiligen Prozentwerte des postoperativen Karnofsky-Index stellt sich praktisch unverändert zur Verteilung der Werte des präoperativen Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv dar (Vgl. Abb. 20 auf Seite 62 sowie Abb. 22 auf Seite 66), es lassen sich nur geringe Unterschiede ausmachen.

Die individuelle Veränderung des Karnofsky-Index infolge des operativen Eingriffs fiel jedoch durchaus bei vielen Patienten erheblich aus. Bei 11 von 87 Patienten machte sie $\geq 20\%$ -Punkte aus. Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Änderung des Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv durch den operativen Eingriff in absoluten Zahlen und in Prozent:

Veränderung des Karnofsky-Index	Operativer Eingriff					
	Biopsie / Tumorresektion (n= 87)		Tumorresektion (n= 65)		Biopsie (n=22)	
	Anzahl der Patienten		Anzahl der Patienten		Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]	[absolut]	[%]	[absolut]	[%]
Reduktion um 50%	1	1,4	1	1,5	0	0
Reduktion um 40%	0	0	0	0	0	0
Reduktion um 30%	1	1,4	1	1,5	0	0
Reduktion um 20%	3	3,4	3	4,6	0	0
Reduktion um 10%	6	6,9	1	1,5	5	22,7
keine Veränderung	54	62,0	40	61,5	14	63,6
Besserung um 10%	16	18,4	13	20,0	3	13,6
Besserung um 20%	2	2,3	2	3,1	0	0
Besserung um 30%	2	2,3	2	3,1	0	0
Besserung um 40%	0	0	1	1,5	0	0
Besserung um 50%	2	2,3	1	1,5	0	0
Gesamt	87	100	65	100	22	100

Tabelle 26: Veränderung des Karnofsky-Index durch den operativen Eingriff

Abb. 29 zeigt die Verteilung der Änderung des Allgemeinzustandes durch den operativen Eingriff (Resektion und Biopsie) auf der Grundlage der Daten aus Tabelle 26:

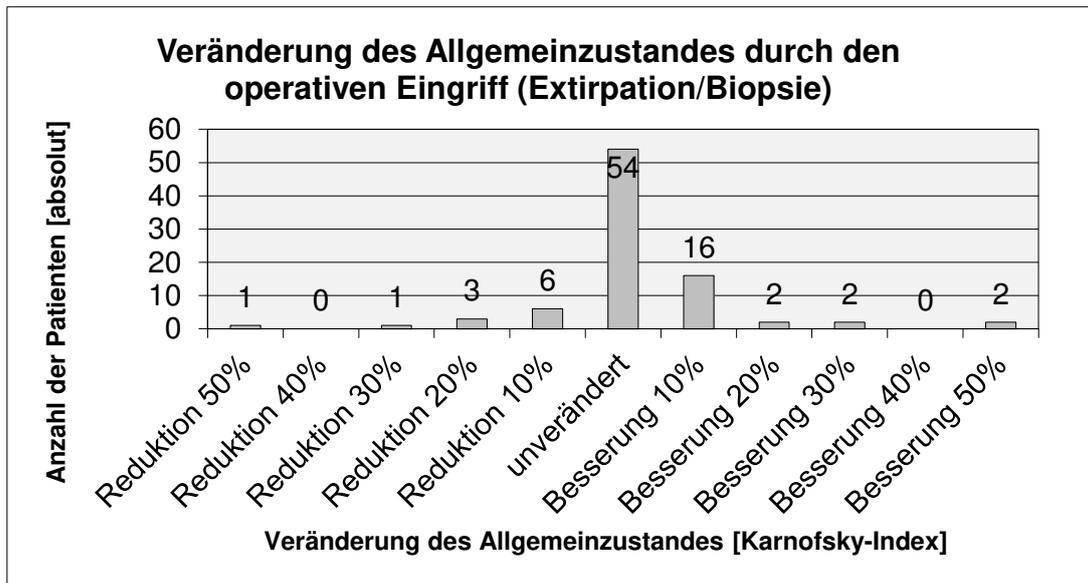


Abb. 29: Veränderung des Karnofsky-Index durch den operativen Eingriff (Biopsie und Resektion gemeinsam)

Wie in Abb. 29 sichtbar wird, wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten ($n = 54$, 62%) der Karnofsky-Index durch die operative Intervention (nicht differenziert nach Resektion oder Biopsie) nicht verändert. Bei den restlichen Patienten ($n = 33$, 46%) fand sich jedoch eine Änderung des Allgemeinzustandes. So kam es bei 22 Patienten (25%) zu einer Verbesserung des Karnofsky-Index um 10-50%-Punkte (die mediane Besserung lag bei 10%). 11 Patienten (13%) zeigten durch den operativen Eingriff eine Verschlechterung des Karnofsky-Index um 10-50%-Punkte, wobei die mediane Verschlechterung bei ebenfalls 10% lag.

3.7.3.1 Auswirkung der Art des operativen Eingriffes (Biopsie/Resektion) auf den postoperativen Allgemeinzustandes

Betrachtet man die Änderung des Allgemeinzustandes getrennt nach der Art des operativen Eingriffes, so wurden die Unterschiede deutlicher: Unter den 65 Patienten mit chirurgischer Tumorsektion zeigte sich bei 40 Patienten (61,5%) ein nach der Operation unveränderter Allgemeinzustand im Sinne eines gleichbleibenden Karnofsky-Index. 25 Patienten (38,5%) mit Tumorsektion wiesen eine Veränderung ihres Allgemeinzustandes nach der Operation auf, wovon 19 Patienten (29%) eine Verbesserung zeigten und nur 6 Patienten (9%) eine Verschlechterung. Die jeweiligen Werte änderten sich hier in einer Spannweite von 10-50 % (siehe Abb. 30).

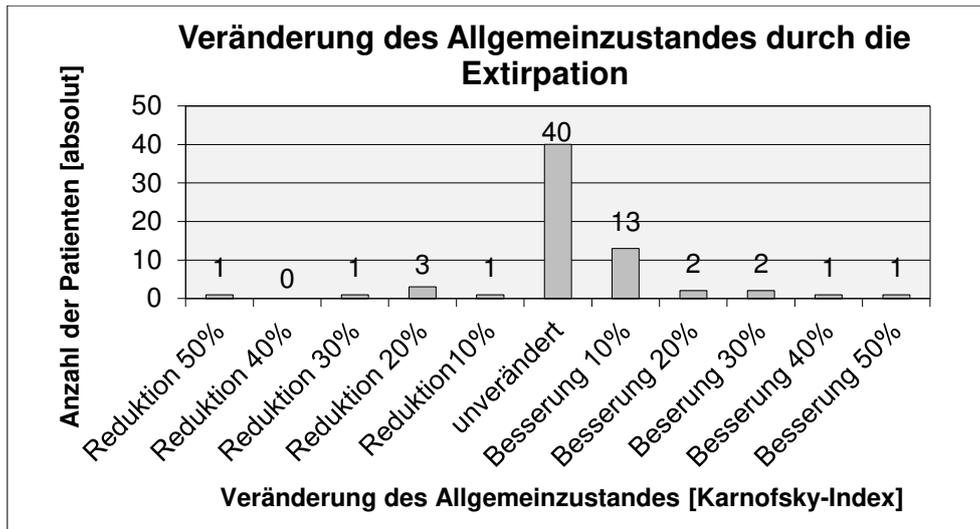


Abb. 30: Veränderung des Karnofsky-Index durch eine chirurgische Resektion (n= 65)

In der Gruppe der biopsierten Patienten (n=22) waren Veränderungen des Karnofsky-Index nach der Biopsie zwar in einer vergleichbaren Häufigkeit von 36,4% zu beobachten. Hier war eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes jedoch häufiger als bei den resezierten Patienten (22,7% vs. 9%). Das Ausmaß dieser Veränderungen war jedoch gering (maximale Verschlechterung des Karnofsky-Index um bis zu 10%). Zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes kam es bei 13,6% der biopsierten Patienten. Analog zur Verschlechterung handelte es sich hierbei ebenfalls lediglich um geringfügige Besserungen des Karnofsky-Index von bis zu 10%. Diesen Zusammenhang stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 31) graphisch dar:

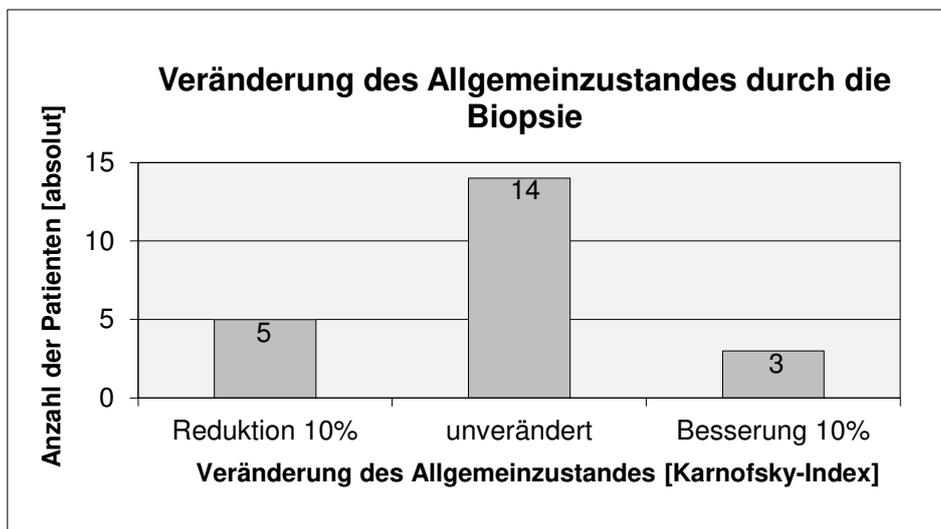


Abb. 31: Veränderung des Karnofsky-Index durch eine Biopsie (n=22)

Eine chirurgische Tumorresektion wirkte sich somit mehr auf den postoperativen Karnofsky-Index aus als eine Biopsie.

3.7.3.2 Zusammenfassung Änderung des Allgemeinzustandes durch den operativen Eingriff

Zusammenfassend muss man sagen, dass zwar die erreichten Werte des Karnofsky Index prä- und postoperativ auf dem gleichen Niveau lagen (gleiche Spannweite, Mediane und auch ähnliche Verteilungen im Gesamtkollektiv), es aber durch die operative Intervention sehr wohl (bei 46% aller Patienten) zu einer Änderung des Ausgangswertes kam. Mengenmäßig war es hierbei zunächst irrelevant, ob es sich um eine chirurgische Resektion oder lediglich einen bioptischen Eingriff handelte.

Bei Tumorresektionen kam es jedoch häufiger zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes und die Veränderung (Verbesserung sowie Verschlechterung) fiel teils deutlich größer aus (eine Änderung des Karnofsky-Index um bis zu 50% war möglich). Hier hingegen fielen die Veränderungen des Allgemeinzustandes im Rahmen von Tumorbiopsien häufiger ungünstig im Sinne von Verschlechterungen aus. Allerdings nahmen diese Veränderungen auch nur ein sehr geringeres Ausmaß an (Änderungen des Karnofsky-Index betrug maximal 10%).

3.8 Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Tumorlokalisation wurden die Seitenlokalisation in den Großhirnhemisphären (rechts, links und beidseits) sowie die Lokalisation in den einzelnen Hirnarealen des Großhirns (frontal, parietal, temporal und okzipital, Stammganglien, Corpus callosum, Inselbereich) unterschieden und analysiert.

3.8.1 Seitenlokalisation (Lokalisation des GBM in den Großhirnhemisphären)

3.8.1.1 Verteilung der Seitenlokalisation im Patientenkollektiv

45 Patienten (52%) kamen mit rechtshemisphärisch lokalisierten Glioblastomen zur Aufnahme. Bei 36 Patienten (41%) handelte es sich um eine linksseitige Lokalisation. Bei 6 Patienten (7%) konnte ein bihemisphärischer Tumor gefunden werden (siehe Abb. 32).

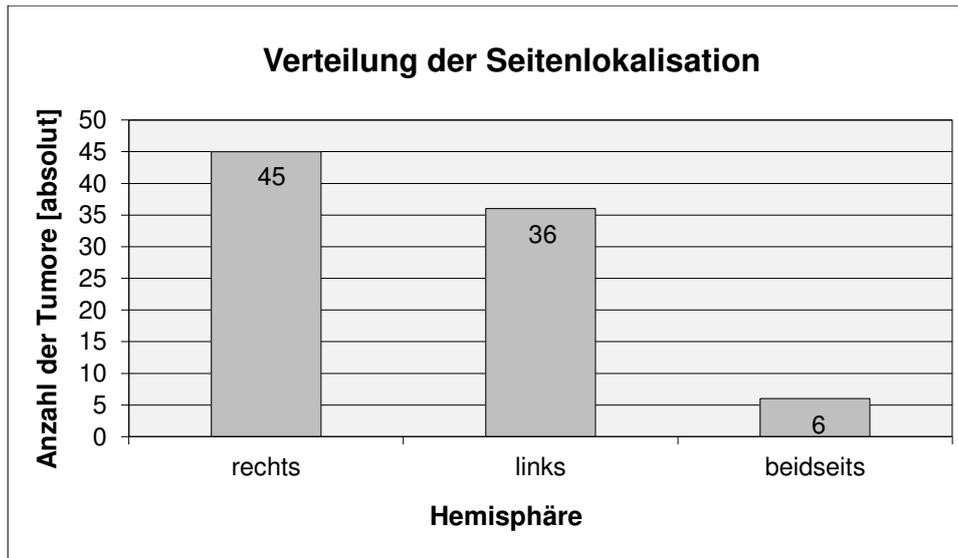


Abb. 32: Verteilung der Seitenlokalisierung im GBM-Kollektiv

Tabelle 27 zeigt die Verteilung der Seitenlokalisierung in absoluten und relativen Zahlen auf sowie die mediane Überlebenszeit der einzelnen Gruppen.

Seitenlokalisierung	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Rechts	45	52	357	11,9
Links	36	41	331	11
Beidseits	6	7	183	6,1
Gesamt	87	100	338	11,3

Tabelle 27: Seitenlokalisierung und mediane Überlebenszeit

3.8.1.2 Einfluss der Seitenlokalisierung auf die Prognose

3.8.1.2.1 Einfluss der Seitenlokalisierung auf das Überleben

3.8.1.2.1.1 Einfluss der Seitenlokalisierung auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „rechts“ vs. „links“ vs. „beidseits“)

Die folgende Graphik (Abb. 33) zeigt in der Kaplan-Meier-Darstellung den Verlauf der Überlebensprofile in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung in der rechten und der linken Großhirnhemisphäre bzw. einer beidseitigen Lokalisation.

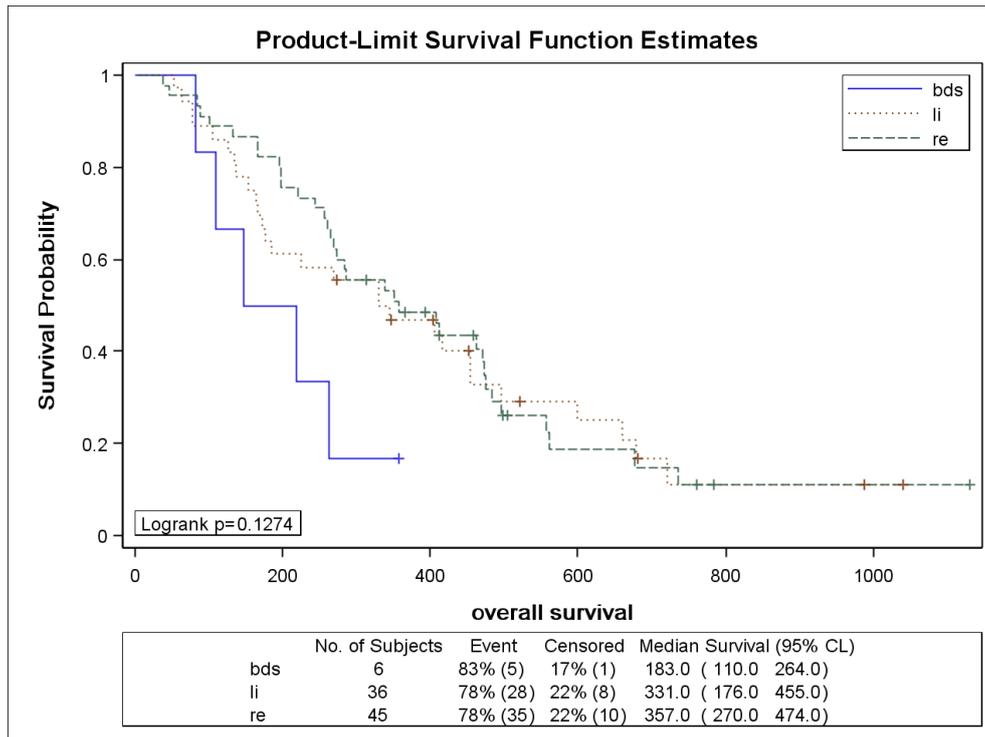


Abb. 33: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens der Glioblastompatienten stratifiziert nach der Seitenlokalisierung

Überlebenskurven von Patienten mit rechtsseitig („re“), linksseitig („li“) sowie beidseits („bds“) lokalisiertem Glioblastom

Hier wird deutlich, dass Patienten, deren Tumore in der linken oder der rechten Großhirnhemisphäre lokalisiert sind, ungefähr gleich lange Überlebenszeiten aufwiesen. So lebten Patienten mit rechts lokalisierten Tumoren im median 357 Tage (11,7 Monate) nur minimal länger als Patienten mit links lokalisierten Tumoren (mediane Überlebenszeit 331 Tage, 11 Monate). Deutlich davon abweichend stellt sich die Überlebenskurve von Patienten dar, deren Tumor in beiden Großhirnhemisphären lokalisiert war, wie zum Beispiel bei einem Schmetterlingsgliom. Für diese Gruppe der bihemisphärischen Tumore war die mediane Überlebenszeit mit 183 Tagen (6,1 Monaten) deutlich schlechter.

Im *Log-Rank*-Test waren die Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten dieser drei Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,1274$).

3.8.1.2.1.2 Einfluss der Seitenlokalisierung auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen „einseitig“ vs. „beidseitig“)

Nach Zusammenfassung der Patienten mit einseitig lokalisierten Tumoren (rechts und links) in eine Gruppe zeigte sich, dass diese Patienten im Vergleich zu denjenigen mit beidseits lokalisierten Tumoren statistisch signifikant länger lebten (mediane Überlebenszeiten 352 vs. 183 Tage bzw. 11,71 vs. 6,1 Monate, *Log-Rank*-Test, $p=0,0441$).

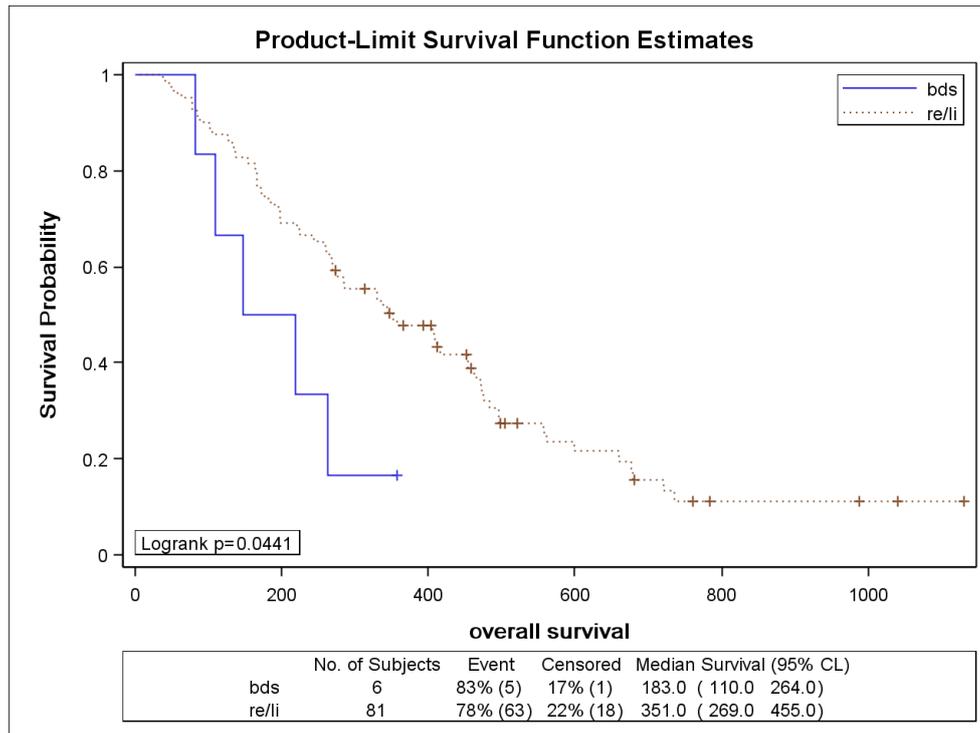


Abb. 34: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Patienten mit einseitig (rechts/links, „re/li“) sowie beidseitig („bds“) lokalisierten Glioblastomen

Das Merkmal „einseitige Tumorlokalisation“ konnte in der vorliegenden univariaten Analyse somit als ein statistisch signifikanter Faktor für die überlebensbasierte Prognose identifiziert werden (*Log-Rank-Test*, $p = 0,0441$).

3.8.1.2.2 Einfluss der Seitenlokalisation auf das progressionsfreie Überleben

Zur Untersuchung des Einflusses der Seitenlokalisation auf das progressionsfreie Überleben wurde die Gesamtpopulation analog wie in den o.g. Analysen eingeteilt. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Seitenlokalisation auf das progressionsfreie Überleben konnte in diesen beiden Analyse nicht nachgewiesen werden (*Log-Rank-Test*, $p > 0,05$).

3.8.2 Tumorlokalisation in den Hirnarealen

3.8.2.1 Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen

Was die Lokalisation in den einzelnen Arealen des Großhirns anbelangt, wurden frontale, parietale, temporale und okzipitale Lokalisation, außerdem eine Lokalisation im Bereich der Stammganglien, des Corpus callosum sowie im Inselbereich unterschieden. Die Verteilung dieser Tumorlokalisation im vorliegenden Patientenkollektiv gibt die folgende Tabelle (Tabelle 28) wieder:

Hirnareal	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Temporal	36	41
Parietal	22	25
Frontal	19	22
Okzipital	6	7
Balken	2	2
Stammganglien	2	2
Gesamt	87	100

Tabelle 28: Tumorlokalisation in den Hirnarealen

Der größte Anteil der Tumoren (41%, 36 Patienten) war temporal lokalisiert, gefolgt von den parietal lokalisierten Tumoren (25%, 22 Patienten) und den frontal lokalisierten (22%, 19 Patienten). Weniger häufig kamen die Glioblastome primär okzipital (7%, 6 Patienten) und noch seltener in dem Balken oder den Stammganglien lokalisiert (jeweils 2%, 2 Patienten) vor. Folgendes Säulendiagramm (Abb. 35) veranschaulicht diese Verteilung:

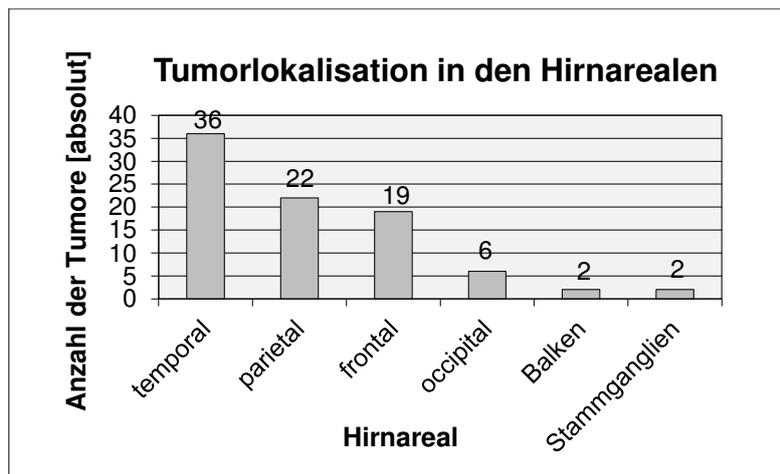


Abb. 35: Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen im GBM-Kollektiv

3.8.2.2 Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf die Prognose

Um den Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf die Prognose zu untersuchen, wurden die Lokalisationen „okzipital“, „Stammganglien“ und „Balken“ aufgrund ihrer geringen Anzahl in die Kategorie „andere“ zusammengefasst. Die in die Analyse einfließenden Häufigkeiten verbildlicht das folgende Säulendiagramm (Abb. 36):

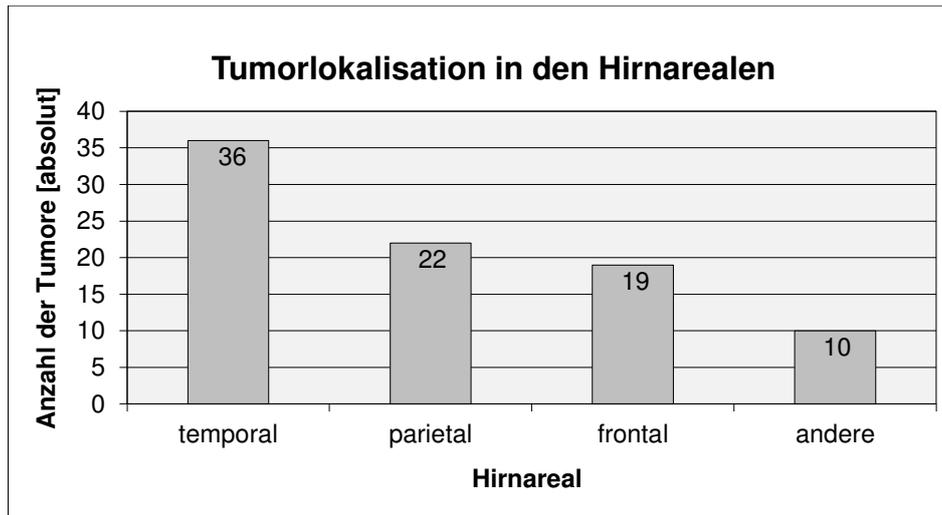


Abb. 36: Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen

Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen: in dieser Subgruppenunterteilung sind die Lokalisationen „okzipital“, „Stammganglien“ und „Balken“ aufgrund ihrer geringen Anzahl für statistische Analysen in die Kategorie „andere“ zusammengefasst.

3.8.2.2.1 Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf das Überleben

Tabelle 29 gibt die Verteilung der Patienten in absoluter und relativer Zahl auf die einzelnen Kategorien sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit wieder:

Hirnareale	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Temporal	36	41	417	13,9
Parietal	22	25	372	12,4
Frontal	19	22	284	9,5
Andere	10	12	263	8,8
Gesamt	87	100	338	11,3

Tabelle 29: Tumorlokalisation in den Hirnarealen und mediane Überlebenszeit

Es konnten abnehmende mediane Überlebenszeiten in der Reihenfolge temporale, parietale, frontale und andere (okzipital, Balken, Stammganglien) Lokalisation gefunden werden. Der detektierte Unterschied erwies sich im *Log-Rank*-Test jedoch als statistisch nicht signifikant erwies ($p=0,5042$). Somit konnte der Tumorlokalisation in den Hirnarealen (entsprechend der in dieser Analyse vorgenommenen Gruppierung) keine prognostische Bedeutung zugewiesen werden. Die weitgehend parallel verlaufenden und sich zum Teil mehrfach überschneidenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier stellt die folgende Abbildung (Abb. 37) dar:

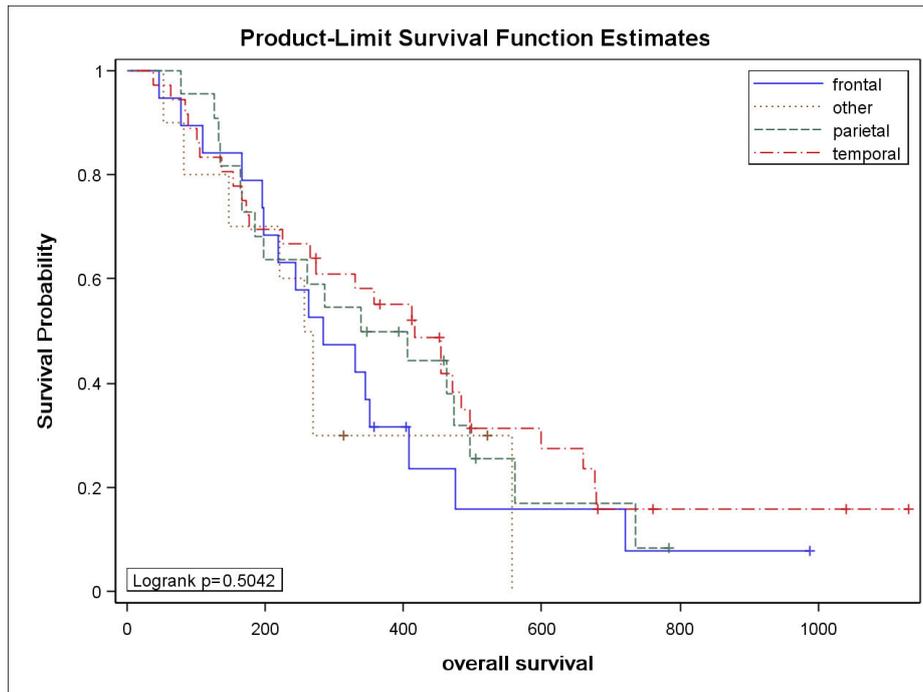


Abb. 37: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Glioblastompatienten stratifiziert nach der Tumorlokalisation in den Hirnarealen („frontal“, „parietal“, „temporal“, „andere“)

3.8.2.2.2 Einfluss der Tumorlokalisation in den Hirnarealen auf das progressionsfreie Überleben

Zur Untersuchung des Einflusses der Tumorlokalisation innerhalb der Hirnareale auf das progressionsfreie Überleben wurde die Gesamtpopulation analog wie in der o.g. Analyse eingeteilt. Ein statistisch signifikanter Einfluss der Tumorlokalisation innerhalb der Hirnareale auf das progressionsfreie Überleben konnte in dieser Analyse nicht nachgewiesen werden (*Log-Rank-Test*, $p > 0,05$).

3.8.3 Zusammenfassung des Faktors „Tumorlokalisation“

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 45 (52%) der Glioblastome rechtshemisphärisch lokalisiert, 36 (41%) linkshemisphärisch und 6 (7%) bihemisphärisch. Der größte Anteil der Tumoren (41%, $n = 36$) hatte seine Hauptlokalisation temporal, gefolgt von parietaler (25%, $n = 22$) und frontaler (22%, $n = 19$) Lokalisation. Seltener waren eine okzipitale (7%, $n = 6$) sowie eine Lokalisation innerhalb des Balkens und der Stammganglien (jeweils 2%, $n = 2$).

Die Überlebenszeiten für rechts- und linkshemisphärische Tumorlokalisation unterschieden sich nicht. Eine „einseitige Tumorlokalisation“ jedoch konnte in der vorliegenden univariaten Analyse als ein statistisch signifikanter Faktor für die überlebensbasierte Prognose identifiziert werden (*Log-Rank-Test*, $p = 0,0441$).

Hinsichtlich der Tumorlokalisierung in den Hirnarealen konnten zwar abnehmende mediane Überlebenszeiten in der Reihenfolge temporale, parietale, frontale und andere (okzipital, Balken, Stammganglien) Lokalisation gefunden werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch mittels *Log-Rank*-Test nicht auszumachen.

Ein statistisch signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung (Seitenlokalisierung und Lokalisation in den Hirnarealen) auf das progressionsfreie Überleben konnte in dieser univariaten Analyse nicht nachgewiesen werden (*Log-Rank*-Test, $p > 0,05$).

3.9 Präoperatives Tumolvolumen

Im vorliegenden Gesamtkollektiv lag bei 86 der 87 Glioblastompatienten eine präoperative Bildgebung vor, so dass eine Tumorummetrie durchgeführt werden konnte. Somit gingen in die folgenden Untersuchungen nur die Werte dieser 86 Patienten ein und wurden dazu unter diesem Punkt als valide Untersuchungsgruppe (= 100%) betrachtet.

Bei 78 der 86 Patienten (91%) konnte die präoperative Volumetrie anhand von vorliegenden MRTs durchgeführt werden. Bei den restlichen 8 Patienten (9%) lag eine präoperative Computertomographie mit und ohne Kontrastmittel vor.

3.9.1 Verteilung des präoperativen Tumorummens im Patientenkollektiv

Das mediane präoperative Tumorummen im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 38,05 ml (Standardabweichung 49,734). Der kleinste Tumor maß 1,785 ml, der größte wies ein Tumorummen von 227,25 ml auf.

Die Verteilung der Tumorummina vor histologischer Diagnosesicherung im GBM-Kollektiv wird in Tabelle 30 aufgelistet, Abb. 38 stellt diese in Form eines Säulendiagramms dar.

Tumorvolumen [ml]	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
0 - 10	7	8
11 - 20 ml	17	20
21 - 30	12	14
31 - 40	10	12
41 - 50	4	5
51 - 60	9	10
61 - 70	3	3
71 - 80	6	7
81 - 90	6	7
91 - 100	4	5
101 - 110	2	2
111 - 120	2	2
> 121	4	5
Gesamt	86	100

Tabelle 30: Verteilung des präoperativen Tumorvolumens im GBM-Kollektiv

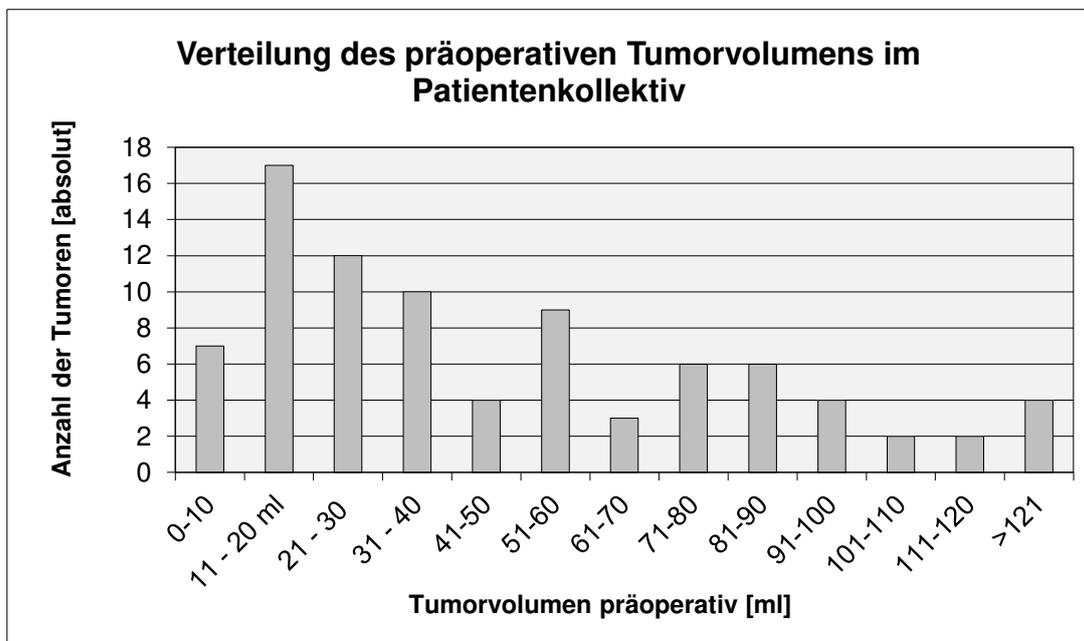


Abb. 38: Verteilung des präoperativen Tumorvolumens im Glioblastomkollektiv (n= 86)

Gut die Hälfte der Patienten mit Glioblastomen (54%) kam mit einem Tumorvolumen von maximal 40 ml zur Aufnahme. Die andere Hälfte der Patienten wurde präoperativ offensichtlich erst bei einem sehr großen Tumorvolumen symptomatisch und wies sehr ausgedehnte Tumoren mit Volumina von 41 - 227 ml auf. Unter den Patienten mit den sehr großen Tumoren konnten 9 Patienten (10 % des Gesamtkollektivs) gefunden werden mit einem Tumorvolumen von über 100 ml.

3.9.2 Zusammenhang Tumorumfängen – Tumorlokalisation

Da auffällig war, dass sich die Tumorumfängen in den jeweiligen Hirnarealen zum Teil deutlich voneinander unterschieden, wurde das mediane Tumorumfängen in den Kategorien der Hauptlokalisation bestimmt. Es zeigten v.a. frontal lokalisierte Glioblastome im vorliegenden Kollektiv einen hohen Prozentsatz an großen Tumorumfängen (medianes Tumorumfängen in dieser Subgruppe lag bei 72 ml). Parietale und zentrale Tumoren hingegen waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Vergleich dazu relativ klein (medianes Tumorumfängen der parietal lokalisierten Tumore lag bei 46 ml).

Einen Überblick über die mediane Größe der Glioblastome in den verschiedenen Hirnarealen gibt Tabelle 31, die folgende Abbildung (Abb. 39) stellt diesen Zusammenhang graphisch dar:

Tumorlokalisation	Anzahl der Patienten	Medianes präoperatives Tumorumfängen
	[absolut]	[ml]
frontal	19	72
temporal	36	38
parietal	21	46
okzipital	6	11
andere	4	17
Gesamt	86	38,05

Tabelle 31: Tumorlokalisation und medianes präoperatives Tumorumfängen

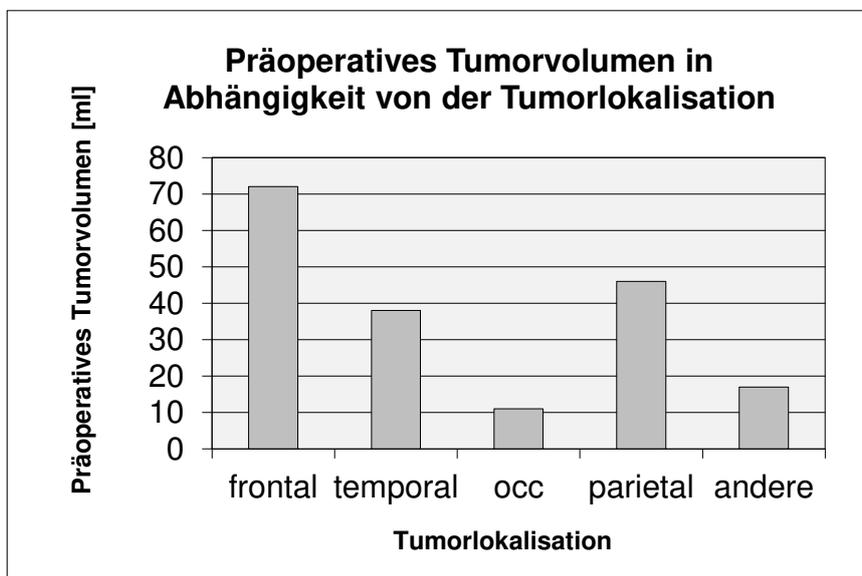


Abb. 39: Medianes präoperatives Tumorumfängen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation in den Hirnarealen

3.9.3 Einfluss des präoperativen Tumorumfanges auf die Prognose

3.9.3.1 Einfluss des präoperativen Tumorumfanges auf das Überleben

Um den Einfluss des präoperativen Tumorumfanges auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung zu untersuchen, wurden 2 Analysen durchgeführt. Die Gesamtuntersuchungsgruppe wurde hierfür zunächst anhand des medianen präoperativen Tumorumfanges dichotomisiert, in der darauffolgenden Analyse dann zur differenzierteren Betrachtung in 3 Subgruppen unterteilt.

3.9.3.1.1 Einfluss des präoperativen Tumorumfanges auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Tumorumfanges von 38,05 ml)

Für die folgende Analyse wurde das Kollektiv der 86 Patienten anhand des medianen präoperativen Tumorumfanges (38,053 ml) in 2 gleichgroße Subgruppen unterteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 abzulesen.

Präoperatives Tumorumfang	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit		
	[ml]	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
< 38		43	50	413	13,8
> 38		43	50	274	9,1
Gesamt		86	100	338	11,3

Tabelle 32: Präoperatives Tumorumfang und mediane Überlebenszeit

Patienten mit einem präoperativen Tumorumfang von unter 38,05 ml lebten nach Diagnosestellung im median noch 413 Tage (13,8 Monate), Patienten mit einem Tumorumfang über 38,05 ml hingegen nur noch 274 Tage (9,1 Monate). Somit lebten die Patienten mit einem kleineren präoperativen Tumorumfang zwar länger als die mit größeren Tumoren, dieser Unterschied zeigte in den statistischen Analysen jedoch nur ein Signifikanzniveau von $p=0,093$ (*Log-Rank-Test*). So konnte in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Einfluss des Tumorumfanges bei Diagnosestellung auf die überlebensbasierte Prognose gefunden werden.

In der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 40) sieht man die Überlebenskurven dieser beiden Subgruppen dargestellt.

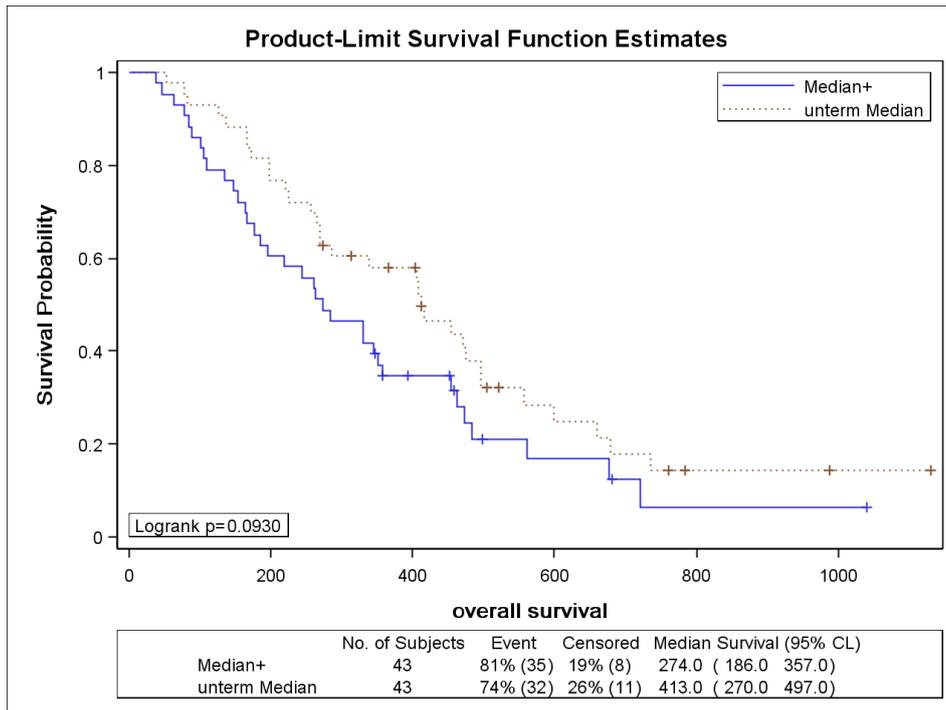


Abb. 40: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von GBM-Patienten stratifiziert nach kleinerem („unterm Median“) und größerem („Median +“) präoperativen Tumolvolumen

3.9.3.1.2 Einfluss des präoperativen Tumolvolumens auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen <20 ml, 20-60 ml, > 60 ml)

Zur differenzierteren Evaluation der Bedeutung des präoperativen Tumolvolumens wurde das Patientenkollektiv für die folgende Analyse in 3 Subgruppen unterteilt (präoperatives Tumolvolumen < 20 ml, 20-60 ml bzw. > 60 ml). Einen Überblick über die absolute und relative Anzahl der Patienten in diesen 3 Subgruppen sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit gibt Tabelle 33:

Präoperatives Tumolvolumen	Anzahl der Patienten		Medianes Überleben		
	[ml]	[absolut]	[Tage]	[Monate]	
< 20		21	24,4	454	15,1
20-60		38	44,2	413	13,8
> 60		27	31,4	218	7,3
Gesamt		86	100	338	11,3

Tabelle 33: Präoperatives Tumolvolumen in 3 Gruppen und medianes Überleben

Die Verteilung der Patienten in diese 3 Subgruppen stellt das folgende Sälendiagramm (Abb. 41) dar:

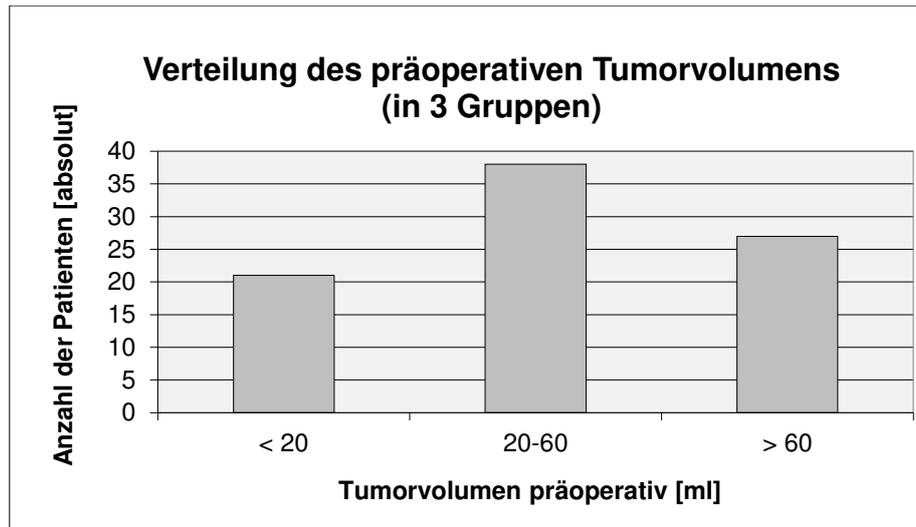


Abb. 41: Verteilung des präoperativen Tumorzvolumens (in 3 Gruppen) im GBM-Kollektiv

In dieser Subgruppenanalyse wird deutlich, dass die Patienten mit dem kleinsten präoperativen Tumorzvolumen von weniger als 20 ml ($n=21$) die längsten Überlebenszeiten aufwiesen (454 Tage, 15,1 Wochen). Patienten mit einem mittelgroßen Tumor von 20-60 ml ($n=138$) lebten etwas kürzer (413 Tage, 13,8 Monate). Deutlich von diesen Überlebenszeiten abgesetzt stellte sich die Prognose der Patienten mit einem präoperativen Tumorzvolumen von über 60 ml ($n=27$) dar, die lediglich eine mediane Lebensdauer von 218 Tagen (7,3 Monaten) aufwiesen.

Diese Unterschiede erwiesen sich im *Log-Rank-Test* als statistisch signifikant ($p = 0,0139$). Zunehmendes präoperatives Tumorzvolumen ging in dieser Analyse mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit nach Diagnosestellung einher und muss somit als negativer prädiktiver Faktor angesehen werden.

Dieser Zusammenhang ist in Form der Kaplan-Meier-Kurven noch einmal graphisch dargestellt (Abb. 42). Die Überlebenskurven der Patienten mit kleinem (<20 ml) und mittelgroßem (20-40 ml) präoperativen Tumorzvolumen zeigten einen ähnlichen Verlauf und überschritten sich mehrfach. Die wesentlich schlechteren Überlebenszeiten von Patienten mit großem präoperativen Tumorzvolumen (> 60 ml) zeigte sich in der deutlichen Abgrenzung der Überlebenskurve dieser Patienten.

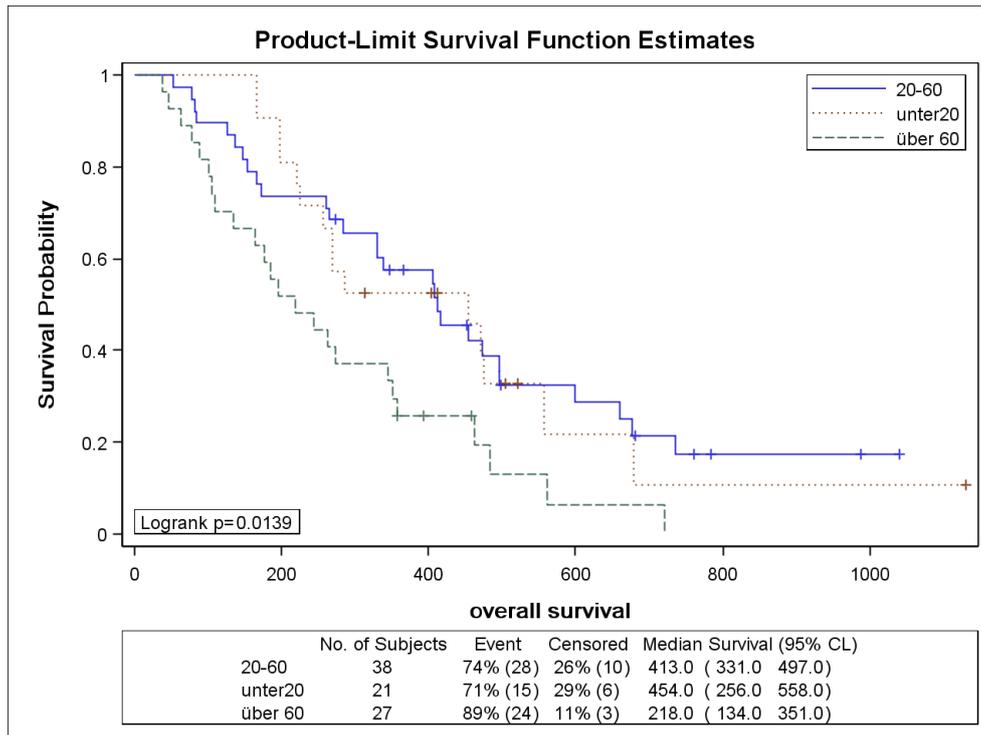


Abb. 42: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von GBM-Patienten mit kleinem (< 20 ml), mittelgroßem (20-60 ml) sowie großem (> 60 ml) präoperativen Tumorzvolumen

3.9.3.2 Einfluss des präoperativen Tumorzvolumens auf das progressionsfreie Überleben

Zur Untersuchung des Einflusses des präoperativen Tumorzvolumens auf das progressionsfreie Überleben wurde die Gesamtpopulation analog zu den o.g. Analysen der Kapitel 3.9.3.1.1 und 3.9.3.1.2 unterteilt. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumorzvolumen und der progressionsfreien Überlebenszeit gefunden werden (*Log-Rank-Test*, $p > 0,05$).

3.9.4 Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumorzvolumen und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wurde der Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumorzvolumen und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht. Hierzu wurden die Patienten anhand des medianen präoperativen Tumorzvolumens von 38,05 ml dichotomisiert.

3.9.4.1 Präoperatives Tumorzvolumen und postoperativer Allgemeinzustand

Wie im Kapitel „postoperativer Allgemeinzustand“ ausführlich aufgeführt, konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem kleinen präoperativen Tumorzvolumen (< 38,05 ml) und einem guten postoperativen Karnofsky-Index (KPS 80-100%) gefunden werden (*Chi-Quadrat-*

Test, $p= 0,0087$). Patienten mit einem kleinen präoperativen Tumolvolumen befanden sich postoperativ signifikant häufiger in einem guten Allgemeinzustand als Patienten mit größeren Tumorumfängen.

3.9.5 Zusammenfassung des Faktors „präoperatives Tumolvolumen“ (univariate Analyse)

Das mediane präoperative Tumolvolumen im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 38,05 ml (Standardabweichung 49,734, range 1,785 - 227,25 ml). Die frontal lokalisierten Glioblastome konnten im Vergleich zu den anders lokalisierten auffällig groß werden.

Bei differenzierter Betrachtung des präoperativen Tumorumfanges und Unterteilung des Kollektivs in 3 Subgruppen (<20 ml, 20-60 ml, > 60 ml) konnte zunehmendes präoperatives Tumolvolumen in der univariaten Analyse als statistisch signifikanter negativer prädiktiver Faktor identifiziert werden.

Patienten mit einem kleinen präoperativen Tumolvolumen befanden sich postoperativ signifikant häufiger in einem guten Allgemeinzustand als Patienten mit größeren Tumorumfängen.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen Tumolvolumen und der progressionsfreien Überlebenszeit gefunden werden.

3.10 Operation

3.10.1 Operationsverfahren

Der überwiegende Anteil der Patienten ($n= 65, 75\%$) mit der Verdachtsdiagnose eines Glioblastoms unterzog sich einer chirurgischen Tumoresektion zur Reduktion der Tumormasse. Der mit 25% ($n= 22$) kleinere Teil der Gesamtuntersuchungsgruppe erhielt lediglich eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung. Tabelle 34 sowie Abb. 43 geben einen Überblick über die Art der operativen Intervention:

Art der operativen Intervention	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Resektion	65	75
Biopsie	22	25
gesamt	87	100

Tabelle 34: Verteilung des Operationsverfahrens im Kollektiv der 87 Glioblastompatienten

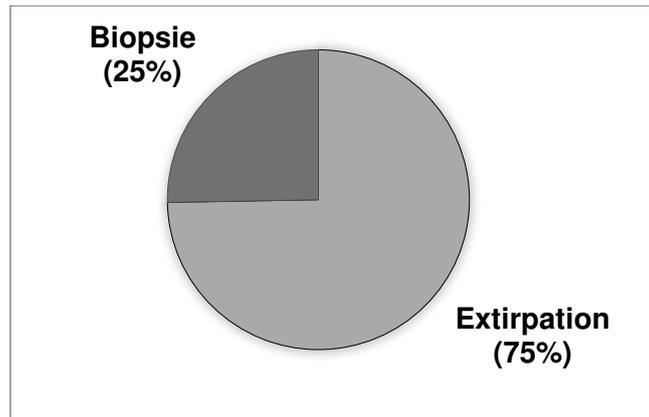


Abb. 43: Verteilung des Operationsverfahrens im Kollektiv der 87 Glioblastompatienten

3.11 Postoperatives Tumolvolumen

Bei 84 Patienten des Gesamtkollektivs konnte eine postoperative Volumetrie durchgeführt werden. Somit gehen in die folgenden Untersuchungen diese 84 Patienten ein und werden dazu unter diesem Punkt als valide Untersuchungsgruppe (= 100%) betrachtet.

Bei 72 der 84 Patienten (86%) handelte es sich bei der postoperativen Bildgebung um eine Kernspintomographie, bei den restlichen 12 Patienten (14%) musste auf vorliegende computertomographische Untersuchungen zurückgegriffen werden. 64 der 72 MRTs (89%) wurden als sog. frühpostoperative MRT innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ durchgeführt. Somit machte die frühpostoperative MRT 76% der gesamten postoperativen Bildgebung aus.

3.11.1 Verteilung des postoperativen Tumolvolumens

Die Tabelle 35 fasst die Verteilung des postoperativen Tumolvolumens nach operativer Intervention (Biopsie oder chirurgische Resektion) zusammen, Abb. 44 stellt die Werte in einem Säulendiagramm graphisch dar.

Postoperatives Tumormovolumen	Anzahl der Patienten	
	[ml]	[absolut]
0	23	27
0,1-10	32	38
11-20	6	7
21-30	4	5
31-40	3	4
41-50	4	5
51-60	3	4
61-70	1	1
71-80	3	4
81-90	2	2
91-100	1	1
101-110	2	2
Gesamt	84	100

Tabelle 35: Verteilung des postoperativen Tumormovolumen im GBM-Kollektiv (n= 84)

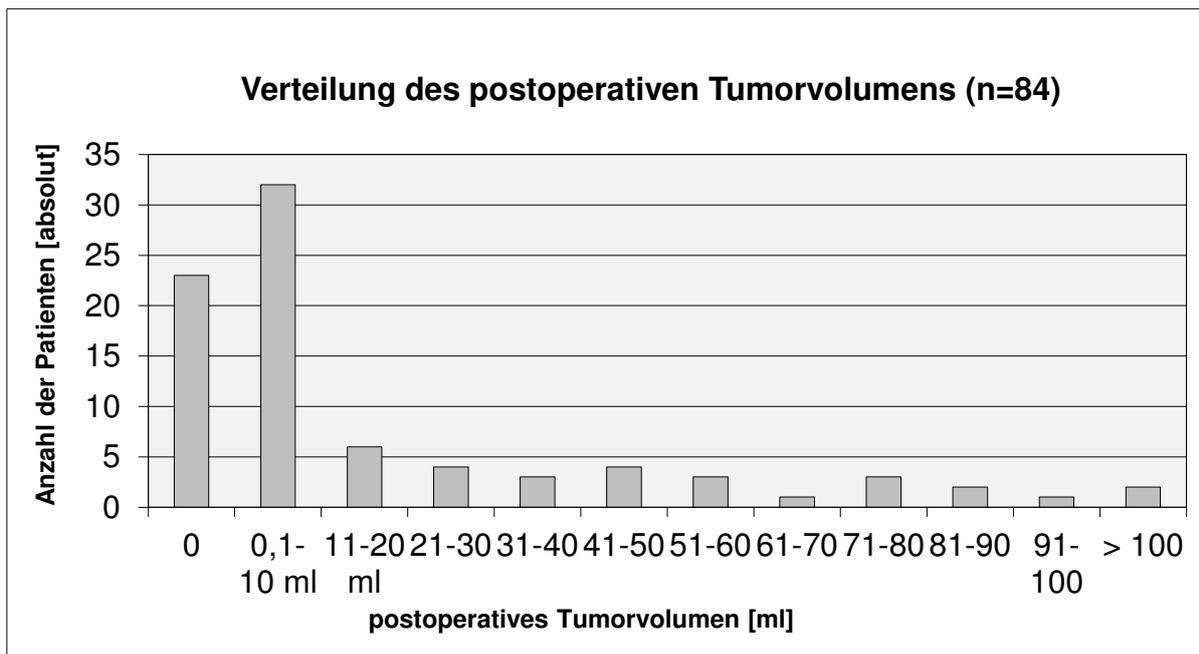


Abb. 44: Verteilung des postoperativen Tumormovolumens im GBM-Kollektiv (n= 84)

Das mediane postoperative Tumormovolumen betrug 2,922 ml (Standardabweichung 18,427 ml) und hat somit im Vergleich zum präoperativen Tumormovolumen von 38,053 ml um durchschnittlich 35,13 ml abgenommen. Das kleinste postoperative Tumormovolumen maß 0 ml (Kompletresektion), der größte Resttumor wies ein Volumen von 155 ml auf.

Wie in Abb. 44 sichtbar wird, konnte bei einem nicht unbedeutenden Anteil der Patienten (27%) durch eine radikale chirurgische Exstirpation das bildmorphologisch sichtbare postoperative Tumolvolumen auf 0 ml reduziert werden (Komplettresektion). Bei 38% der Patienten (n = 32) konnte bildmorphologisch postoperativ ein verhältnismäßig kleiner Tumorrest von 0,1 – 10 ml nachgewiesen werden. Somit sind die Glioblastome bei knapp 2/3 der Patienten (n=55, 65%) vollständig reseziert oder zeigen ein nur sehr geringes postoperatives Tumolvolumen von weniger als 10 ml. Bei den restlichen 35% verteilten sich die Tumorumfänge von 21 – 155 ml, mit verhältnismäßig kleinen Fallzahlen in den einzelnen Tumorumfanggruppierungen. Hierbei ist – wenn man den Trend beurteilt - eine abfallende Anzahl der Tumoren in den jeweiligen Gruppen auszumachen, je größer das Tumolvolumen wird.

3.11.2 Einfluss des postoperativen Tumorumfanges auf die Prognose

3.11.2.1 Einfluss des postoperativen Tumorumfanges auf das Überleben

3.11.2.1.1 Einfluss des postoperativen Tumorumfanges auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Tumorumfanges von 2,9 ml)

Um den Einfluss des postoperativen Tumorumfanges auf die Überlebenszeit zu testen, wurde das Kollektiv der 84 Patienten über und unter dem medianen Tumorumfang von 2,9 ml in 2 gleichgroße Subgruppen geteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 abzulesen, die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven stellt Abb. 45 dar:

Postoperatives Tumorumfang	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit		
	[ml]	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
< 2,9		42	50	474	15,8
> 2,9		42	50	235	7,8
Gesamt		84	100	338	11,3

Tabelle 36: Postoperatives Tumorumfang und mediane Überlebenszeit

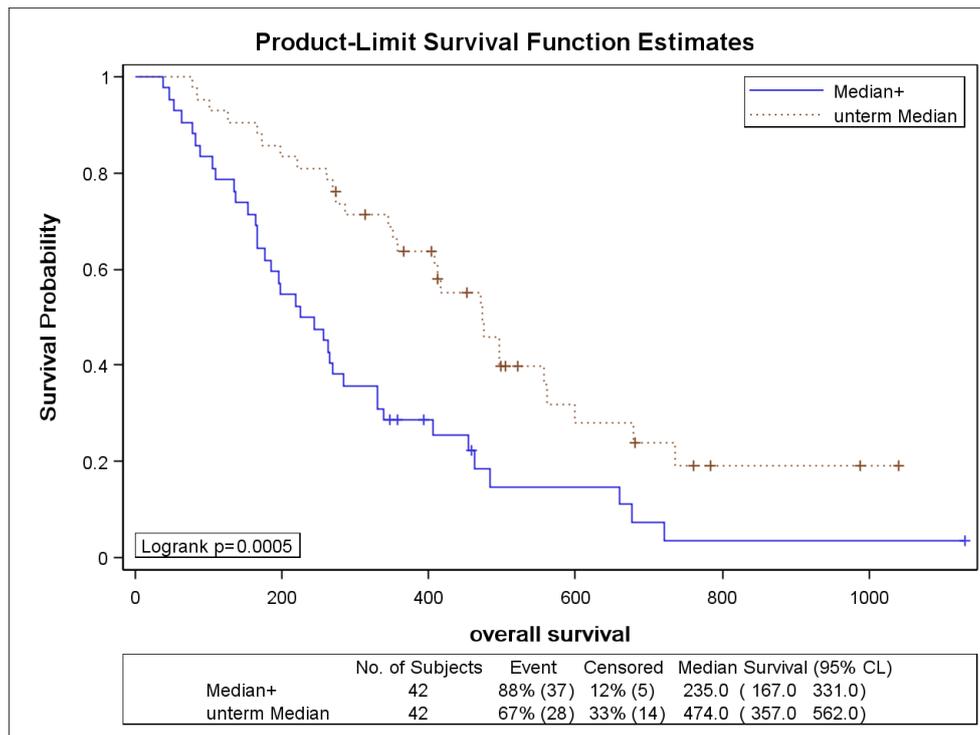


Abb. 45: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des medianen postoperativen Tumorvolumens

Überlebenskurven für Patienten mit einem postoperativem Tumorvolumen von < 2,9 ml („unter Median“) und > 2,9 ml („Median+“)

Patienten mit einem postoperativen Tumorvolumen von unter 2,9 ml wiesen eine mediane Überlebenszeit von 474 Tagen (15,8 Monaten) auf, wohingegen Patienten mit einem Tumorrestvolumen von mehr als 2,9 ml hingegen nur noch 235 Tage (7,8 Monate) lebten. Dieser Unterschied erwies sich im *Log-Rank-Test* als statistisch signifikant ($p=0,0005$).

Patienten mit einem geringeren postoperativen Tumorvolumen lebten signifikant länger, so dass ein postoperatives Tumorvolumen von unter 2,9 ml gemäß dieser univariaten Analyse einen positiven prädiktiven Faktor für längeres Überleben darstellt.

3.11.2.1.2 Einfluss des postoperativen Tumorvolumens auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „<2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. > „17 ml“)

Des Weiteren wurde der Einfluss des postoperativen Tumorvolumens auf das Überleben differenzierter untersucht und das Kollektiv der 84 Patienten in einer weiteren Analyse in 3 Subgruppen („<2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. > „17 ml“) unterteilt. Die Ergebnisse hierzu stellen Tabelle 37 und Abb. 46 dar:

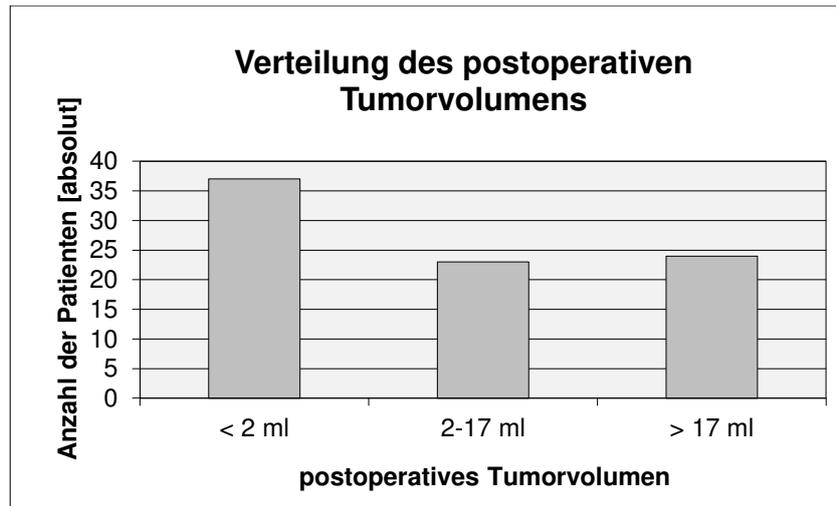


Abb. 46: Verteilung des postoperativen Tumorzvolumens in 3 Gruppen („< 2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. > „17 ml“)

Postoperatives Tumorzvolumen	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[ml]	[absolut]	[Tage]	[Monate]
< 2		37	476	15,9
2-17		23	284	9,5
> 17		24	181	6
Gesamt		84	338	11,3

Tabelle 37: Postoperatives Tumorzvolumen und mediane Überlebenszeit (3 Gruppen)

Hier wird deutlich, dass mit zunehmendem postoperativen Tumorzvolumen die Überlebenszeiten abnahmen. Patienten mit dem kleinsten postoperativen Tumorzvolumen (< 2 ml) lebten im median 476 Tage bzw. 15,9 Monate, Patienten mit einem mittelgroßen postoperative Tumorzvolumen (2-17 ml) lebten etwas kürzer (284 Tage bzw. 9,5 Monate). Patienten mit einem Tumor von > 17 ml postoperativ wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 181 Tagen bzw. 6 Monaten) die schlechteste Prognose auf. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten dieser 3 Subgruppen erwiesen sich als statistisch signifikant (*Log-Rank-Test*, $p= 0,0002$).

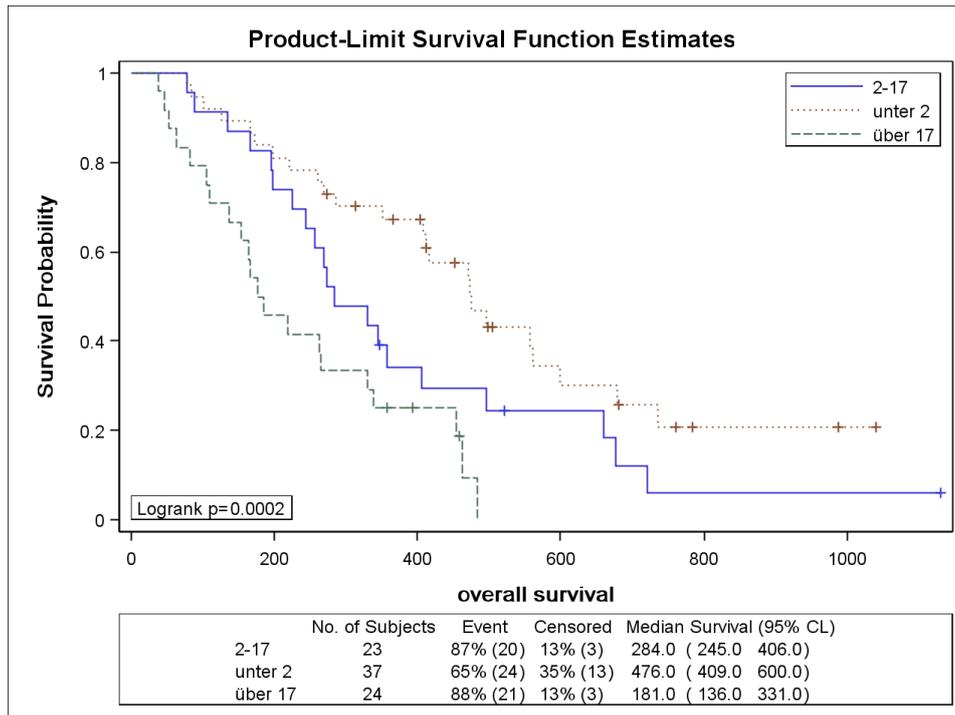


Abb. 47: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des postoperativen Tumolvolumens in 3 Subgruppen

Überlebenskurven für Patienten mit kleinem (<2 ml, „unter 2“), mittelgroßem (2-17 ml, „2-17“) sowie großem (> 17 ml, „über 17“) postoperativen Tumolvolumen

Je kleiner das postoperative Tumolvolumen war, desto besser stellte sich die überlebensbasierte Prognose dar. Ein möglichst kleines postoperatives Tumolvolumen ist in dieser univariaten Analyse als positiver prädiktiver Faktor zu werten.

3.11.2.2 Einfluss des postoperativen Tumolvolumens auf das progressionsfreie Überleben

Auf den Zeitpunkt des Rezidivs und somit das progressionsfreie Überleben hatte das postoperative Tumolvolumen nach unseren Ergebnissen keinen statistisch signifikanten Einfluss.

3.11.3 Zusammenhang zwischen dem prognostischen Faktor „postoperatives Tumolvolumen“ und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wurde der Zusammenhang zwischen dem „postoperativen Tumolvolumen“ und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren mittels untersucht. Das Kollektiv dieser 84 Patienten wurde hierfür erneut anhand des medianen postoperativen Tumolvolumens von 2,9 ml in 2 gleich große Subgruppen unterteilt.

3.11.3.1 Postoperatives Tumorstadium und postoperativer Allgemeinzustand

Wie bereits in Kapitel „postoperativer Allgemeinzustand“ erläutert, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem schlechten postoperativen Allgemeinzustand (KPS-Score ≤ 70 %) und einem größeren postoperativen Tumorstadium ($> 2,9$ ml) gefunden werden (Chi-Quadrat-Test, $p=0,0149$). Oder anders herum formuliert befanden sich Patienten, die postoperativ ein relativ kleines Tumorstadium ($< 2,9$ ml) aufwiesen, signifikant häufiger ($p=0,0149$) in einem relativ guten Allgemeinzustand (KPS-Score 80 – 100 %)

3.11.3.2 Postoperatives Tumorstadium und Alter

Wie schon im Kapitel „Alter“ ausführlich dargelegt konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstdiagnose (< 60 Jahre, > 60 Jahre) und dem postoperativen Tumorstadium nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $p= 0,19$).

3.11.3.3 Postoperatives Tumorstadium und Chemotherapie mit Temozolomid

Hinsichtlich der Korrelation zwischen dem postoperativen Tumorstadium und einer eventuellen Chemotherapie mit Temozolomid ergab sich folgende gemeinsame Häufigkeitsverteilung:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Chemotherapie mit Temozolomid		Gesamt
		Ja	Nein	
Postoperatives Tumorstadium	< Median	28	14	42
		67	33	
	> Median	64	35	42
		16	26	
	Gesamt	38	62	42
		36	65	
		44	40	84

Tabelle 38: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung des postoperativen Tumorstadiums und einer Chemotherapie mit Temozolomid

Patienten mit kleinem postoperativen Tumorstadium ($< 2,9$ ml) erhielten zu 67% und somit häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit einem größeren postoperativen Tumorstadium (Chemotherapie mit Temozolomid in 38%). Die Chance eines Patienten mit geringem postoperativem Tumorstadium auf eine adjuvante Temozolomid-Therapie war um das 3,25-fache höher als die von Patienten mit größerem postoperativen Tumorstadium. Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,0088$).

Patienten mit kleineren postoperativen Tumorstadien erhielten somit signifikant häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit größeren postoperativen Tumorstadien.

3.11.3.4 Postoperatives Tumolvolumen und Reoperation

Es wurde die Korrelation zwischen dem postoperativen Tumolvolumen und einer eventuellen Reoperation untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Reoperation		Gesamt
		Ja	Nein	
Postoperatives Tumolvolumen	< Median	14	28	42
		33	67	
		61	46	
	> Median	9	33	42
		21	79	
		39	54	
	Gesamt	23	61	84

Tabelle 39: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperatives Tumolvolumen und Reoperation

Patienten mit kleineren postoperativen Tumorumfängen wurden in 33% mindestens ein weiteres Mal operiert. Patienten mit größeren postoperativen Tumorumfängen wurden lediglich in 21 % der Fälle und somit weniger häufig reoperiert. Dieser Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat-Test jedoch als nicht signifikant ($p=0,22$).

Somit konnten wir anhand der vorliegenden Analyse keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem postoperativen Tumorumfang und einer stattgefundenen Reoperation nachweisen.

3.11.4 Zusammenfassung des Faktors „postoperatives Tumolvolumen“ (univariate Analyse)

Die Glioblastome des vorliegenden Patientenkollektives konnten in knapp 2/3 der Fälle (65%) vollständig reseziert werden oder zeigten ein nur sehr geringes postoperatives Tumolvolumen von weniger als 10 ml. Das mediane postoperative Tumolvolumen betrug 2,9 ml.

In den univariaten Analysen konnte ein geringes postoperatives Tumolvolumen als statistisch signifikanter prognostischer Faktor für längeres Überleben identifiziert werden. Je kleiner das postoperative Tumolvolumen war, desto besser stellte sich die überlebensbasierte Prognose dar.

Patienten mit geringeren postoperativen Tumorumfängen waren postoperativ signifikant häufiger in einem besseren Allgemeinzustand (KPS Score 80-100%) und bekamen signifikant häufiger auch eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid (im Vergleich zu Patienten mit

größerem postoperativen Tumolvolumen). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Tumolvolumen und dem Lebensalter ergab sich nicht.

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit konnte nicht nachgewiesen werden.

3.12 Resektionsausmaß

Bei den 84 Glioblastompatienten, die auch schon unter Punkt „postoperatives Tumolvolumen“ ausgewertet wurden, lag sowohl eine prä- als auch eine postoperative Bildgebung vor, so dass das Resektionsausmaß berechnet werden konnte.

3.12.1 Verteilung des Resektionsausmaßes im Glioblastomkollektiv

Die folgende Tabelle (Tabelle 40) sowie die Abb. 48 zeigen die Verteilung des Resektionsausmaßes im vorliegenden Patientenkollektiv.

Resektionsausmaß	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
100	23	27
90-99	24	29
80-90	3	4
60-70	1	1
50-60	5	6
40-50	2	2
30-40	2	2
20-30	0	0
10-20	1	1
1-10	1	1
0	20	24
gesamt	84	100

Tabelle 40: Verteilung des Resektionsausmaßes im Gesamtkollektiv (n= 84)

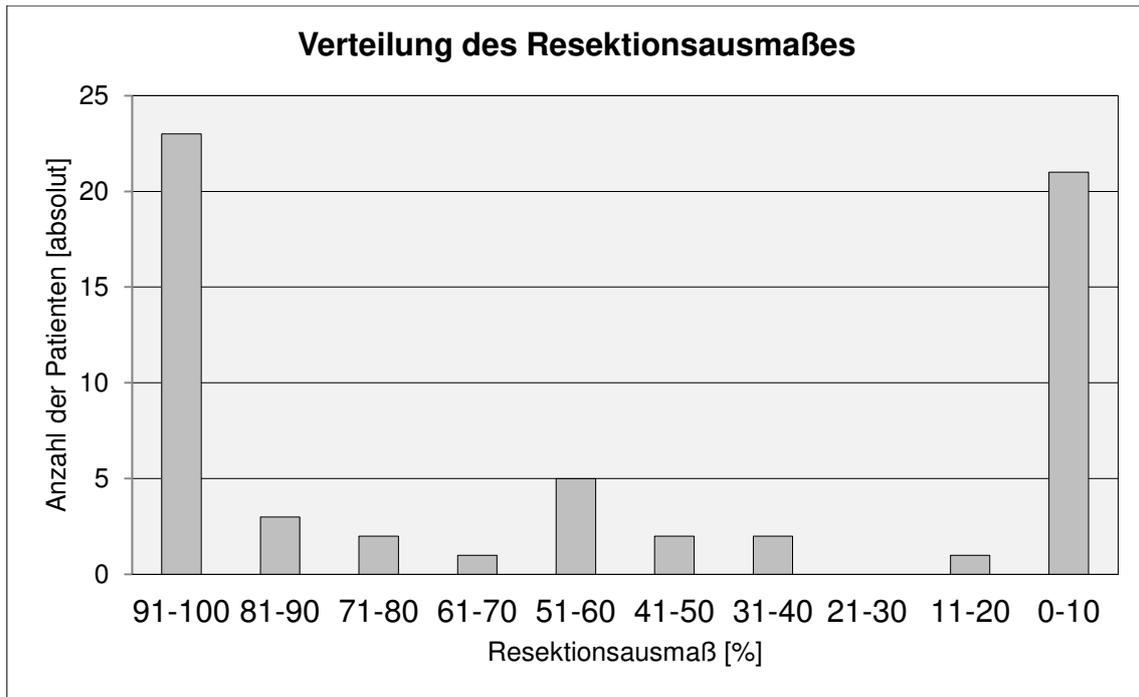


Abb. 48: Verteilung des Resektionsausmaßes im Glioblastomkollektiv (n=84)

In unserem Patientenkollektiv betrug das mediane Resektionsausmaß 94,49% (+/- 42,2 %). Ein Resektionsausmaß von 100% (Komplettresektion) erlangten 23 Patienten (27%), ein Resektionsausmaß von 0% (Biopsie) lag bei 20 Patienten (24%) vor. Wie auch in Abb. 48 graphisch dargestellt, gibt es somit viele Patienten, deren Glioblastom entweder hervorragend reseziert werden konnte oder aber nur eine Biopsie erhalten haben. Ein intermediärer Resektionserfolg war weniger häufig. D.h., wenn die Möglichkeit einer Operation bestand, und diese auch durchgeführt wurde, dann waren die Resektionsergebnisse meist auch gut.

Zur besseren Übersichtlichkeit und statistischen Beurteilbarkeit wurde das Resektionsausmaß des Weiteren in die 4 Gruppen „Vollremission“, „Teilremission“, „keine Veränderung“ und „Biopsie“ (in Anlehnung an die Beurteilung des Therapieerfolges nach MacDonald [90]) eingeteilt. Die Verteilung gibt das folgende Säulendiagramm (Abb. 49) wieder:

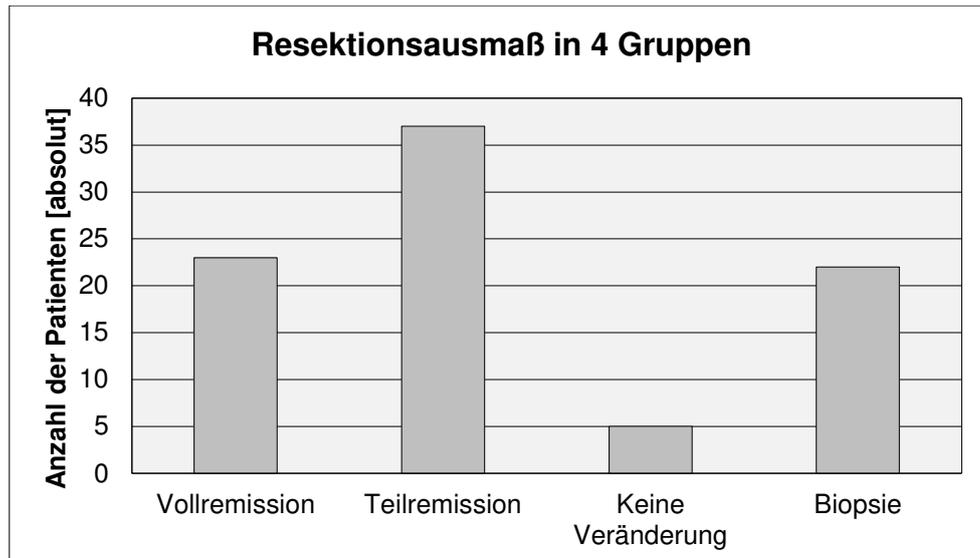


Abb. 49: Verteilung des Resektionsausmaßes im GBM-Kollektiv in 4 Gruppen („Vollremission“, „Teilremission“, „keine Veränderung“, „Biopsie“)

3.12.2 Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Prognose

3.12.2.1 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben

3.12.2.1.1 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes von 94,49%)

Um den Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Überlebenszeit zu testen, teilten wir die Gesamtgruppe über und unter dem medianen Resektionsausmaß von 94,49% in zwei gleich große Subgruppen. Die Zahl und den relativen Anteil der Patienten in diesen beiden Gruppen sowie die mediane Überlebenszeit gibt Tabelle 41 wieder.

Resektionsausmaß	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
< 94,49	42	50	250,5	8,3
> 94,49	42	50	471	15,7
Gesamt	84	100	338	11,3

Tabelle 41: Resektionsausmaß und mediane Überlebenszeit (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes)

Patienten mit einem Resektionsausmaß von weniger als 94,49% wiesen eine mediane Überlebenszeit von 250,5 Tagen (8,3 Monaten) auf, wohingegen Patienten mit einem Resektionsausmaß von mehr als 94,49% noch 471 Tage (15,7 Monate) lebten. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p=0,0016$). Die Ergebnisse verdeutlicht Abb. 50:

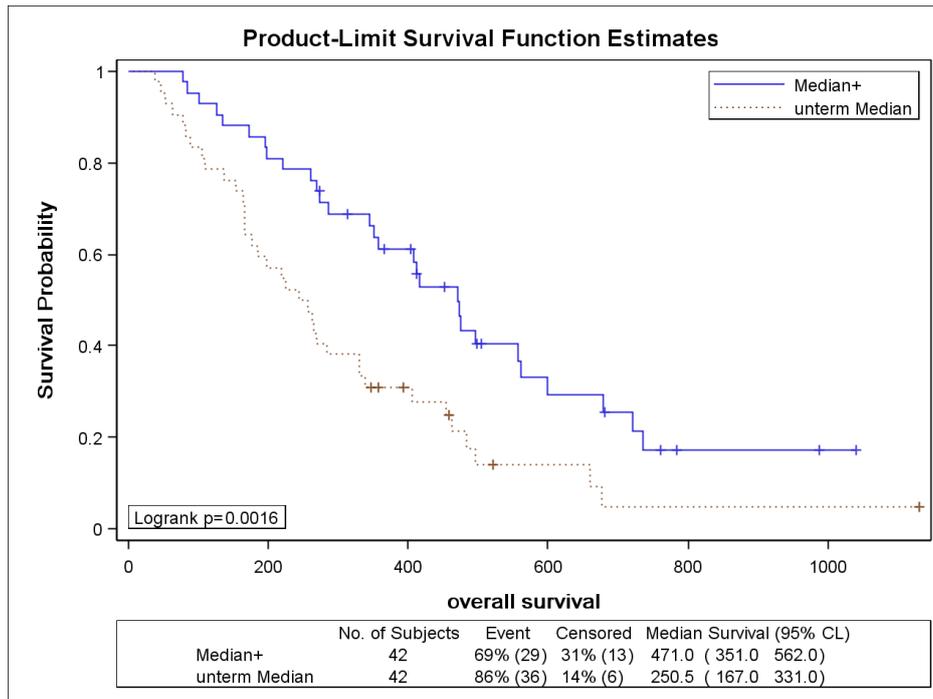


Abb. 50: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens für besser (Resektionsausmaß > 94,49%, „Median+“) und schlechter (Resektionsausmaß < 94,49%, „unterm Median“) resezierte GBM-Patienten

Somit kann gesagt werden, dass die Hälfte der Patienten, bei denen eine ausgedehntere Resektion vorgenommen werden konnte, signifikant länger lebte. Gemäß dieser univariaten Analyse stellt ein Resektionsausmaß von mindestens 94,49% einen positiven prädiktiven Faktor für das Überleben dar.

3.12.2.1.2 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben (Analyse in 3 Gruppen „Vollremission“ vs. „Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“)

Zusätzlich zu der oben beschriebenen Analyse mit Gruppierung in 2 Subgruppen untersuchten wir den Faktor Resektionsausmaß differenzierter und bildeten 3 Subgruppen in Anlehnung an die Kriterien von MacDonald [90]. Da sich die Gruppen „keine Veränderung“ und „Biopsie“ hinsichtlich der Überlebenszeit und progressionsfreien Überlebenszeit kaum unterschieden, wurden diese in einer Gruppe zusammengefasst. Somit ergaben sich für die folgende Analyse diese 3 Subgruppen:

1.	Vollremission	kein bildmorphologisch nachweisbarer Resttumor
2.	Teilremission	Resektion der Tumormasse um mindestens 50%
3.	keine Veränderung/ Biopsie	Resektion der Tumormasse um weniger als 50% oder Biopsie (keine Tumormassenreduktion)

In der unter Punkt 3.12.2.1.1 durchgeführten Analyse wurden 3 Patienten ausgeschlossen (n=84, s.o.), da aufgrund einer unvollständigen Bildgebung kein genaues Resektionsausmaß berechnet werden konnte. Diese 3 Patienten konnten für die aktuelle Analyse wieder eingeschlossen werden, so dass sich diese auf das gesamte Patientenkollektiv (87 Patienten) bezieht: Bei einem biopsierten Patienten lag weder eine prä- noch postoperative Bildgebung vor, konnte der Gruppe „keine Veränderung / Biopsie“ zugeordnet werden. Bei einem weiteren wurde ein minimaler Anteil des Tumors reseziert (erweiterte Biopsie), so dass dieser ebenfalls der Gruppe „keine Veränderung / Biopsie“ zugerechnet werden konnte. Der dritte Patient zeigte auf seiner postoperativen Bildgebung eine starke Einblutung in den Tumor weshalb keine genaue Volumetrie erfolgen konnte. Es ließ sich aber eine deutliche, mehr als die Hälfte des Tumors ausmachende Resektion erkennen, weshalb er der Gruppe „Teilremission“ zugeteilt wurde.

Tabelle 42 gibt einen Überblick über die Anzahl und den relativen Anteil der Patienten in diesen 3 Gruppen sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit.

Resektionsausmaß	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Vollremission	23	26	497	16,6
Teilremission	37	43	406	13,5
Keine Veränderung / Biopsie	27	31	176	5,9
Gesamt	87	100	338	11,3

Tabelle 42: Resektionsausmaß und mediane Überlebenszeit (Analyse in den 3 Gruppen „Vollremission“ vs. „Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“)

Bei 23 Patienten (26%) konnte kein Tumorrest nachgewiesen werden (Vollremission). Sie lebten nach Erstdiagnose im median noch 497 Tage (16,6 Monate). Die 37 Patienten mit einer Teilremission (43 %) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 406 Tagen (13,5 Monaten). Die restlichen 27 Patienten (31%) mit keiner Veränderung oder einer Biopsie lebten nach Diagnosestellung noch 176 Tage (5,9 Monate) und somit am kürzesten.

Diese Unterschiede erwiesen sich im *Log-Rank*-Test als hochsignifikant ($p = <0,0001$). Im Vergleich zu allen weiteren hier durchgeführten Analysen, die das postoperative Tumolvolumen oder das Resektionsausmaß betreffen, wies diese Analyse somit das höchste Signifikanzniveau auf.

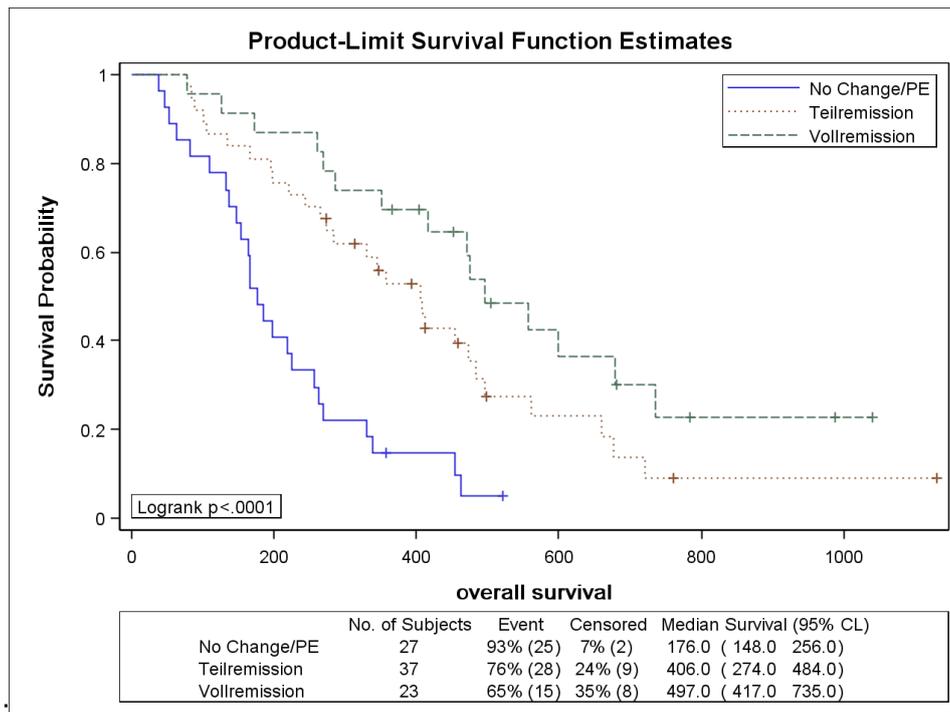


Abb. 51: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des Resektionsausmaßes
Überlebenskurven für Patienten mit Vollremission, Teilremission und keiner Veränderung/Biopsie („No Change/PE“)

Ein zunehmendes Resektionsausmaß ist in dieser univariaten Analyse mit einer längeren Überlebenszeit nach Diagnosestellung assoziiert und muss somit als positiver prädiktiver Faktor angesehen werden.

3.12.2.2 Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben

Auf den Zeitpunkt des Rezidivs und somit das progressionsfreie Überleben hatte das Resektionsausmaß nach unseren Ergebnissen keinen statistisch signifikanten Einfluss.

3.12.3 Zusammenhang zwischen dem Faktor „Resektionsausmaß“ und anderen prognostischen Faktoren

Im Folgenden wurde die Assoziation zwischen dem „Resektionsausmaß“ und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht. Hierzu wurden die Patienten in beiden Subgruppen „Vollremission“ und „ohne Vollremission“ (entsprechend den Gruppen „Teilremission“, „keine Veränderung“ und „Biopsie“) unterteilt.

3.12.3.1 Vollremission und Alter

Wie bereits im Kapitel „Alter“ ausführlich dargelegt, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen jungem Alter (< 60 Jahre) und einer Vollremission nachgewiesen werden ($p= 0,012$). Somit wurden junge Patienten signifikant häufiger besser reseziert als alte Patienten.

3.12.3.2 Vollremission und postoperativer Allgemeinzustand

Wie schon im Kapitel „postoperativer Allgemeinzustand“ ausführlich erörtert, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem guten postoperativen Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von 80 – 100 %) und einer Vollremission nachgewiesen werden ($p= 0,0002$). Die Chance eines Patienten mit Vollremission auf einen guten postoperativen Allgemeinzustand war 6,7-fach höher als die eines Patienten ohne Vollremission.

3.12.3.3 Vollremission und Chemotherapie mit Temozolomid

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Vollremission und der Häufigkeit der Einleitung einer Chemotherapie mit Temozolomid untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 43) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Vollremission		Gesamt
		Nein	Ja	
Chemotherapie mit Temozolomid	Ja	27	18	45
		60	40	
	Nein	42	78	42
		37	5	
		88	12	
		58	22	
	Gesamt	64	23	87

Tabelle 43: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Chemotherapie mit Temozolomid und Vollremission

Patienten mit Vollremission unterzogen sich in 78 % der Fälle einer Chemotherapie mit Temozolomid. Patienten mit Tumorrest hingegen wurden in nur 42 % adjuvant chemotherapiert. Die Chance eines Patienten mit Vollremission auf eine Temozolomid-Therapie war 5-fach so groß im Verhältnis zu der eines Patienten mit inkompletter Resektion.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p= 0,003$). Das bedeutet, dass Patienten ohne Resttumor signifikant häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten.

3.12.4 Zusammenfassung des Faktors „Resektionsausmaß“ (univariate Analyse)

Das mediane Resektionsausmaß lag im vorliegenden Patientenkollektiv bei 94,49% (+/- 42,2 %). Ca. je ein Drittel der Patienten wies eine komplette Tumorresektion, ein Drittel eine Biopsie oder nur sehr geringe relative Tumorumfangreduktion auf und das letzte Drittel einen intermediären Resektionserfolg.

In dieser univariaten Analyse konnte dem Resektionsausmaß eine statistisch signifikante prognostische Relevanz zugeordnet werden. Es konnte gezeigt werden, dass je ausgiebiger das ursprünglich vorhandene Tumorumfang operativ verkleinert wurde, desto besser stellte sich die überlebensbasierte Prognose dar.

Eine Vollremission (als bestes Resektionsausmaß) korrelierte signifikant mit jüngerem Alter (< 60 Jahre) sowie einem besseren postoperativem Allgemeinzustand (KPS 80-100%). Darüber hinaus bekamen Patienten mit erreichter Vollremission signifikant häufiger eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsausmaßes auf das progressionsfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

3.13 Komplikationen der Operation

Passagere Komplikationen (Rückbildung innerhalb von 3 Monaten postoperativ) traten bei 14 Patienten (16 %) auf. Hierbei handelte es sich um neurologische Verschlechterungen (5 Patienten), operationspflichtige Wundinfektionen (4 Patienten), um Infektionen des ZNS (2 Patienten), um Thrombosen (2 Patienten) sowie um eine Thrombose mit Embolie (1 Patient). Permanente Komplikationen (keine Rückbildung innerhalb von 3 Monaten post operationem) blieben selten (2 Patienten). Einen Überblick geben Tabelle 44 und Abb. 52.

Operative Komplikationen	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Keine	71	82
Passager	14	16
Permanent	2	2
Gesamt	87	100

Tabelle 44: Operative Komplikationen im Gesamtkollektiv der 87 Glioblastompatienten

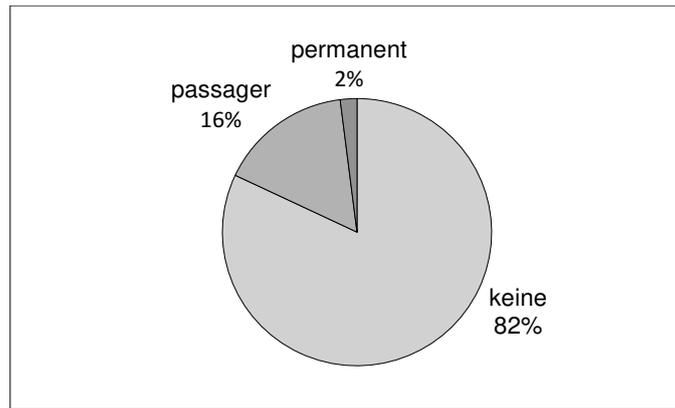


Abb. 52: Operative Komplikationen im Gesamtkollektiv der 87 Glioblastompatienten

Tabelle 45 und Abb. 53 zeigen die Art der passageren operativen Komplikationen im Überblick:

Passagere Operationskomplikation	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
neurologische Verschlechterung	5	6
Infektion des ZNS	2	2
Wundinfektion	4	5
Thrombose	2	2
Thrombose und Embolie	1	1
Gesamt	14	16

Tabelle 45: Art und Häufigkeit der passageren operativen Komplikationen

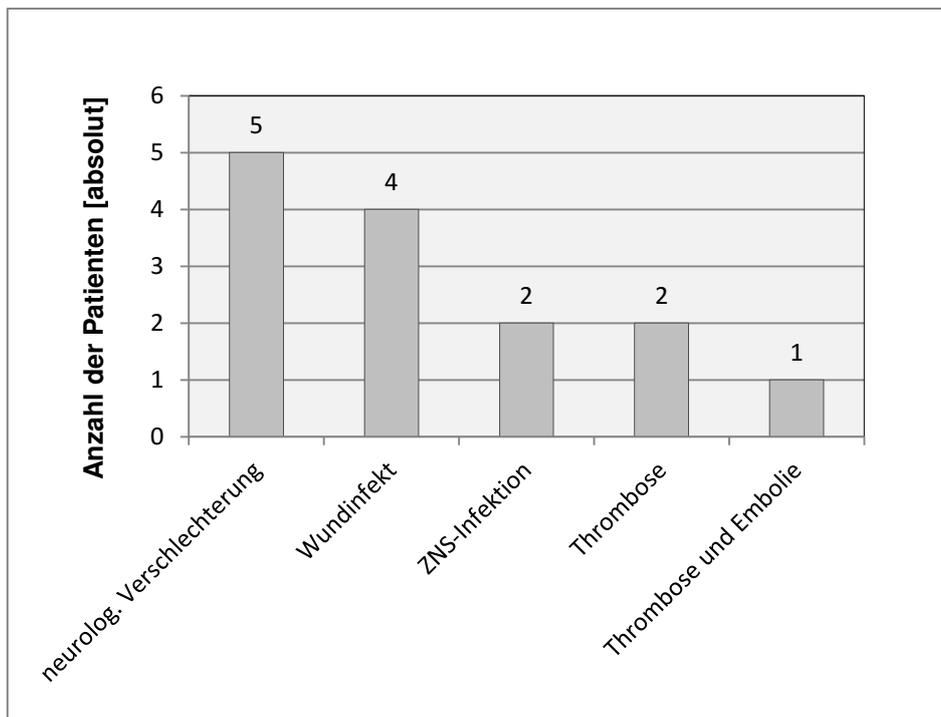


Abb. 53: Art und Häufigkeit der passageren operativen Komplikationen

3.14 Reoperation

Von der gesamten Untersuchungsgruppe wurden 24 Patienten (28%), also gut ein Viertel aller eingeschlossenen Patienten, mindestens ein weiteres Mal operiert. Anlass dieser (ersten) Reoperation war in den meisten Fällen (n= 18) ein Lokalrezidiv, in 3 Fällen ein Zweittumor und in einem Fall wurde ein primärer Tumor, der zur Diagnosesicherung initial lediglich biopsiert wurde, nach Abschluss einer Strahlentherapie einige Monate später noch reseziert. In 2 Fällen konnte aufgrund einer auswärtigen Reoperation und einem fehlenden Follow-up kein Operationsgrund evaluiert werden. Einen Überblick stellt das folgende Säulendiagramm (Abb. 54: Grund der ersten Reoperation) dar:

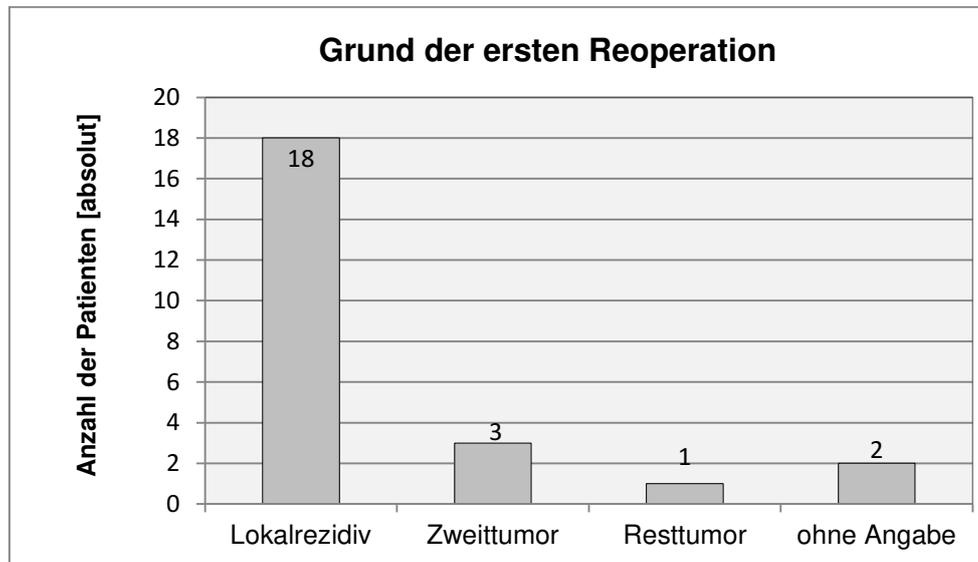


Abb. 54: Grund der ersten Reoperation

Insgesamt 7 Patienten wurden ein 3. Mal (in 6 Fällen aufgrund eines Lokalrezidives, in einem Fall aufgrund eines Zweittumors) operativ reseziert, 3 Patienten sogar ein 4. Mal (Lokalrezidiv).

3.14.1 Einfluss der Reoperation auf die Prognose

3.14.1.1 Einfluss der Reoperation auf das Überleben

Es wurde der Einfluss einer eventuellen Reoperation auf die Überlebenszeit untersucht. Analysen hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit sind nicht sinnvoll und wurden deshalb nicht durchgeführt.

Die Verteilung des Faktors „Reoperation“ (ja vs. nein), die absolute Anzahl und den relativen Anteil der Patienten in diesen beiden Gruppen sowie die entsprechende mediane Überlebenszeit gibt Tabelle 46 wieder:

Mindestens eine Re- operation	Anzahl der Patienten		Mediane Überlebenszeit	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Ja	24	28	661	22
Nein	63	72	256	8,5
Gesamt	87	100	338	11,3

Tabelle 46: Reoperation und medianes Überleben

Patienten, die reoperiert wurden (n= 24), lebten nach Erstdiagnose im median noch 661 Tage (22 Monate), Patienten ohne Reoperation noch 256 Tage (8,5 Monate).

Die 1- (und 2-)Jahres-Überlebensraten betragen 86,9% (bzw. 32,9%) für die reoperierten und 29,8% (bzw. 5,5%) für die nicht reoperierten Patienten.

Die Unterschiede in der Überlebenszeit dieser beiden Patientengruppen erwiesen sich im *Log-Rank-Test* als hochsignifikant ($p < 0.0001$). Reoperierte Patienten lebten signifikant länger als nicht reoperierte Patienten.

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebensprofile dieser beiden Gruppen dar (Abb. 55):

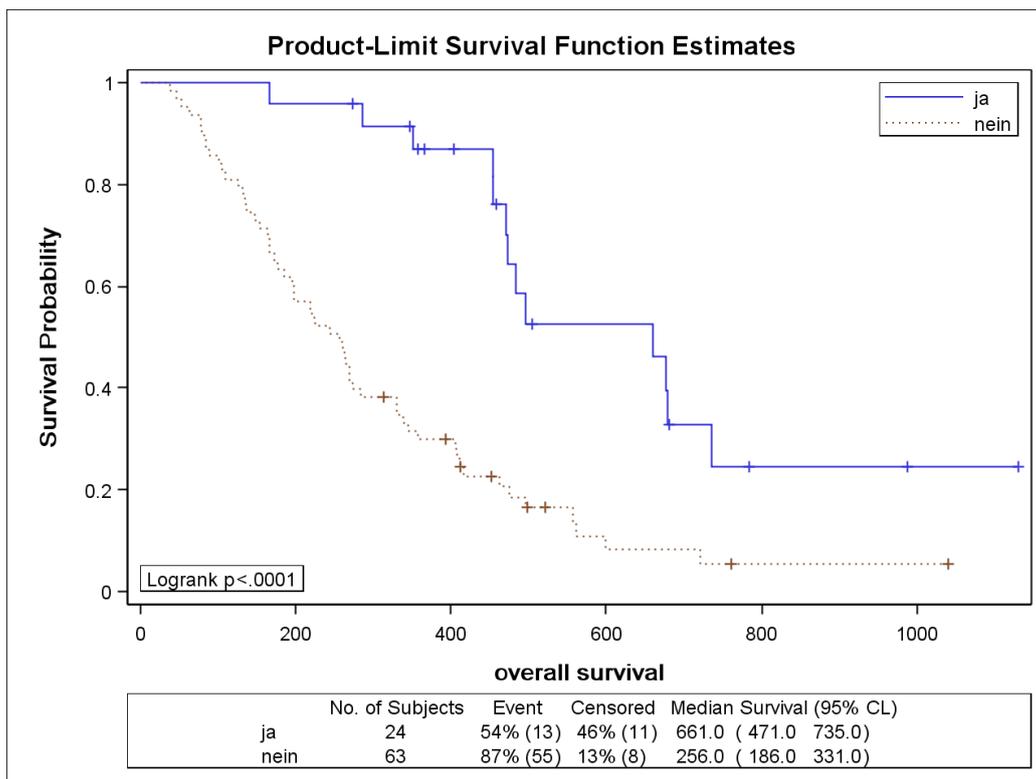


Abb. 55: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens für die reoperierten („ja“) und die nicht reoperierten („nein“) Glioblastompatienten

3.14.2 Zusammenhang zwischen dem Faktor „Reoperation“ und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wurde der Zusammenhang zwischen einer Reoperation und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht. Hierfür wurde in den oben beschriebenen zwei Gruppen (Reoperation und keine Reoperation) untersucht.

3.14.2.1 Reoperation und Alter

Wie bereits in Kapitel „Alter“ ausführlich erörtert, konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen jungem Alter (<60 Jahre) und einer erneuten operativen Resektion gefunden werden ($p= 0,0242$).

3.14.2.2 Reoperation und postoperativer Allgemeinzustand

Wie bereits in Kapitel „postoperativer Allgemeinzustand“ ausführlich erörtert, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem guten postoperativen Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 80 – 90 %) und einer erneuten Operation gefunden werden ($p= 0,00058$). Patienten im guten postoperativen Allgemeinzustand wurden signifikant häufiger ein zweites oder sogar drittes Mal operiert als Patienten im schlechteren postoperativen Allgemeinzustand.

3.14.2.3 Reoperation und postoperatives Tumolvolumen

Wie bereits in Kapitel „postoperatives Tumolvolumen“ ausführlich dargelegt, konnte anhand der vorliegenden Analyse keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Größe des postoperativen Tumolvolumens und einer Reoperation nachgewiesen werden.

3.14.2.4 Reoperation und Chemotherapie mit Temozolomid

Wie auch im Kapitel „Chemotherapie mit Temozolomid“ ausführlich erläutert, konnte mittels Chi-Quadrat-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer adjuvanten Temozolomid-Therapie und einer erneuten operativen Resektion gefunden werden ($p=0,0003$). Auf die Reoperation bezogen bedeutet dies, dass reoperierte Patienten sehr viel häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten (nicht unterschieden danach, ob diese vor oder nach der Reoperation stattfand) als nicht reoperierte Patienten.

3.14.3 Zusammenfassung des Faktors „Reoperation“ (univariate Analyse)

Im vorliegenden Glioblastomkollektiv wurden gut ein Viertel der Patienten ($n=24$, 28%) mindestens ein weiteres Mal operiert.

Die Reoperation konnte in der vorliegenden univariaten Analyse als statistisch signifikanter Faktor für eine verbesserte überlebensbasierte Prognose identifiziert werden.

Reoperierte Patienten waren signifikant jünger (<60 Jahre), befanden sich häufiger in einem besseren postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80 – 90 %) und erhielten auch sehr viel häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit nur einer Operation.

Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Größe des postoperativen Tumorumfangs und einer Reoperation konnte nicht nachgewiesen werden.

3.14.4 Strahlentherapie

Gemäß den Einschlusskriterien unterzogen sich alle eingeschlossenen Patienten einer adjuvanten Strahlentherapie nach der Erstoperation. Im median wurden eine Gesamtdosis von 60 Gy appliziert (range 6-64 Gy). Zwei biopsierte Patienten brachen die Strahlentherapie auf eigenen Wunsch schon nach einer Dosis von 6 Gy bzw. 12 Gy ab. 5 Patienten (ebenfalls alle mit initialer Tumorbiopsie) erhielten aufgrund eines sich verschlechternden Allgemeinzustandes lediglich eine Gesamtdosis von 30-49 Gy. 2 Patienten sind bereits 30 Tage nach Beginn der Strahlentherapie verstorben.

Die Zeitspanne zwischen Operation und dem Beginn der Radiatio betrug im median 22 Tage (range 5-76 Tage). 13 Patienten (15%) begannen die Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen postoperativ, 53 Patienten (61%) in einem Zeitraum von 14-30 Tagen postoperativ und 21 Patienten (24%) erst nach einer Zeitspanne von mehr als 30 Tagen nach Erstoperation.

In dieser letzten Gruppe von Patienten, die die Strahlentherapie erst später als einen Monat nach der Diagnosestellung begannen, gab es 4 Patienten, die einen Grund für einen späten Beginn der Bestrahlung aufwiesen (Wundinfektionen, ZNS-Infektion, schlechter Allgemeinzustand). Bei den restlichen 17 Patienten (21% aller Patienten) gab es keinen ersichtlichen Grund für einen späten Beginn.

3.15 Chemotherapie mit Temozolomid

Insgesamt wurde bei 56 der 87 Glioblastompatienten (64 %) eine Chemotherapie mit Temozolomid eingeleitet. Eine andere Chemotherapie erhielt keiner der Patienten als erste Chemotherapie. Bei den übrigen 31 Patienten (36 %) wurde keinerlei chemotherapeutische Behandlungsstrategie in das Therapiekonzept aufgenommen. Eine Übersicht gibt folgende Tabelle 47:

Chemotherapie mit Temozolomid	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Ja	56	64
Nein	31	36
Gesamt	87	100

Tabelle 47: Verteilung der Chemotherapie mit Temozolomid im Glioblastomkollektiv

3.15.1 Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid

Unter diesen 56 chemotherapierten Patienten erhielten 17 Patienten (30%) die Chemotherapie mit Temozolomid vor einer radiologisch nachgewiesenen Progression, 27 Patienten (48%) nach der Diagnose eines Rezidivs und 12 Patienten nach einem Rezidiv und stattgehabter Reoperation. Die zuerst genannte Gruppe schloss auch die 6 Patienten mit ein, die Temozolomid nach dem „Stupp-Schema“ begleitend zur Radiotherapie (kombinierte Radiochemotherapie) erhielten. Die die Strahlentherapie konkomittierende Gabe wurde bei diesen Patienten als 1. Zyklus gewertet.

Eine Übersicht über den Zeitpunkt der Temozolomid-Therapie liefert folgende Tabelle 48:

Zeitpunkt der Temozolomid-Therapie	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
direkt postoperativ / vor radiologisch nachgewiesener Progression (davon initial konkomittierend zur Strahlentherapie)	17 (6)	30 (11)
nach radiologisch nachgewiesenem Rezidiv	27	48
nach Rezidivoperation	12	21
Gesamt	56	

Tabelle 48: Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid

Die Zeitspanne zwischen der Diagnosestellung und dem Beginn der Chemotherapie lag bei 45 – 547 Tagen (1,5 – 18,23 Monaten) und betrug im median 133 Tage (4,5 Monate).

3.15.2 Therapiedauer

Die Patienten erhielten im median 4,5 Zyklen der Temozolomidtherapie. 8 Patienten (14% der mit Temozolomid behandelten Patienten) bekamen lediglich einen Zyklus der Chemotherapie, der Patient mit der längsten Therapiedauer erhielt 16 Zyklen. Folgende Tabelle 49 sowie das Säulendiagramm (Abb. 56) geben einen Überblick über die verabreichten Zyklen:

Anzahl der Zyklen der Temozolomid- therapie	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
1	8	14
2	6	11
3	10	18
4	4	7
5	6	11
6	5	9
7	2	4
8	5	9
9	4	7
10	0	0
11	0	0
12	5	9
13	0	0
14	0	0
15	0	0
16	1	2
Gesamt	56	

Tabelle 49: Verabreichte Zyklen der Chemotherapie mit Temozolomid (n= 56 Patienten)

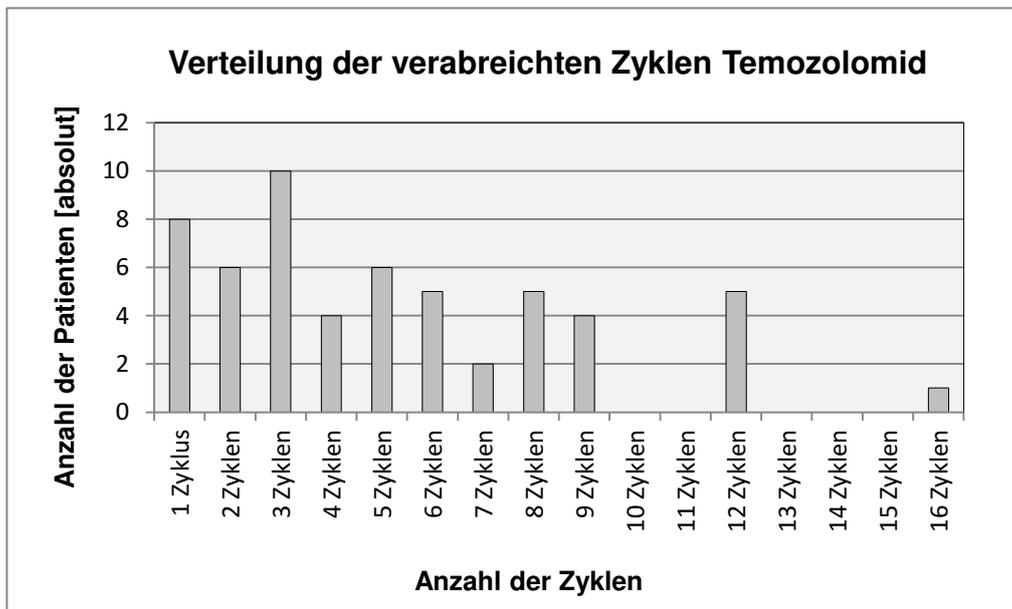


Abb. 56: Verabreichte Zyklen der Chemotherapie mit Temozolomid (n= 56 Patienten)

3.15.3 Abbruch der Chemotherapie mit Temozolomid

Die Chemotherapie mit Temozolomid wurde bei 16 Patienten (29%) nach der geplanten Anzahl von Zyklen beendet („kein Grund“). Bei 23 der 56 Patienten (41%) kam es aufgrund einer bildmorphologisch dokumentierten Progression bzw. eines Rezidivs unter der Therapie zu einem Therapieabbruch. In 8 Fällen (14%) musste auf Wunsch des Patienten und in 6 Fällen (11%) aufgrund einer schweren Toxizität die Chemotherapie beendet werden. In 3 Fällen fehlte eine Angabe (z.B. noch weiter laufende Chemotherapie).

Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle (Tabelle 50):

Abbruchgrund der Chemotherapie mit Temozolomid	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Progression bzw. Rezidiv	23	41
Kein Grund (= geplant)	16	29
Andere (Patientenwunsch)	8	14
Toxizität	6	11
Keine Angabe	3	5
Gesamt	56	100

Tabelle 50: Abbruchgründe der Chemotherapie mit Temozolomid

3.15.4 Tumorverhalten unter der Chemotherapie mit Temozolomid

Während einer Chemotherapie mit Temozolomid wurden standardmäßig kernspintomographische Kontrollen zur Therapiekontrolle angefertigt und eine Tumorummetrie durchgeführt. Anhand dieser konnte entsprechend den modifizierten MacDonald-Kriterien das beste Ergebnis unter der Therapie (jeweils im Vergleich zur MRT vor Chemotherapie) festgehalten werden. Diese Daten waren für 50 Patienten verfügbar.

Bei 16 dieser 50 Patienten (32%) ist es bei einem stabilen Befund geblieben („keine Veränderung“), hier ist anzumerken, dass diese Gruppe auch diejenigen Patienten einschließt, die mit einem Tumorummen von „0“ also im Status einer Komplettremission die Chemotherapie begannen. Lediglich 3 der 50 Patienten (6%) entwickelten eine komplette Rückbildung aller zuvor bildmorphologisch nachweisbaren Tumorumteile auf „Vollremission“. Bei 11 Patienten (22%) war eine Teilremission zu verzeichnen. 20 Patienten (40%) zeigten unter der Chemotherapie einen progredienten Tumorumverlauf („Progression“).

Einen Überblick hierüber findet sich in folgender Tabelle (Tabelle 51):

Tumorverhalten unter der Temozolomid-Therapie	Anzahl der Patienten	
	[absolut]	[%]
Progression	20	40
Teilremission	11	22
Vollremission	3	6
Keine Veränderung	16	32
Gesamt	50	100

Tabelle 51: Tumorverhalten unter der Chemotherapie mit Temozolomid (bestes Ergebnis)

3.15.5 Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf die Prognose

Es wurde der Einfluss einer Chemotherapie mit Temozolomid auf die Überlebenszeit sowie die rezidivfreie Überlebenszeit untersucht.

Da bei Patienten, die lediglich einen oder zwei Zyklen der Chemotherapie erhielten, die Wirkung hinsichtlich des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens nur unzureichend beurteilt werden konnte, legten wir für die folgenden Analysen zur Auswertung der Wirkung der Chemotherapie mit Temozolomid auf die Prognose folgende Bedingungen fest:

- Chemotherapie mit Temozolomid als erste alkylierende Chemotherapie (diese Bedingung erfüllten alle Patienten)
- Therapiedauer der Temozolomidtherapie von mindestens 3 Zyklen oder 2 Zyklen und Abbruch der Therapie aufgrund eines Rezidivs

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien entstanden somit zwei neue Patientensubgruppen: Eine Gruppe von Patienten, die Temozolomid nach den soeben aufgeführten Kriterien erhielt (und im Folgenden als Gruppe der Patienten mit Temozolomid-Therapie bezeichnet wird) und insgesamt 44 Patienten (51 % der Gesamtuntersuchungsgruppe) einbezieht sowie die andere Gruppe von Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten (und im Folgenden als die Gruppe gewertet wird, die kein Temozolomid erhielt). Letztere umfasste 43 Patienten (49 %) des Gesamtkollektivs.

3.15.5.1 Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf das Überleben

Die Zahl und den relativen Anteil der Patienten in diesen beiden Gruppen sowie die jeweilige mediane Überlebenszeit gibt Tabelle 52 wieder:

Chemotherapie mit Temozolomid	Anzahl der Patienten		Medianes Überleben	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Chemotherapie mit Temozolomid (o.g. Kriterien erfüllt)	44	51	496	16,5
keine Chemotherapie oder Chemotherapie mit Temozolomid, aber o.g. Kriterien nicht erfüllt	43	49	167	5,6
Gesamt	87	100	338	11,3

Tabelle 52: Chemotherapie mit Temozolomid und medianes Überleben

Patienten, die eine Chemotherapie mit Temozolomid (nach o.g. Kriterien) erhielten (n= 44), lebten nach Diagnosestellung im median noch 496 Tage (16,5 Monate). Patienten ohne diese Therapie lebten noch 167 Tage (5,6 Monate).

Die 1- und 2- Jahres-Überlebensraten betragen 79% und 25% für die chemotherapierten Patienten versus 12 % und 0% für die nicht chemotherapierten Patienten.

Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen erwiesen sich im *Log-Rank*-Test als hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Die folgende Kaplan-Meier-Graphik (Abb. 57) stellt die Überlebensprofile dieser beiden Gruppen dar:

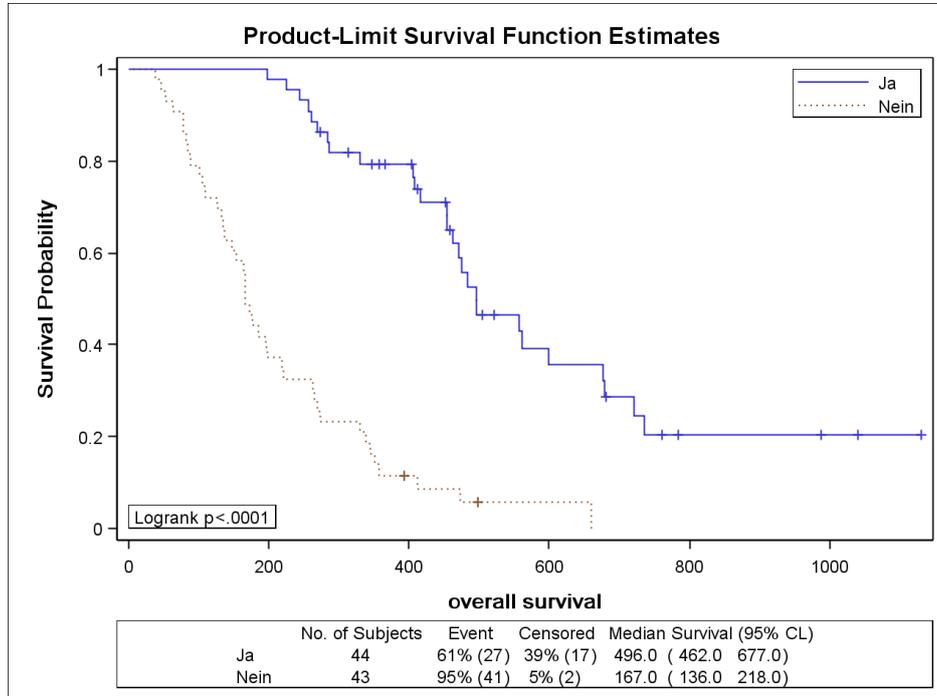


Abb. 57: Kaplan-Meier-Schätzung des Überleben von Patienten mit („Ja“) und ohne („Nein“) Temozolomid-Chemotherapie

In dieser univariaten Analyse ist somit eine Chemotherapie mit Temozolomid als positiver prädiktiver Faktor identifiziert worden. Es kann gesagt werden, dass Glioblastompatienten, die eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, signifikant länger lebten als die nicht-chemotherapierten Patienten.

3.15.5.2 Einfluss der Chemotherapie mit Temozolomid auf das progressionsfreie Überleben

Mit Temozolomid therapierte Glioblastompatienten bekamen im median nach 134 Tagen (4,5 Monaten) ein Rezidiv, Patienten ohne Temozolomid-Chemotherapie nach 110 Tagen (3,7 Monaten). Einen Überblick gibt folgende Tabelle 53:

Chemotherapie mit Temozolomid	Anzahl der Patienten		Medianes progressionsfreies Überleben	
	[absolut]	[%]	[Tage]	[Monate]
Ja	44	51	134	4,5
Nein	43	49	110	3,7
Gesamt	87	100	117	3,9

Tabelle 53: Chemotherapie mit Temozolomid und progressionsfreie Überlebenszeit

Der gefundene Unterschied zeigte im *Log-Rank*-Test lediglich ein Signifikanzniveau von $p=0,13$. Eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid nahm somit in diesen univariaten Analysen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs.

3.15.6 Zusammenhang zwischen dem Faktor „Chemotherapie mit Temozolomid“ und anderen prognostischen Faktoren

In den folgenden Analysen wird der Zusammenhang zwischen der „Chemotherapie mit Temozolomid“, die in den univariaten Tests als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, und anderen prognostisch bedeutsamen Faktoren untersucht.

3.15.6.1 Chemotherapie mit Temozolomid und Alter

Wie schon im Kapitel „Alter“ beschrieben, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen jungem Alter (< 60 Jahre) und der Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid nachgewiesen werden. Junge Patienten erhielten häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als alte Patienten.

3.15.6.2 Chemotherapie mit Temozolomid und postoperativer Allgemeinzustand

Wie schon im Kapitel „postoperativer Allgemeinzustand“ beschrieben, konnte eine signifikante Assoziation zwischen einem gutem postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80-90%) und einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid nachgewiesen werden. Patienten mit adjuvanter Temozolomid-Therapie befanden sich signifikant häufiger in einem besseren postoperativen Allgemeinzustand als Patienten ohne adjuvante Chemotherapie.

3.15.6.3 Chemotherapie mit Temozolomid und postoperatives Tumolvolumen

Wie schon im Kapitel „postoperatives Tumolvolumen“ beschrieben, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem kleineren postoperativen Tumolvolumen (<2,922 ml) und einer Chemotherapie mit Temozolomid nachgewiesen werden: Patienten mit Temozolomid-Chemotherapie hatten häufiger ein eher kleines postoperatives Tumolvolumen als Patienten ohne Temozolomid-Therapie.

3.15.6.4 Chemotherapie mit Temozolomid und Resektionsausmaß

Patienten mit einer Vollremission nach stattgehabter Operation erhielten signifikant häufiger einer Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit postoperativem Tumorrest (Chi-Quadrat-Test, $p= 0,003$).

3.15.6.5 Chemotherapie mit Temozolomid und Reoperation

Es wurde der Zusammenhang zwischen den Faktoren „Chemotherapie mit Temozolomid“ und einer erneuten resezierenden Operation untersucht. Die gemeinsame Häufigkeitsverteilung dieser beiden Variablen wird in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 54) angegeben:

absolute Häufigkeit Zeilenprozent Spaltenprozent		Reoperation		Gesamt
		Ja	Nein	
Chemotherapie mit Temozolomid	Ja	20 44 83	25 56 40	45
	Nein	4 10 17	38 90 60	42
	Gesamt	24	63	87

Tabelle 54: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Chemotherapie mit Temozolomid und Reoperation

Patienten mit adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie unterzogen sich in 44 % der Fälle und somit häufiger einer Reoperation als Patienten ohne diese adjuvante Chemotherapie (Reoperation in lediglich 10 %). Die Chance eines mit Temozolomid therapierten Patienten, erneut operiert zu werden, war 7,6-fach so hoch im Verhältnis zur der eines nicht chemotherapierten Patienten.

Dieser Zusammenhang erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant ($p=0,0003$).

Patienten mit adjuvanter Temozolomid-Therapie wurden signifikant häufiger reoperiert als die Patienten ohne eben diese Therapie.

3.15.7 Zusammenfassung des Merkmals „Chemotherapie mit Temozolomid“ (univariate Analyse)

56 der Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoms bekamen eine Chemotherapie mit Temozolomid entweder vor oder nach dem Auftreten eines Rezidivs, nach Rezidivoperation oder (vereinzelt) bereits begleitend zur Strahlentherapie. Von diesen 56 Patienten erfüllten 44 Patienten die Kriterien, die als Voraussetzung für die statistischen Analysen zur Beurteilbarkeit hinsichtlich der prognostischen Relevanz definiert wurden.

In den univariaten Analysen war eine Chemotherapie mit Temozolomid mit einem statistisch signifikant längeren Überleben vergesellschaftet und konnte somit als positiver prognostischer Faktor identifiziert werden.

Patienten mit einer adjuvanten Temozolomid-Therapie waren jünger, befanden sich signifikant häufiger in einem besseren postoperativen Allgemeinzustand, wiesen häufiger ein eher kleines postoperatives Tumolvolumen ($< 2,9$ ml) auf, hatten signifikant häufiger eine Vollremission nach stattgehabter Operation und wurden auch signifikant häufiger ein weiteres Mal reoperiert als Patienten, die keine Temozolomid-Therapie erhielten.

Auf den Zeitpunkt eines Rezidivs nahm die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid in unseren Analysen keinen statistisch signifikanten Einfluss.

4 Diskussion

4.1 Diskussion von Studiendesign und Methoden

4.1.1 Fallzahlen

Gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten in die vorliegende Studie 87 Glioblastompatienten inkludiert werden. Diese eher geringe Fallzahl ist durch die geringe Inzidenz von Glioblastomen und die relativ kurze Rekrutierungszeit erklärbar. Sie ist aber durchaus mit den Fallzahlen anderer Studien vergleichbar [40], [41], [73], [73], [78], [99], [100]. Probleme hieraus ergeben sich hinsichtlich der statistischen Aussagekraft bei der Bildung von Subgruppen wie es auch bei der Testung der prognostischen Faktoren im Rahmen dieser Arbeit der Fall war.

4.1.2 Einschlusskriterien

Analog zu vielen anderen Studien [33], [35], [36], [38], [43], [79] wurde eine Strahlentherapie als Einschlusskriterium definiert. Dadurch erhielten wir eine kleinere, jedoch homogenere Patientengruppe. Dieses Kriterium hat möglicherweise aber dazu geführt, dass die Patienten mit der schlechtesten Prognose ausgeschlossen worden sind. Die Anzahl der aufgrund einer fehlenden postoperativen Strahlentherapie ausgeschlossen Patienten lag bei 15,6% (17 von 109 Patienten) und liegt damit in einer Größenordnung, wie sie auch in anderen Studien beschrieben ist. So erhielten zum Beispiel auch in der Arbeit von Kreth et al. ca. 15% der Patienten keine Strahlentherapie [42].

Auch wurde explizit nur ein Alter von > 18 Jahren als Einschlusskriterium definiert, ein Ausschlusskriterium im Sinne eines hohen Lebensalters bestand nicht. Es wurden somit konträr zu anderen Studien explizit auch alte Glioblastompatienten untersucht (so wurden beispielsweise von Stupp et al. Patienten > 70 Jahre nicht eingeschlossen [33]).

Im Gegensatz zu vielen Studien [38], [35], [36], [79], [101], [102] wurden biopsierte Patienten in der vorliegenden Studie bewusst nicht ausgeschlossen. Im untersuchten Glioblastomkollektiv unterzogen sich 75 % der Patienten einer chirurgischen Tumorresektion, 25% erhielten eine stereotaktische Biopsie.

Auch führte ein schlechter Allgemeinzustand nicht zu einem Ausschluss, wie dies in manchen anderen Arbeiten der Fall war [33], [35], [36].

Zudem blieben hämatologische oder medikamentöse (wie zum Beispiel eine Steroidmedikation) Kriterien bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien unberücksichtigt.

In Folge dessen lag dieser Studie ein sehr viel heterogeneres Patientengut zugrunde (insbesondere waren alle Altersgruppen > 18 Jahre, biopsierte und resezierte Patienten, Patienten in gutem aber auch sehr schlechtem Allgemeinzustand vertreten), was in Kombination mit der relativ kleinen Patientengruppe dazu geführt haben könnte, dass in Subgruppenanalysen nur noch schwerlich signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten. Jedoch ergab sich hieraus auch der Vorteil einer geringeren Verzerrung der Resultate durch systematische Fehler als Folge einer Vorselektion des Patientengutes.

4.1.3 Festlegung des Therapieerfolges in Anlehnung an die MacDonald-Kriterien

Der Therapieerfolg wurde ausschließlich anhand bildmorphologischer Kriterien festgelegt. Im Gegensatz zu den von MacDonald [90] und auch vor wenigen Jahren durch eine Arbeitsgruppe der RANO (*Response-Assessment in Neuro-Oncology*) geforderten Response-Kriterien für maligne Gliome [103] blieb für die Wertung einer Progression die Steroiddosis als auch eine Änderung der klinischen Symptomatik unberücksichtigt. Da Steroide jedoch Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke und damit auch die Kontrastmittelanreicherung in Glioblastomen haben, kann hierdurch der Tumor fälschlicherweise zu klein zur Darstellung kommen. Eine eigentliche Progression könnte somit (noch) nicht als Progression gewertet worden sein, was letztlich auch Einfluss auf das Rezidivdatum und die progressionsfreie Überlebenszeit hätte. Letztere würde hierdurch fälschlich verlängert. Das Kriterium der Verschlechterung der klinischen Symptomatik wurde teilweise indirekt erfüllt, da eine Verschlechterung des klinischen Zustandes häufig zu einer erneuten Bildgebung führte. Einschränkend müssen hier allerdings rein palliative Konstellationen ausgenommen werden, in denen dann keine erneute Bildgebung angefertigt wurde.

4.1.4 Definition Rezidiv und progressionsfreie Überlebenszeit

Das progressionsfreie Überleben ist abhängig vom zeitlichen Abstand der bildgebenden Untersuchungen. Je häufiger eine Bildgebung angefertigt wird, desto eher erkennt man auch ein Rezidiv bzw. einen erneuten Progress. Das heißt, wenn ein Patient monatlich zu kernspintographischen Kontrollen kommt, wird bei diesem der Progress eher diagnostiziert, als bei einem anderen Patienten, der nur halbjährliche Kontrollen wahrnimmt.

Aufgrund der unter 4.1.3 bereits diskutierten Tatsache, dass in der vorliegenden Studie zur Festlegung des Therapieerfolges insbesondere eine eventuelle Steroiddosis keine Berücksichtigung fand, könnte eine Progression und damit das Rezidiv erst falsch spät erfasst worden sein. Dies könnte zu einer falsch langen progressionsfreien Überlebenszeit geführt haben (s.o.).

Die Definition eines Rezidivs war in der vorliegenden Studie an eine zuvor dokumentierte Tumolvolumenreduktion gebunden. Um bei biopsierten Patienten das rezidivfreie Überleben

nicht künstlich zu erhöhen, entsprach das erste Rezidivdatum dem Datum der ersten Progression. So kann es jedoch passieren - eine gleiche Wachstumsgeschwindigkeit und gleich große Ausgangstumore vorausgesetzt -, dass ein biopsierter Patient ein früheres Rezidivdatum und somit kürzeres progressionsfreies Überleben zugewiesen bekommt als ein chirurgisch resezierter.

Ist ein Patient am Glioblastom verstorben, ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt ein Rezidivdatum verzeichnet wurde, so wurde das Todesdatum als Rezidivdatum übernommen. Für diese Patienten (insgesamt 14 der 87 Patienten (16%), alles biopsierte Patienten) entsprach die Überlebenszeit somit der progressionsfreien Überlebenszeit und lag bei 1,3 bis 11,3 Monaten. Hier muss man sich jedoch vor Augen führen, dass letztere falsch lang war.

4.1.5 Pseudoprogession

Darüber hinaus kann die fehlende Berücksichtigung der Möglichkeit einer Pseudoprogession zu falsch kurzen progressionsfreien Intervallen führen. Eine Pseudoprogession ist eine therapieassoziierte Kontrastmittelanreicherung, die mittels herkömmlicher MRT nur schwer von einem Rezidiv zu unterscheiden ist und im Verlauf meist spontan regredient ist. Ursache sind eine Strahlentherapie und möglicherweise auch eine Chemotherapie mit Temozolomid [104].

4.1.6 Gemischte Bildgebung (MRT, Computertomographie)

Hinsichtlich der Bildgebung lag zumeist eine Kernspintomographie zur Tumorummetrie vor (91 % der präoperativen Bildgebung und 86 % der postoperativen Bildgebung). In den übrigen Fällen wurde die Volumetrie anhand der Computertomographie-Datensätze durchgeführt, die im Vergleich zur MRT die schlechtere Ortsauflösung besitzt und deswegen nicht die Bildgebung der ersten Wahl darstellt [10], [18]. Zudem handelte es sich bei der postoperativen Bildgebung in 64 der 72 MRTs (89%) um eine sogenannte frühpostoperative MRT (innerhalb von 72 Stunden postoperativ), welche eventuelle residuale Tumoranteile am besten darstellen kann [25], [31], [32]. Somit machte die frühpostoperative MRT nur insgesamt 76% der postoperativen Bildgebung aus.

Diese uneinheitliche Bildgebung kann die Qualität der volumetrischen Parameter und somit die exakte Quantifizierung des Resektionsausmaßes beeinflussen. Dieses Problem war insbesondere zum Zeitpunkt der Datenaufnahme 2002-2005 im klinischen Alltag jedoch nicht ganz zu verhindern (höherer zeitlicher und personeller Aufwand sowie eingeschränkte Verfügbarkeit der MRT bei zugleich reduziertem Allgemeinzustand der hirnopierten Patienten in den ersten 3 postoperativen Tagen). Auch in anderen Studien bildet eine „gemischte Bildgebung“ die Basis für eine Tumorummetrie [71], [78], [86].

4.1.7 Symptombdauer

Die Symptombdauer bezog sich auf Symptome, die zur Initiierung einer Bildgebung geführt hatten, anhand derer die Verdachtsdiagnose eines Hirntumors gestellt wurde. Hierbei wurde zwar der Schweregrad der Symptome erfasst, jedoch nicht hinsichtlich der Art bzw. Qualität unterschieden. Das führte dazu, dass unspezifische Symptome (wie z.B. Cephalgien) die gleiche Wertigkeit hinsichtlich der Festlegung der Symptombdauer zugeordnet bekamen wie spezifische Symptome (z.B. Paresen, Sprachstörungen). Wenn nun der Hirntumor diese unspezifischen Symptome gar nicht erklärte oder aber sogar Zufallsdiagnose im Rahmen einer anderen Abklärung war, musste diese unspezifische Symptomatik bzw. die unabhängig vom Tumor vorliegende (z.B. Tinnitus bei einem im Sehzentrum lokalisiertem Gliom) als Tumorsymptom gewertet werden. Dies konnte sowohl zu einer falsch kurzen wie auch falsch langen Symptombdauer führen.

4.1.8 Molekulargenetische prognostische Faktoren

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss diverser biologischer und klinischer Merkmale von Glioblastompatienten auf die Prognose. Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass hier molekulargenetische Veränderungen wie die MGMT-Promotor-Methylierung nicht mit in die Analyse eingeflossen sind, die jedoch einen immensen Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose nehmen können [21], [62]. Die prognostische Bedeutung der MGMT-Promotor-Methylierung war jedoch Bestandteil einer anderen Arbeit.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit des vorliegenden Patientenkollektivs betrug 11,3 Monate, die berechneten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten lagen bei 46%, 13% und 11%.

Somit ist das Gesamtüberleben des von uns untersuchten Patientenkollektivs besser als das in der Literatur beschriebene. Die epidemiologischen Daten aus dem US-amerikanischen Krebsregister des SEER (*Survival, Epidemiology, and End Results Programm*) des nationalen Krebsinstitutes (*National Cancer Institute*) zeigen mediane Überlebenszeiten für neu diagnostizierte GBM von 9,7 Monaten für die Jahre 2005-2008 (insgesamt 7.259 erfasste GBM-Patienten) [34], die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit GBM werden mit 36%, 14% bzw. 8% angegeben [3]. Ursächlich für diesen Unterschied sind am ehesten die definierten Einschlusskriterien, hier ist insbesondere eine abgeschlossene Strahlentherapie anzubringen. Die Patienten, die schon sehr früh (noch vor durchgeführter Radiatio) versterben, sind per se nicht inkludiert, was die Überlebenszeiten verlängert. Zudem war das mediane Alter der vorliegenden Glioblastompatienten geringer im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten für das mediane Erkrankungsalter, was möglicherweise Einfluss auf die Überlebensdaten genommen hat.

Vergleicht man jedoch die hier berechneten Überlebenszeiten mit denen aus Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien, so kommt man durchaus zu übereinstimmenden Ergebnissen: So wurden z.B. von Barker et al. im Jahre 1996 Glioblastompatienten mit maximal möglicher chirurgischer Resektion (Biopsie in 13% der Patienten) und Strahlentherapie untersucht, das mediane Gesamtüberleben betrug 11,2 Monate, die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten lagen bei 48% und 16% [43].

Die Überlebenszeiten mancher Studien hingegen sind teilweise deutlich länger, was möglicherweise ebenfalls durch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bedingt sein kann. Lacroix et al. konnten 2001 für 416 Glioblastompatienten ein medianes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten sowie 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 64%, 29% sowie 17% nachweisen. Allerdings lag hier ein hochselektioniertes Patientengut vor: Alle Patienten erhielten eine chirurgische Resektion, biopsierte Patienten wurden per se ausgeschlossen, alle Patienten erhielten eine Radiotherapie [38].

Diese sich insbesondere in den letzten Jahren deutlich verbessernden Überlebenszeiten sind auch mittels epidemiologischer Daten wie zum Beispiel aus dem US-amerikanischen Krebsregister des SEER [34], [105] belegt und am ehesten durch einen Wechsel im Therapieregime erklärbar. Hier ist besonders die Einführung der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid in die Primärtherapie von neu diagnostizierten Glioblastomen aufzuführen sowie der Trend zur radikaleren Operation, insbesondere seit der Einführung der fluoreszenzgestützten Resektion mittels 5-ALA [33], [51], [35], [36], [59], [101], [105], [106].

Stupp konnte in der prospektiv randomisierten EORTC/NCIC-Studie von 2005 eine deutliche Verbesserung sowohl des medianen Überlebens als auch der 2- und 5-Jahres-Überlebensraten für Glioblastompatienten mit kombinierter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie nachweisen (jeweils für kombinierte Radiochemotherapie vs. alleinige Radiatio: medianes Überleben 14,6 vs. 12,1 Monate, 2-Jahresüberlebensrate 27% vs. 11%, 5 Jahresüberlebensrate 10% vs. 2%) [22], [33]. Das mediane Überleben in der 5-ALA-Studie lag für operable Glioblastompatienten mit Strahlentherapie bei 11,8-16,9 Monaten (in-komplette vs. komplette Resektion) [36].

Auch Daten aus klinischen Studien der darauf folgenden Jahre konnten den Effekt eines verbesserten Überlebens belegen. So wiesen Iliadis et al. 2012 in einer prospektiven Studie mit 65 GBM-Patienten, die alle eine Radiatio mit begleitender und anschließender adjuvanter Temozolomidtherapie erhielten, mediane Überlebenszeiten von 16,3 Monaten nach. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten lagen mit 74% und 32% deutlich über denen der vorliegenden Studie [100]. Eine Arbeitsgruppe um Sloty untersuchte 2013 den gemeinsamen Effekt der fluoreszenzgesteuerten Chirurgie und der kombinierten Radiochemotherapie und zeigte eine hierdurch deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens von Glioblastompatienten. Die me-

diane Überlebenszeit lag bei 20,1 Monaten für die fluoreszenzgestützt operierten und kombiniert radiochemotherapierten Patienten und bei 8,8 Monaten für die Patienten, die diese Therapien nicht erhielten [101].

4.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben des vorliegenden Patientenkollektivs lag bei 3,9 Monaten. Die 1- und 2-Jahresraten für progressionsfreies Überleben lagen bei 8% und 5%. Nach 3 Jahren war keiner der Patienten mehr rezidivfrei.

Stummer et al. berechneten in der 5-ALA-Studie mediane progressionsfreie Überlebenszeiten von 3,6-5,1 Monaten (je nachdem, ob ohne oder mit 5-ALA operiert worden ist) [35]. In einer Studie von Kreth zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben der Glioblastompatienten von 2,4-15 Monaten (je nach Therapieregime und vorliegender MGMT- Methylierung) [42]. Iliadis et al. untersuchten 2012 65 GBM-Patienten, die alle eine Radiotherapie mit begleitender Temozolomidtherapie erhielten und kamen zu medianen progressionsfreien Überlebenszeiten von 9,5 Monaten. Die 1- und 2-Jahresraten für progressionsfreies Überleben lagen mit 38% und 11% deutlich über den der vorliegenden Studie [100]. Andere Arbeiten unserer Gruppe zeigten progressionsfreie Überlebenszeiten von 3,2 Monaten für alte Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen [107]. bzw. 5,6 Monaten für Patienten, die sich einer resezierenden Operation, einer Radiotherapie und einer Chemotherapie unterzogen [102].

Im Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeiten der vorliegenden Studie mit denen der Literatur finden sich also Arbeiten, die ähnliche Zeiten für das mediane progressionsfreie Überleben identifizierten, es finden sich aber auch viele Studien die zu teilweise sehr viel längeren progressionsfreien Überlebenszeiten kamen. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studien problematisch, da nicht nur unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet wurden, sondern auch unterschiedliche Definitionen des Begriffes „Progress“ bzw. „Rezidiv“. Zudem werden progressionsfreie Überlebenszeiten für Subgruppen angegeben, was ebenfalls zu einer erschwerten Vergleichbarkeit führt.

4.2.3 Diskussion der prognostischen Faktoren

4.2.3.1 Alter

4.2.3.1.1 Altersverteilung

Die Glioblastompatienten unseres Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu-
meist 50 bis 75 Jahre alt (71% der Patienten) mit einem Maximum im siebten Lebensjahrzehnt
(36% der Patienten). Das mediane Erkrankungsalter betrug 60,56 Jahre (+/- 11,65 Jahre).

Das in der Literatur beschriebene mediane Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren [2], [3], wobei
ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr liegt [7]. Das hier vorliegende Pa-
tientenkollektiv ist somit etwas jünger, was möglicherweise dadurch bedingt ist, dass eine
Strahlentherapie ein definiertes Einschlusskriterium für diese Studie darstellte.

Die Strahlentherapie ist in der Primärtherapie von Glioblastomen als Standardbehandlung
etabliert [47] und besitzt im Vergleich zur alleinigen Operation auch prognostische Bedeutung
[48], [49]. Somit ist zu vermuten, dass Patienten, die man keiner Strahlentherapie zuführte,
schon sehr alt und in einem sehr schlechten Allgemeinzustand waren, so dass nicht jede The-
rapieoption genutzt wurde. Dies könnte das vorliegende geringere mediane Erkrankungsalter
erklären.

4.2.3.1.2 Prognostische Bedeutung des Alters

In der vorliegenden univariaten Analyse konnte hohes Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdi-
agnose als statistisch signifikanter Einflussfaktor für die überlebensbasierte Prognose von Pa-
tienten mit Glioblastomen identifiziert werden. Mit zunehmendem Alter nahm die Wahrschein-
lichkeit für ein langes Überleben ab. Die gewonnenen Ergebnisse bezüglich der prognosti-
schen Bedeutung des Lebensalters stehen somit im Einklang mit der gängigen Literatur der
letzten Jahre [24], [36], [34], [38], [42], [43], [63], [64], [65], [66], [67], [84], auch epidemiologi-
sche Daten konnten dies bestätigen [39].

Allerdings konnte für das Lebensalter bei Erstdiagnose in der vorliegenden multivariaten Ana-
lyse kein statistisch signifikanter unabhängiger Einfluss auf die Prognose nachgewiesen wer-
den.

Auch auf das progressionsfreie Überleben und damit den Zeitpunkt eines Rezidivs nahm das
Alter in unseren Analysen ebenfalls keinen signifikanten Einfluss. Daraus lässt sich möglich-
erweise folgern, dass Tumoren von alten Patienten nicht schneller wachsen als die von jungen
Patienten.

Also scheint es andere Faktoren geben, die Einfluss darauf nehmen, dass Alte kürzere Über-
lebenszeiten aufweisen. In der Literatur wurde das schlechtere Überleben von alten Patienten

mit Glioblastomen durch ein häufigeres Auftreten spezieller prognostisch ungünstiger histologischer Veränderungen bei Alten (wie z.B. Nekrose, Ausmaß der Gefäßproliferation, Abwesenheit von gut differenzierten neoplastischen Zellen) oder den höheren Anteil an sekundären Glioblastomen bei jungen Patienten erklärt [64], [108]. Auch gibt es Autoren, die eine schnellere maligne Progression bei alten Patienten vermuten [109]. Wiestler, Claus et al. konnten 2013 nachweisen, dass ältere Patienten mit malignen Gliomen weniger häufig prognostisch günstige Biomarker exprimierten [110]. Trotz einer altersunabhängigen stabilen Frequenz der MGMT Promotor Hypermethylierung weisen Tumore in dieser Altersgruppe weniger prognostisch günstige Biomarker auf, die bei jungen GBM Patienten etabliert wurden. Eine Arbeitsgruppe um Barker untersuchte in einer multivariaten Analyse den Zusammenhang zwischen Alter und Ansprechen auf eine Radiotherapie und zeigte hierbei auf, dass alte Patienten signifikant weniger gut auf eine postoperative Strahlentherapie ansprechen als junge Patienten [111].

Einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Allgemeinzustand erwies sich in unseren Analysen als statistisch nicht signifikant. Somit kann nicht gesagt werden, dass der schlechte Allgemeinzustand bzw. eine Multimorbidität von alten Patienten die „schlechtere“ Therapie bedingte.

Die vorliegenden Analysen ergaben zudem, dass das Lebensalter in starker Korrelation zu anderen prognostischen Faktoren stand. Es konnte gezeigt werden, dass junge Patienten durch einen statistisch signifikant größeren Anteil an Vollremissionen sowie adjuvanten Therapien (Chemotherapie, Reoperation) gekennzeichnet waren als alte. Somit kann gesagt werden, dass alte Patienten schlechter therapiert wurden bzw. werden konnten als junge, obwohl eben diese Therapien (radikale Operation, Chemotherapie und auch Reoperation) prognostisch von Bedeutung sind [107].

Den Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und einem weniger aggressiven Therapieregime konnten auch Kreth et al. 2013 feststellen, die bemerkten, dass ältere Patienten (> 60 Jahre) signifikant seltener die gegenwärtige Standardtherapie (Radiatio mit begleitender und dann intermittierender Temozolomidtherapie) bekamen als junge Patienten [42]. Auch eine Arbeitsgruppe um Stummer kam 2006 zu der Erkenntnis, dass alte Patienten weniger oft reoperiert werden als junge [35].

Gorlia et al. untersuchten insgesamt 573 GBM-Patienten der EORTC/NCIC Studie („Stupp-Studie“) aus dem Jahre 2005 und konnten erneut die prognostische Bedeutung des Lebensalters aufzeigen. Interessanterweise verlor der Faktor „Alter“ in einer multivariaten Analyse einer Subpopulation von 103 Patienten, die „gut“ therapiert wurden (alle Patienten dieser Subpopulation erhielten eine chirurgische Resektion plus kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid) und deren MGMT Status bekannt war und in die Analyse mit inkludiert wurde, den Nachweis des geforderten Signifikanzniveaus. „Alter“ war bei diesen gut therapierten Patienten nicht mehr so relevant für die Prognose [24].

Epidemiologische Daten aus dem US-amerikanischen Krebsregister des SEER zeigten im Vergleich der Überlebensdaten aus den Jahren 2000-2003 zu denen aus den Jahren 2005-2008 ein verbessertes Gesamtüberleben, Johnson et al. postulierten als mögliche Erklärung den Wechsel des Therapieregimes mit Einführung einer Chemotherapie mit Temozolomid in die Primärtherapie. Diese Verbesserung konnte jedoch nicht für die Altersgruppe der sehr alten Patienten (> 80 Jahre) nachgewiesen werden [34], was möglicherweise bedeutet, dass diese die Standardtherapie nicht in dem Maße erhalten, wie die jüngeren.

Zusammenfassend sollten Therapieentscheidungen bei alten Patienten nicht vom Lebensalter alleine abhängig gemacht werden, denn dieses ist eventuell gar nicht der alleinige entscheidende Faktor für die Prognose. Vielmehr können möglicherweise andere Faktoren, insbesondere Therapien wie radikale Operation, Chemotherapie und auch Reoperationen, deren Durchführung jedoch stark vom Patientenalter beeinflusst wird, die überlebensbasierte Prognose entscheidend beeinflussen.

4.2.3.2 Geschlecht

Es ist gut bekannt, dass mehr Männer als Frauen am Glioblastom erkranken, das Verhältnis von Männern zu Frauen reicht von 1,2:1 bis 2,1:1 [7], [38], [86], [112]. Im vorliegenden Patientenkollektiv war ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,9:1 zu finden.

In den univariaten Analysen zeigte sich zwar eine etwas bessere mediane Überlebenszeit männlicher Patienten im Vergleich zu den weiblichen, der gefundene Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Dem biologischen Merkmal des Geschlechts kann somit keine signifikante prädiktive Bedeutung für die Überlebenszeit zuerkannt werden, was mit der gängigen Literatur der letzten Jahre übereinstimmt [38], [43], [44], [66], [86], [101], [112].

Die Bedeutung des biologischen Faktors „Geschlecht“ muss somit anhand der vorliegenden Daten als weit nachgeordnet bis irrelevant eingestuft werden.

4.2.3.3 Symptombdauer

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag die mediane Symptombdauer vor Diagnosestellung bei 32,5 Tagen (1,1 Monaten) bei jedoch ausgeprägter Spannweite der Werte (range 8 Tage – 19,5 Monate). Eine statistisch signifikante Bedeutung der Symptombdauer für das Überleben und das progressionsfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Die prognostische Bedeutung des Faktors „Symptombdauer“ muss anhand der vorliegenden Daten somit als untergeordnet angesehen werden. Diese Ergebnisse konnten auch andere Studien darlegen [66], [68].

4.2.3.4 Allgemeinzustand

Neben einem geringeren Lebensalter zählt ein guter Allgemeinzustand von Patienten mit malignen Gliomen zu den am häufigsten erwähnten und anerkannten Prädiktoren für verbessertes Überleben [22], [31], [36], [38], [40], [42], [43], [66], [71], [78], [79], [86]. Auch epidemiologische Daten konnten dies belegen [39].

Die meisten Studien untersuchen lediglich entweder den prä- oder den postoperativen Karnofsky-Index als möglichen prognostischen Faktor [22], [31], [36], [38], [44], [42], [43], [66], [71], [40], [78], [79]. Vereinzelt war jedoch nicht sicher auszumachen, ob es sich um einen prä- oder postoperativ erhobenen Score handelte [31], [36], [39]. In der vorliegenden Studie wurde bewusst differenziert analysiert, um die prognostische Relevanz des präoperativen wie auch des postoperativen Allgemeinzustandes getrennt voneinander zu untersuchen.

4.2.3.4.1 Präoperativer Allgemeinzustand

Die hier untersuchten Patienten zeigten präoperativ einen Karnofsky-Index von 10-90%. Der mediane präoperative Karnofsky-Index betrug 70% (+/- 13,81%), wie er auch in anderen Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien gefunden wurde [86].

Der präoperative Allgemeinzustand gemessen am Karnofsky-Index nahm in unseren Untersuchungen weder einen statistisch signifikanten Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose der Patienten noch auf das progressionsfreie Überleben. Die prognostische Bedeutung des präoperativen Allgemeinzustandes ist somit anhand der vorliegenden Analysen als untergeordnet einzuordnen.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Resultaten, zu denen andere Autoren kamen [38], [42], [66], [71]. So veröffentlichten Lacroix et al. 2001 die Ergebnisse einer Studie an 416 Patienten mit Glioblastomen, in der ein sehr guter präoperativer Allgemeinzustand (KPS \geq 90%) als statistisch signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor für verlängertes Überleben identifiziert werden konnte. Allerdings ist im Hinblick auf diese Studie kritisch anzumerken, dass auffällig vielen Patienten (14%) ein maximal möglicher Karnofsky-Index von 100% zugewiesen wurde. Dieser ist jedoch definiert als ein Zustand normaler Aktivität mit Arbeitsfähigkeit, in dem keine spezielle Pflege nötig ist. Die Patienten haben definitionsgemäß keinerlei Beschwerden, es besteht keine klinische Evidenz der Erkrankung [1], [69]. Hier muss man kritisch hinterfragen, ob bei der Vergabe dieser sehr guten Karnofsky-Indices nicht ein systematisches methodisches Problem vorherrscht. Auch Devaux et al. identifizierten 1993 in einer univariaten Analyse bei Glioblastompatienten einen hohen präoperativen Karnofsky-Index als statistisch signifikanten Faktor für die überlebensbasierte Prognose. In der sich anschließenden multivariaten Analyse wurde jedoch nicht mehr getrennt nach WHO-Grad III und IV untersucht und ein schlechter präoperativer Karnofsky-Index von \leq 70% als unabhängiger negativer prädiktiver Faktor für die Gesamtgruppe der malignen Gliomen bestätigt. Zudem wurde auch hier

insgesamt 10 Patienten ein präoperativer Karnofsky-Index von 100% zugewiesen [66]. Eine Arbeitsgruppe um Kowalczyk untersuchte Patienten mit malignen Gliomen und konnte ebenfalls feststellen, dass ein hoher präoperativer Karnofsky-Index die Prognose verbessert. Jedoch handelte es sich in dieser Arbeit um eine sehr kleine inhomogene Patientengruppe (52 Glioblastompatienten, 23 Patienten mit anaplastischen Astrozytomen) [71].

4.2.3.4.2 Postoperativer Allgemeinzustand

Die Patienten des vorliegenden Glioblastomkollektivs zeigten postoperativ einen Karnofsky-Index von 10-90%. Der mediane postoperative Karnofsky-Index betrug 70% (+/- 10,81%), wie er auch in anderen Studien mit ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien gefunden werden kann [86].

Im Vergleich zu unserer Patientengruppe wies eine von Barker et al. untersuchte einen auffällig guten medianen postoperativen Karnofsky-Index von 90% auf. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass auch hier in 24% ein postoperativer Karnofsky-Index von 100% vergeben wurden [43] und man sich die Frage stellen muss, wie 24 % der untersuchten Glioblastompatienten nach einer Hirnoperation (mit lediglich 13% Biopsie-Anteil) postoperativ sofort wieder arbeitsfähig sein können.

In den vorliegenden univariaten Analysen wurde ein guter postoperativer Allgemeinzustand (gemessen am Karnofsky-Index $\geq 80\%$) als positiver prognostischer Faktor identifiziert. Patienten mit einem Karnofsky-Index $\geq 80\%$ wiesen statistisch signifikant längere mediane Überlebenszeiten und bessere Überlebensraten auf als Patienten mit einem Karnofsky-Index $\leq 70\%$. Dieses Ergebnis stimmt mit zahlreichen Studien der letzten Jahre überein [40], [78].

Mittels der multivariaten Analyse wurde der Einfluss des postoperativen Karnofsky-Index nicht weitergehend untersucht, so dass abschließend nicht gesagt werden kann, ob auch eine - unabhängig von anderen Einflussfaktoren vorhandene - statistisch signifikante prognostische Relevanz vorlag.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Allgemeinzustand und dem Lebensalter konnte nicht nachgewiesen werden (siehe auch unten). Jedoch war auffällig, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem postoperativen Allgemeinzustand mit diversen anderen prognostischen Faktoren nachgewiesen werden konnte. So wiesen Patienten in einem schlechteren postoperativen Allgemeinzustand (KPS $\leq 70\%$) ungünstigere Ausgangsbedingungen auf (größere Tumoren, schlechtere Resektionsergebnisse) und wurden, vielleicht sogar wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes, zusätzlich noch weniger aggressiv therapiert (Reoperation, Chemotherapie) im Vergleich zu Patienten in einem besseren Allgemeinzustand (KPS $\geq 80\%$). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der postoperative Allgemeinzustand einen immensen Einfluss auf das postoperative Therapieregime (adjuvante Chemotherapie, Reoperation) auszuüben vermag. Diese Tatsache postulierten auch schon

Weller et al. 2012, die den Karnofsky-Score neben dem Alter als einen der beiden entscheidenden Biomarker präsentierten, die einen Einfluss auf Therapieentscheidungen (z.B. hinsichtlich der Therapieintensität) haben [63].

Insofern scheint es z.B. auch wichtig zu sein, dass ein operatives Verfahren mit dem Ziel einer maximal möglichen Tumormassenreduktion nicht zu Lasten des Allgemeinzustandes durchgeführt wird (siehe auch 4.2.3.4.4).

4.2.3.4.3 Allgemeinzustand – Alter des Patienten

Gemäß unserer Daten konnte weder für den präoperativen noch den postoperativen Allgemeinzustand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Patientenalter nachgewiesen werden. Der postoperative Allgemeinzustand gemessen am Karnofsky-Index verhielt sich demnach scheinbar als ein prognostischer Faktor, der einen vom Merkmal „Lebensalter“ eigenständigen Einfluss auf die Überlebenszeit auszuüben vermag (s.o.).

4.2.3.4.4 Vergleich prä- und postoperativer Allgemeinzustand

Obwohl die medianen prä- und postoperativen Werte des Karnofsky-Index sowie deren Streuung in unserem Patientenkollektiv zwar auf dem gleichen Niveau lagen, ist es durch die operative Intervention bei 46% der Patienten zu einer Änderung des Ausgangswertes gekommen. Bei Tumorresektionen kam es häufiger zu einer Verbesserung des Karnofsky-Index und es bestand eine hohe Variabilität der postoperativen Werte (Verbesserung sowie Verschlechterung um bis zu 50%-Punkte). Hingegen fielen die Veränderungen des Karnofsky-Index bei biopsierten Patienten häufiger ungünstig im Sinne von Verschlechterungen aus. Allerdings nahmen diese Veränderungen auch nur ein sehr geringeres Ausmaß an (maximale Änderung um 10%-Punkte).

Der präoperative Allgemeinzustand konnte in dieser Studie nicht als statistisch signifikanter prognostischer Faktor identifiziert werden. Der postoperative Allgemeinzustand hingegen nahm in der univariaten Analyse einen bedeutenden Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose. Der geringere bis fehlende Einfluss des präoperativen Allgemeinzustandes – im Vergleich zum postoperativen - könnte dadurch erklärt werden, dass ersterer durch die operative Intervention noch stark modifizierbar ist. Dies gilt insbesondere für den Fall einer chirurgischen Tumorresektion. Somit handelt es sich bei dem postoperativen Allgemeinzustand um den stabileren Zustand, der durch die Operation und das Resektionsergebnis bestimmt wird und Einfluss auf die weitere Therapieplanung nehmen kann.

Die Analyse der Resultate führt zu dem Schluss, dass insbesondere dem postoperativen Allgemeinzustand eine sehr wichtige Bedeutung im Hinblick auf die Lebenserwartung zukommt. Entgegen der bislang in diversen Studien geübten Praxis sollte somit immer eine differenzierte Evaluation des Karnofsky-Index sowohl vor als auch nach der operativen Intervention erfolgen.

4.2.3.5 Tumorlokalisation

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren insgesamt 66% der Glioblastome frontal oder temporal lokalisiert, was die typische Lokalisation darstellt [7]. Wie auch in der Studie von Gorlia et al. konnte eine geringe Mehrheit der rechtshemisphärisch lokalisierten Glioblastome gefunden werden und die bihemisphärischen Glioblastome waren äußerst selten [24].

Die Überlebenszeiten für rechts- und linkshemisphärische Tumorlokalisation unterschieden sich nicht signifikant, zu diesem Ergebnis kamen sowohl Barker et al. im Jahre 1996 [43] als auch Gorlia et al., die 2008 die Daten der EORTC/NCIC 26981-22981-Studie („Stupp-Studie“) hinsichtlich weiterer prognostischer Faktoren analysierten [24].

Eine „unihemisphärische Tumorlokalisation“ konnte (im Vergleich zu einer bihemisphärischen Lokalisation) in der vorliegenden univariaten Analyse als ein statistisch signifikanter Faktor für die überlebensbasierte Prognose identifiziert werden, zu diesem Ergebnis kamen auch Helseth et al. 2010 [84]. In der sich anschließenden multivariaten Analyse wurde dieses Merkmal jedoch nicht weiter untersucht, so dass abschließend nicht gesagt werden kann, ob eine „einseitige Tumorlokalisation“ auch einen von anderen prognostischen Faktoren unabhängigen statistisch signifikanten prognostischen Faktor darstellt.

Hinsichtlich der Tumorlokalisation in den Hirnarealen konnten zwar abnehmende mediane Überlebenszeiten in der Reihenfolge temporale, parietale, frontale und andere (okzipital, Balken, Stammganglien) Lokalisation gefunden werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch nicht auszumachen. Dieses Ergebnis passt zu den Resultaten, die andere Autoren aus Studien mit Glioblastompatienten veröffentlichten [24], [43], [44].

Zusammenfassend scheint eine unihemisphärische Tumorlokalisation im Vergleich zur bihemisphärischen einen statistisch signifikanten Faktor für die überlebensbasierte Prognose darzustellen (univariate Analyse), wohingegen die Tumorlokalisation in den Hirnarealen sowie die Seitenlokalisation selber nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen.

4.2.3.6 Präoperatives Tumolvolumen

Das mediane präoperative Tumolvolumen im vorliegenden Patientenkollektiv betrug 38,05 ml (Standardabweichung +/- 49,73, range 1,785 - 227,25 ml). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lacroix et al. 2001 und Stummer 2008 (medianes präoperatives Tumolvolumen 35 ml bzw. 30-36 ml) [36], [38].

In den Analysen, in denen das Patientenkollektiv anhand des medianen präoperativen Tumolvolumens (38,05 ml) dichotomisiert wurde, konnte weder in den univariaten noch den multivariaten Tests eine statistisch signifikante prognostische Relevanz nachgewiesen werden. Dies

passt zu den Ergebnissen diverser Autoren, die ähnliche Einteilungen vornahmen [73], [36], [38].

Bei differenzierter Betrachtung des präoperativen Tumorumfanges und Unterteilung des Kollektivs in 3 Subgruppen (<20 ml, 20-60 ml, > 60 ml) konnte ein großes präoperatives Tumorumfang in der vorliegenden univariaten Analyse jedoch durchaus als statistisch signifikanter negativer prädiktiver Faktor identifiziert werden. Insbesondere sobald das präoperative Tumorumfang einen Wert von mehr als 60 ml annahm, konnte eine deutliche Verschlechterung der medianen Überlebenszeit detektiert werden. Mittels multivariater Analyse allerdings wurde dieser Effekt nicht weiter untersucht, so dass zunehmendes präoperatives Tumorumfang abschließend nicht als statistisch signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden kann.

Möglicherweise korreliert das präoperative Tumorumfang stark mit anderen prognostischen Parametern. So konnte z.B. für Patienten mit einem kleinen präoperativen Tumorumfang nachgewiesen werden, dass diese sich (im Vergleich zu Patienten mit größeren Tumorumfängen) postoperativ signifikant häufiger in einem guten Allgemeinzustand befanden, welcher wiederum bedeutenden Einfluss auf eventuelle adjuvante Therapien nehmen kann.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die frontal lokalisierten Glioblastome im Vergleich zu den anders lokalisierten auffällig groß werden konnten. Dies lässt vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Tumorumfang (also dem präoperativen Tumorumfang) sowie der Tumorumfanglokalisation in den Hirnarealen besteht, auch wenn dieser in der vorliegenden Auswertung nicht mittels statistischer Tests verifiziert wurde. Die Symptomatik, die einen Patienten zum Arzt führt, wird nicht nur von der Größe des Tumors bestimmt, sondern natürlich auch von der jeweiligen Tumorumfanglokalisation im Bereich der verschiedenen funktionellen Areale und vitalen Strukturen, deren Affektion unterschiedlich deutliche Symptomatik bedingt. Frontal lokalisierte Glioblastome führen typischerweise zu geringen, unspezifischen und möglicherweise auch erst später auftretenden Symptomen wie Wesensveränderungen, Psychosyndrom oder psychomotorischen Anfällen. Parietale und zentrale Tumoren hingegen waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zum Teil noch recht klein, führten aber möglicherweise durch ihre Nähe zu wichtigen funktionellen Strukturen frühzeitig zu spezifischen, vom Patienten ernstgenommenen Symptomen (Lähmungen, Sensibilitätsausfälle, Grand-Mal-Epilepsie etc.).

Zusammenfassend muss anhand der vorliegenden Ergebnisse der Faktor „präoperatives Tumorumfang“ hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz als untergeordnet gewertet werden. Da es jedoch in der univariaten Analyse Hinweise darauf gibt, dass bei differenzierterer Betrachtung das präoperative Tumorumfang doch einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose zu haben vermag, sollten weitere Studien, die das präoperative Tumorumfang differenzierter betrachten, und v.a. die relativ großen Volumina (beispielsweise von > 60 ml) von den kleineren abgrenzen, folgen.

4.2.3.7 Operationsverfahren und Operationsradikalität

4.2.3.7.1 Operationsverfahren

Im Gegensatz zu vielen Studien [35], [36], [38], [79], [102], [101] wurden biopsierte Patienten in der vorliegenden Studie bewusst nicht ausgeschlossen. Im untersuchten Glioblastomkollektiv unterzogen sich 75 % der Patienten einer chirurgischen Tumorresektion, 25% erhielten eine stereotaktische Biopsie. Damit ist das Verhältnis der chirurgischen Tumorresektionen zu den Biopsien vergleichbar zu dem in der EORTC/NCIC-Studie von 2005 (chirurgische Resektion in 84%, Biopsie in 16%) [33], und liegt auch in etwa auf dem gleichen Niveau wie die Ergebnisse aus epidemiologischen Daten (chirurgische Resektion in 80%, Biopsie in 20%) [39].

Die Kriterien, mit denen die Radikalität der Operation bewertet wird, sind in der Literatur nicht einheitlich (siehe Einleitung). In manchen Studien wird das postoperative Tumolvolumen (als absoluter Wert), in anderen der Einfluss des Resektionsausmaßes (als relativer, vom Ausgangsvolumen des Tumors abhängiger Wert) untersucht. Unsere Studie ging weiter und analysierte beide Faktoren. Es wurde die prognostische Bedeutung sowohl des postoperativen Tumolvolumens als auch die des (volumetrisch bestimmten) Resektionsausmaßes untersucht.

4.2.3.7.2 Postoperatives Tumolvolumen

Die Glioblastome des vorliegenden Patientenkollektives konnten in knapp 2/3 der Fälle (65%) vollständig reseziert werden oder zeigten ein nur sehr geringes postoperatives Tumolvolumen von weniger als 10 ml. Das mediane postoperative Tumolvolumen lag bei 2,9 ml und befand sich damit auf einem Niveau mit dem medianen postoperativen Tumolvolumen der Arbeit von Sanai et al. (medianes postoperatives Tumolvolumen von 2,3 cm³) [79]. Das von Lacroix et al. bestimmte mediane postoperative Tumolvolumen war mit 0,68 cm³ geringer, was am ehesten dadurch erklärbar ist, dass Lacroix die biopsierten Patienten ausschloss [38].

In der vorliegenden univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass ein kleines postoperatives Tumolvolumen (< 2,9 ml) statistisch signifikant mit einer verbesserten überlebensbasierten Prognose assoziiert ist und somit im vorliegenden Patientenkollektiv als positiver prädiktiver Faktor zu werten ist. Dies passt zu den Ergebnissen aus anderen Studien [36], [74], [68], [78].

Zudem konnten wir zeigen, dass mit abnehmendem postoperativen Tumolvolumen die überlebensbasierte Prognose besser wurde (die Analyse mit Einteilung des postoperativen Tumolvolumens in die 3 Gruppen „<2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. > „17 ml“ zeigte hochsignifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten).

4.2.3.7.3 Resektionsausmaß

Das mediane Resektionsausmaß des vorliegenden Kollektivs betrug 94,49% und befand sich damit auf einem Niveau mit dem Resektionsausmaß der Studie von Sanai et al. (medianes Resektionsausmaß von 96%) [79]. Das von Lacroix et al. bestimmte mittlere Resektionsausmaß lag mit 89% etwas unter unserem Ergebnis, obwohl biopsierte Patienten ausgeschlossen wurden [38].

Die hier durchgeführte univariate Analyse ergab, dass ein hohes Resektionsausmaß von >94,49% statistisch signifikant mit einer verlängerten Überlebenszeit einherging. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien [43], [38], [42], [44], [79].

Unsere Analyse mit Einteilung des Resektionsausmaßes in die 3 Gruppen „Vollremission“ vs. „Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“ zeigte hochsignifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten. Wir konnten somit zeigen, dass je extensiver das Resektionsausmaß war, sich die überlebensbasierte Prognose umso besser darstellte.

4.2.3.7.4 Bewertung der Operationsradikalität - Vergleich postoperatives Tumolvolumen und Resektionsausmaß

Sowohl ein geringes postoperatives Tumolvolumen als auch ein möglichst großes Resektionsausmaß konnten in den vorliegenden univariaten Analysen als prädiktive Faktoren für verlängertes Überleben nach Diagnosestellung identifiziert werden. Die univariaten Analysen konnten ebenfalls zeigen, dass mit zunehmender Radikalität der Operation auch die überlebensbasierte Prognose zunehmend besser wurde.

In unserer sich anschließenden multivariaten Analyse konnte ein Resektionsausmaß von mindestens 50% als statistisch unabhängiger prognostischer Faktor für verlängertes Überleben identifiziert werden, das postoperative Tumolvolumen (als absoluter Wert) wurde mittels multivariater Analyse nicht weiter untersucht. Eine Halbierung der ursprünglichen Tumormasse konnte somit noch zu einem signifikanten Überlebensvorteil führen, und zwar unabhängig vom Lebensalter, dem präoperativen Allgemeinzustand, dem präoperativen Tumolvolumen, der Seitenlokalisation und einer eventuellen Chemotherapie mit Temozolomid.

Auch Sanai et al. konnten einen Grenzwert für das Resektionsausmaß identifizieren, an dem sich noch ein überlebensbasierter Vorteil zeigte, dieser lag mit 78% jedoch deutlich höher als der bei uns gefundene [79]. Allerdings waren die Patientenkollektive nicht kongruent, denn Sanai et al. definierten eine chirurgische Resektion, Radiotherapie und eine Chemotherapie mit Temozolomid als Einschlusskriterium

Die Tatsache, dass in der multivariaten Analyse - mit Ausnahme für die Chemotherapie mit Temozolomid - für keinen weiteren der getesteten Faktoren eine statistisch signifikante, unabhängige Bedeutung gefunden werden konnte, stellt die prognostische Bedeutung der Operationsradikalität bei Glioblastompatienten deutlich heraus.

4.2.3.7.5 Nutzen einer inkompletten Resektion

In den letzten Jahren kamen einige Glioblastomstudien zu dem Schluss, dass lediglich eine (nahezu) vollständige Resektion des Tumors zu einem signifikanten Überlebensvorteil führte [36], [42], [68], wohingegen andere den Vorteil einer inkompletten Resektion durchaus belegen konnten [79]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse blieb der Nutzen einer inkompletten Resektion zum aktuellen Zeitpunkt unklar.

Unsere Daten dokumentieren, dass sich bereits eine partielle Resektion im Sinne einer Tumolvolumenreduktion von mindestens 50% signifikant positiv auf das postoperative Überleben auswirkt (multivariate Analyse).

Gemäß der vorliegenden Studie bewirkte auch eine absolute Tumolvolumenreduktion auf maximal 2,9 ml den prognostischen Effekt, der allerdings nur mittels univariater Analyse nachgewiesen wurde.

Die Frage stellt sich nun insbesondere nach dem Zusammenhang von Resektionsausmaß und postoperativem Resttumorvolumen. Haben die Patienten mit hohem Resektionsausmaß auch ein statistisch signifikant geringeres Tumorrestvolumen postoperativ? Hat möglicherweise auch das absolute postoperative Tumolvolumen einen unabhängigen Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose? Und was ist wichtiger, eine absolute Tumormassenresektion auf ein möglichst geringes residuales Tumolvolumen (absolutes Volumen) oder der relative Resektionserfolg (prozentuales Resektionsausmaß) unabhängig von der eigentlichen Größe des Resttumors (aber abhängig von der Größe des ursprünglichen Tumors)? Ist der Platz, der geschaffen wird, möglicherweise wichtig im Hinblick auf das Ansprechen auf weitere Therapien? Dies ist anhand der vorliegenden Analysen nicht abschließend zu klären und sollte weiter untersucht werden.

Die Operationsradikalität hängt von diversen Faktoren ab. So nehmen z.B. auch Tumorgröße und Tumorlokalisierung Einfluss auf das maximal mögliche Resektionsausmaß und bestimmen über das verbleibende Resttumorvolumen. Darüber hinaus sind auch der Allgemeinzustand des Patienten sowie sein neurologischer Status und natürlich die Erfahrung des Operateurs sowie die Qualität der verfügbaren Bildgebung entscheidend.

In dieser Studie befanden sich radikaler operierte Patienten postoperativ signifikant häufiger in einem besseren Allgemeinzustand (diesen Zusammenhang fanden auch schon Keles et al. 1999 [78]) und bekamen häufiger eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid als weniger

radikal operierte. Zudem waren Patienten, die eine Vollremission hatten, jünger als Patienten ohne Vollremission. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Tumolvolumen und dem Lebensalter ergab sich nicht. Die Korrelation von jungem Lebensalter und „besserer“ Therapie wurde bereits im Kapitel „Alter“ diskutiert.

Wichtig zu sein scheint, soviel Tumor wegzunehmen, wie die anatomisch-funktionelle Lage es erlaubt. Verschiedene Methoden können hierbei helfen, die chirurgische Tumorsektion zu verbessern (fluoreszenzgestützte Operation, intraoperative MRT, intraoperative Sonographie, multimodale Navigation) bei größtmöglicher Schonung funktionell wichtiger Areale bzw. Erhaltung neurologischer Funktion.

4.2.3.7.6 Einfluss der Operationsradikalität auf das progressionsfreie Überleben

Weder das postoperative Tumolvolumen noch das Resektionsausmaß nahmen sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Tests einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und somit den Zeitpunkt des Auftretens Rezidives. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren, die für das Resektionsausmaß einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben von Glioblastompatienten nachweisen konnten [102], [107] und ist am ehesten durch methodische Probleme der Definition des progressionsfreien Überlebens (s.o.) sowie der vorliegenden relativ kleinen und heterogenen Patientengruppe zu erklären.

4.2.3.8 Reoperation

Im vorliegenden Glioblastomkollektiv wurde gut ein Viertel der Patienten mindestens ein weiteres Mal operiert. Das entspricht ungefähr dem Anteil von Reoperationen, wie er in anderen Studien an Glioblastompatienten mit konsekutivem Patienteneinschluss gefunden wird [86].

Die Reoperation konnte in unseren Analysen als statistisch signifikanter Faktor für eine verbesserte überlebensbasierte Prognose identifiziert werden (univariate Analyse). Dies konnten auch andere Studien der letzten Jahre nachweisen [84], [86], [87]. In der multivariaten Analyse wurde die prognostische Bedeutung der Reoperation nicht weiter untersucht, so dass kein statistisch signifikanter und unabhängiger Einfluss auf die Prognose nachgewiesen werden konnte.

Der Faktor Reoperation zeigte eine hohe Assoziation zu anderen prognostischen Faktoren. So waren reoperierte Patienten signifikant jünger (<60 Jahre), befanden sich häufiger in einem besseren postoperativen Allgemeinzustand (KPS 80 – 90 %) und erhielten auch sehr viel häufiger eine Chemotherapie mit Temozolomid als Patienten mit nur einer Operation.

Offen bleibt, ob die Reoperation selber einen Einfluss auf das Überleben nahm oder es vielmehr so war, dass nur ein Patient, der länger überlebt, eine Chance auf eine zweite oder sogar dritte Operation erhielt.

4.2.3.9 Chemotherapie mit Temozolomid

4.2.3.9.1 Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid – heterogene Patientengruppe

Zum Zeitpunkt der Datenaufnahme (01.09.2002 - 31.09.2005) war ein Umbruch in der Standardtherapie von Glioblastompatienten zu verzeichnen. So erhielt die überwiegende Anzahl der Patienten, die initial eingeschlossen wurden, entsprechend der damaligen Standardtherapie eine Chemotherapie mit Temozolomid erst nach abgeschlossener Strahlentherapie. Manche von diesen Patienten - insbesondere bei vorhandenem Tumorrest – bekamen sie direkt im Anschluss an die Radiatio, manche jedoch auch erst nach dem Auftreten eines Rezidivs oder einer Rezidivoperation. In Folge der Veröffentlichung der EORTC/NCIC-Studie („Stupp-Studie“) im Frühjahr 2005 kam es zu einem Wechsel im Therapieregime, so dass nach Veröffentlichung der ersten Daten die zuletzt eingeschlossenen Patienten (n=6) die Chemotherapie mit Temozolomid schon begleitend zur Strahlentherapie erhielten. Dies hatte zur Folge, dass die Gruppe der chemotherapierten Patienten eine sehr heterogene darstellte.

Sowohl in der univariaten auch der multivariaten Analyse war das Merkmal „Chemotherapie mit Temozolomid“ mit einem signifikant längeren Überleben vergesellschaftet und konnte somit in der vorliegenden Arbeit als einer der zwei statistisch signifikanten und unabhängigen positiven prognostischen Faktoren identifiziert werden. Die errechneten medianen Überlebenszeiten für die Patienten mit Temozolomid im Vergleich zu denen ohne Temozolomid passen zu den Erkenntnissen der letzten Jahre.

Stupp et al. konnten in der EORTC-NCIC-Studie aus dem Jahre 2005 - und somit erstmals in einer prospektiv randomisierten Studie - einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil einer Chemotherapie mit Temozolomid in Kombination zur Strahlentherapie (im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie) in der Primärtherapie von Glioblastompatienten nachweisen [33]. Die hier erzielten Überlebenszeiten für die chemotherapierte Gruppe (medianes Überleben 14,6 Monate, 1- und 2-Jahresüberlebensrate 61,1 bzw. 26,5%) waren etwas schlechter als unsere Ergebnisse. Die Überlebenszeiten der Patienten, die lediglich eine Strahlentherapie erhielten (medianes Überleben 12,1 Monate, 1- und 2-Jahresüberlebensrate 50,6 bzw. 10,4 %) waren deutlich besser im Vergleich zu unseren Daten. Ursache ist am ehesten im Design der prospektiv randomisierten Stupp-Studie und in den nicht kongruenten Ein- und Ausschlusskriterien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit zu sehen. Die Stupp-Studie schloss – im Gegensatz zu dieser Analyse - nur Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren und mit einem WHO Performance Scale von mindestens 2 (Karnofsky-Index von mindestens 50%) ein. Darüber hinaus mussten gewisse laborchemische und medikamentöse

Voraussetzungen erfüllt sein. In unserer Studie waren immerhin 19,5 % der inkludierten Patienten älter als 70 Jahre und 7% wiesen einen Karnofsky-Index von weniger als 50% auf, die in der EORTC-NCIC-Studie nicht inkludiert worden wären. Diese Patienten, die per se schon eine schlechtere Prognose hatten, werden vermutlich eher in unsere Gruppe der nicht chemotherapierten Patienten gefallen sein. Umgekehrt wird die Gruppe der Temozolomidpatienten in unserer Arbeit verhältnismäßig mehr junge Patienten in einem besseren Allgemeinzustand enthalten haben, da die Temozolomidtherapie zur damaligen Zeit noch nicht als Standard in der Primärtherapie bei Glioblastompatienten galt. Unterstützt wird diese These durch die hier nachgewiesene statistisch signifikante Korrelation einer durchgeführten Temozolomidtherapie mit jüngerem Alter und einem besseren Allgemeinzustand.

Auch eine weitere prospektiv randomisierte Phase II Studie konnte den Effekt von Temozolomid in Kombination zur Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie in der Primärtherapie bei Glioblastompatienten nachweisen [113]. Im Vergleich zur EORTC/NCIC-Studie wurde Temozolomid hier während der Strahlentherapie jedoch in intensivierter Dosis gegeben. Athanassiou et al. zeigten im Jahre 2005, dass Patienten die eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid mit anschließender intermittierender Temozolomidgabe erhielten, im Vergleich zu Patienten, die lediglich bestrahlt wurden, statistisch signifikant länger lebten (medianes Überleben jeweils für kombinierte Radiochemotherapie vs. Radiotherapie alleine 13,4 vs. 7,7 Monate, 1-Jahresüberlebensrate 56,3 vs. 15,7 %) [113].

Auch der Vergleich zu anderen Arbeiten, die den Einfluss einer Chemotherapie mit Temozolomid außerhalb einer prospektiv randomisierten Studie untersuchten, ergibt ähnliche Ergebnisse. So identifizierten auch Helseth et al. in einer Studie an 516 Patienten mit Glioblastomen, die in den Jahren 2003-2008 operiert wurden, eine Chemotherapie mit Temozolomid in Kombination zur Strahlentherapie als statistisch signifikanten Faktor für verlängertes Überleben [84].

Stark et al. analysierten prognostische Faktoren von 492 konsekutiv eingeschlossenen Glioblastompatienten, die in den Jahren 1990-2007 am untersuchenden Zentrum operiert wurden. Ein statistisch signifikanter Einflussfaktor für das Überleben war sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Analyse neben diversen anderen prognostischen Faktoren auch die kombinierte Radio-Chemotherapie mit Temozolomid [86].

Jedoch muss man sich vor Augen führen, dass in diesen Studien die Temozolomidtherapie zunächst begleitend zur Strahlentherapie gegeben und dann intermittierend fortgeführt wurde. In der hier vorliegenden Arbeit bekamen lediglich 6 (11%) der chemotherapierten Patienten (11%) die Temozolomidtherapie nach diesem Schema. Die übrigen erhielten eine damals übliche konventionelle intermittierende Temozolomid-Chemotherapie.

Es gibt jedoch auch eine Studie, die belegt, dass die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid mit anschließender intermittierender Temozolomidtherapie (nach dem Schema

der EORTC/NCIC-Studie) einer intermittierenden Temozolomidtherapie nach abgeschlossener Strahlentherapie nicht überlegen ist. Rapp et al. zeigten, dass die Überlebenszeiten (sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben) für beide Patientengruppen gleich waren [102].

Unsere Arbeit zeigt, dass obwohl die Gruppe der chemotherapierten Patienten eine sehr heterogene ist und die Patienten die Temozolomid-Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Krankengeschichte erhielten, der Faktor „Chemotherapie mit Temozolomid“ das Überleben dieser Patienten statistisch signifikant verbessern konnte (univariate und multivariate Analyse).

Patienten mit einer adjuvanten Temozolomid-Therapie waren wie oben schon erwähnt jünger und befanden sich signifikant häufiger in einem besserem postoperativen Allgemeinzustand als Patienten, die keine Temozolomid-Therapie erhielten. Sie wiesen zudem häufiger ein eher kleines postoperatives Tumolvolumen (< 2,922 ml) auf, hatten signifikant häufiger eine Vollremission nach stattgehabter Operation und wurden auch signifikant häufiger ein weiteres Mal reoperiert als Patienten, die keine Temozolomid-Therapie erhielten.

Sowohl Stupp als auch Athanassiou kamen 2005 zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Temozolomid zur Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie in der Primärtherapie auch das progressionsfreie Überleben der Glioblastompatienten statistisch signifikant verlängern kann [33], [113]. In unserer Studie konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss der adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid auf das progressionsfreie Überleben nachweisen. Die mit Temozolomid therapierten Glioblastompatienten bekamen im Median nach 134 Tagen (4,5 Monaten) ein Rezidiv, Patienten ohne Temozolomid-Therapie nach 110 Tagen (3,7 Monaten). Die Ursache für diese nicht kongruenten Ergebnisse ist am ehesten in unserem relativ kleinen und heterogenen Patientenkollektiv sowie der Problematik und der nicht übereinstimmenden Definition von Progression und Rezidiv zu sehen (s.o.). So wurde in der Arbeit von Stupp et al. beispielsweise auch eine vermehrte Steroiddosis als Progression gewertet [33].

4.2.4 Einfluss der prognostischen Faktoren auf das progressionsfreie Überleben

Die Festlegung des progressionsfreien Überlebens unterliegt diversen methodischen Problemen, die sich aus der Definition einer Progression sowie der eines Rezidivs ergeben (s.o.).

In der Literaturrecherche zeigte sich, dass viele Studien den Einfluss von Faktoren auf das Gesamtüberleben untersuchen, nicht jedoch auf das progressionsfreie Überleben. Einige wenige Autoren konnten aber durchaus einen signifikanten Einfluss diverser Parameter auf die rezidivfreie Zeit nachweisen.

So zeigten Stummer et al. in der 5-ALA-Studie, dass die fluoreszenzgestützte Resektion eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bewirkt [35]. Keles et al. konnten 1999 in einer Studie an 92 Glioblastompatienten einen statistisch signifikanten Einfluss von diversen Faktoren (präoperativer Karnofsky-Index, Chemotherapie, Resttumorvolumen) auf das progressionsfreie Überleben aufzeigen [78]. Eine Arbeitsgruppe um Ewelt konnte 2011 in einer Studie an 103 Glioblastompatienten höheren Alters nachweisen, dass das Therapieregime und das Resektionsausmaß einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nehmen [107]. Auch Rapp et al. konnten bei Patienten mit primären Glioblastomen einen relevanten Einfluss des Resektionsausmaßes sowie des MGMT-Status auf das progressionsfreie Überleben nachweisen [102].

In der vorliegenden univariaten und multivariaten Analyse wurde für keinen der getesteten Faktoren ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen.

Dies kann durch die bereits oben diskutierten methodischen Probleme der Definition des Begriffes der progressionsfreien Überlebenszeit bedingt sein sowie durch die Kombination eines heterogenen Patientenkollektivs mit einer relativ kleinen Fallzahl.

5 Schlussfolgerung

Im Falle einer eintretenden Erkrankung ist eine Identifikation prognostischer Parameter wichtig, um hieraus eine ungefähre Vorhersage hinsichtlich des Überlebens und des Krankheitsverlaufes für Patienten abschätzen zu können. Dies ist insbesondere bei Erkrankungen mit insgesamt schlechter Prognose wie dem Glioblastom von entscheidender Bedeutung, auch um Therapieentscheidungen treffen zu können.

In den univariaten Analysen nahmen ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose, ein besserer postoperativer Allgemeinzustand, ein kleineres präoperatives Tumolvolumen, eine vermehrte Operationsradikalität (geringes postoperatives Tumolvolumen / höheres Resektionsausmaß), eine einseitige Tumorlokalisierung, eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid sowie die Durchführung einer oder mehrerer Reoperation(en) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigten sich von den getesteten Faktoren lediglich eine Tumorsektion von mindestens 50% und eine durchgeführte Chemotherapie mit Temozolomid als statistisch signifikante und unabhängige Einflussfaktoren für die überlebensbasierte Prognose. In diesem Kontext besaßen diese beiden Faktoren eine größere prognostische Bedeutung als die in der Literatur gut validierten prognostischen Parameter wie das Lebensalter, der präoperative Allgemeinzustand und das präoperative Tumolvolumen.

Die vorliegende Arbeit stellt somit die prognostische Bedeutung des Resektionsausmaßes sowie einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid in dem vorliegenden Kollektiv der Glioblastompatienten deutlich heraus.

Eine vermehrte Operationsradikalität scheint gemäß der durchgeführten Analyse einer der beiden Faktoren mit der einflussreichsten prognostischen Bedeutung in dem vorliegenden Patientenkollektiv zu sein. Glioblastompatienten scheinen von einer möglichst radikalen Operation zu profitieren. Es wirkt sich bereits eine partielle Resektion im Sinne einer Tumolvolumenreduktion von mindestens 50% signifikant positiv auf das postoperative Überleben aus (multivariate Analyse), dies unabhängig vom Lebensalter, dem präoperativen Allgemeinzustand, dem präoperativen Tumolvolumen, der Seitenlokalisierung und einer eventuellen Chemotherapie mit Temozolomid. Auch eine absolute Tumolvolumenreduktion auf maximal 2,9 ml scheint einen prognostischen Effekt zu erzeugen, der allerdings nur mittels univariater Analyse nachgewiesen wurde. Eine vermehrte Operationsradikalität zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zu jüngeren Alter, einem besseren postoperativen Allgemeinzustand sowie der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid.

Eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid zeigte sich in der multivariaten Analyse als der Parameter mit dem höchsten Signifikanzniveau. Obwohl die Patienten aufgrund eines sich

ändernden Therapiestandards in der Glioblastomtherapie die Chemotherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Krankengeschichte erhielten, konnte diese das Überleben der Glioblastompatienten statistisch signifikant verbessern (univariate und multivariate Analyse). Patienten mit einer adjuvanten Temozolomid-Therapie waren jünger und befanden sich signifikant häufiger in einem besseren postoperativen Allgemeinzustand als Patienten, die keine Temozolomid-Therapie erhielten. Sie wiesen zudem häufiger ein eher kleines postoperatives Tumervolumen ($< 2,922$ ml) auf, hatten signifikant häufiger eine Vollremission nach stattgehabter Operation und wurden auch signifikant häufiger ein weiteres Mal reoperiert als Patienten, die keine Temozolomid-Therapie erhielten.

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben konnte für keinen der getesteten Faktoren (weder in den univariaten noch den multivariaten Analysen) nachgewiesen werden, wobei dies möglicherweise methodische Ursachen haben mag.

Zusammenfassend konnten diverse Parameter identifiziert werden, die Einfluss auf die überlebensbasierte Prognose nahmen. Bemerkenswert ist, dass bereits eine partielle Tumorresektion von lediglich 50% einen positiven Einfluss auf das Überleben nahm. Ebenso führte eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid – auch wenn diese nicht nach dem Schema der EORTC-Studie aus dem Jahre 2005 bereits begleitend zur Radiotherapie begonnen wurde – zu einem Überlebensvorteil.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] BODE, Udo ; SCHLEGEL, Uwe: *Neuroonkologie : 71 Tabellen. 2., erw. Aufl.* Stuttgart [u.a.] : Thieme, 2003 (RRN, Referenz-Reihe Neurologie Klinische Neurologie)
- [2] SCHLEGEL, Uwe ; WELLER, Michael ; WESTPHAL, Manfred: *Neuroonkologische Therapie.* Stuttgart : Kohlhammer, 2008 (Klinische Neurologie)
- [3] DOLECEK, T. A. ; PROPP, J. M. ; STROUP, N. E. ; KRUCHKO, C.: *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009.* In: *Neuro-Oncology* 14 (2012), suppl 5, S. v1
- [4] WORLD HEALTH ORGANISATION: *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment : World Health Organisation Offset Publication.* Geneva, Switzerland, 1979
- [5] LOUIS, David N. ; OHGAKI, Hiroko ; WIESTLER, Otmar D. ; CAVENEE, Webster K. ; BURGER, Peter C. ; JOUVET, Anne ; SCHEITHAUER, Bernd W. ; KLEIHUES, Paul: *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* In: *Acta Neuropathologica* 114 (2007), Nr. 2, S. 97–109
- [6] FEIDEN, S. ; FEIDEN, W.: *WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren.* In: *Der Pathologe* 29 (2008), Nr. 6, S. 411–421
- [7] KLEIHUES, P. ; CAVENEE W.K: *World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System.* Lyon : IARC Press, 2000
- [8] KLEIHUES, P. ; OHGAKI, H.: *Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis.* In: *Neuro-Oncology* 1 (1999), Nr. 1, S. 44–51
- [9] GIORDANA, M. T. ; BRADAC, G. B. ; PAGNI, C. A. ; MARINO, S. ; ATTANASIO, A.: *Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features.* In: *Acta neurochirurgica* 132 (1995), 1-3, S. 154–159
- [10] TONN, Jörg-Christian: *Hirntumoren und spinale Tumoren : [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge].* 3. Aufl. München [i.e.] Germering [u.a.] : Zuckschwerdt, 2007 (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität)
- [11] ICHIMURA, K. ; BOLIN, M. B. ; GOIKE, H. M. ; SCHMIDT, E. E. ; MOSHREF, A. ; COLLINS, V. P.: *Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities.* In: *Cancer research* 60 (2000), Nr. 2, S. 417–424
- [12] BÜSCHGES, R. ; WEBER, R. G. ; ACTOR, B. ; LICHTER, P. ; COLLINS, V. P. ; REIFENBERGER, G.: *Amplification and expression of cyclin D genes (CCND1, CCND2 and CCND3) in human malignant gliomas.* In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 9 (1999), Nr. 3, S. 435-42; discussion 432-3

- [13] RIEMENSCHNEIDER, M. J. ; BÜSCHGES, R. ; WOLTER, M. ; REIFENBERGER, J. ; BOSTRÖM, J. ; KRAUS, J. A. ; SCHLEGEL, U. ; REIFENBERGER, G.: *Amplification and overexpression of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification*. In: *Cancer research* 59 (1999), Nr. 24, S. 6091–6096
- [14] KLEIHUES, P. ; SOBIN, L. H.: *World Health Organization classification of tumors*. In: *Cancer* 88 (2000), Nr. 12, S. 2887
- [15] COLLINS, V. Peter: *Cellular mechanisms targeted during astrocytoma progression*. In: *Cancer letters* 188 (2002), 1-2, S. 1–7
- [16] HASSELBLATT, M.: *Molekulare Diagnostik von Gliomen*. In: *Der Pathologe* 29 (2008), Nr. 6, S. 422–427
- [17] HARTMANN, Christian ; HENTSCHEL, Bettina ; WICK, Wolfgang ; CAPPER, David ; FELSBURG, Jörg ; SIMON, Matthias ; WESTPHAL, Manfred ; SCHACKERT, Gabriele ; MEYERMANN, Richard ; PIETSCH, Torsten ; REIFENBERGER, Guido ; WELLER, Michael ; LOEFFLER, Markus ; DEIMLING, Andreas von: *Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas*. In: *Acta Neuropathologica* 120 (2010), Nr. 6, S. 707–718
- [18] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE: *Gliome, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Stand: 25.09.2011 , gültig bis 30.09.2016, Registernummer 030 - 099 Klassifikation S2e – Überprüfungsdatum 2013-10-24
- [19] ESTELLER, M. ; GARCIA-FONCILLAS, J. ; ANDION, E. ; GOODMAN, S. N. ; HIDALGO, O. F. ; VANACLOCHA, V. ; BAYLIN, S. B. ; HERMAN, J. G.: *Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents*. In: *The New England journal of medicine* 343 (2000), Nr. 19, S. 1350–1354
- [20] HEGI, Monika E. ; DISERENS, Annie-Claire ; GODARD, Sophie ; DIETRICH, Pierre-Yves ; REGLI, Luca ; OSTERMANN, Sandrine ; OTTEN, Philippe ; VAN MELLE, Guy ; TRIBOLET, Nicolas de ; STUPP, Roger: *Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide*. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10 (2004), Nr. 6, S. 1871–1874
- [21] HEGI, Monika E. ; DISERENS, Annie-Claire ; GORLIA, Thierry ; HAMOU, Marie-France ; TRIBOLET, Nicolas de ; WELLER, Michael ; KROS, Johan M. ; HAINFELLNER, Johannes A. ; MASON, Warren ; MARIANI, Luigi ; BROMBERG, JACOLINE E C ; HAU, Peter ; MIRIMANOFF, René O. ; CAIRNCROSS, J. Gregory ; JANZER, Robert C. ; STUPP, Roger: *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. In: *The New England journal of medicine* 352 (2005), Nr. 10, S. 997–1003
- [22] STUPP, Roger ; HEGI, Monika E. ; MASON, Warren P. ; VAN DEN BENT, MARTIN J ; TAPHOORN, MARTIN J B ; JANZER, Robert C. ; LUDWIN, Samuel K. ; ALLGEIER, Anouk ;

- FISHER, Barbara ; BELANGER, Karl ; HAU, Peter ; BRANDES, Alba A. ; GIJTENBEEK, Johanna ; MAROSI, Christine ; VECHT, Charles J. ; MOKHTARI, Karima ; WESSELING, Pieter ; VILLA, Salvador ; EISENHAUER, Elizabeth ; GORLIA, Thierry ; WELLER, Michael ; LACOMBE, Denis ; CAIRNCROSS, J. Gregory ; MIRIMANOFF, René-Olivier: *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*. In: *The Lancet Oncology* 10 (2009), Nr. 5, S. 459–466
- [23] WELLER, Michael ; STUPP, Roger ; REIFENBERGER, Guido ; BRANDES, Alba A. ; VAN DEN BENT, MARTIN J ; WICK, Wolfgang ; HEGI, Monika E.: *MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine?* In: *Nature reviews. Neurology* 6 (2010), Nr. 1, S. 39–51
- [24] GORLIA, Thierry ; VAN DEN BENT, MARTIN J ; HEGI, Monika E. ; MIRIMANOFF, René O. ; WELLER, Michael ; CAIRNCROSS, J. Gregory ; EISENHAUER, Elizabeth ; BELANGER, Karl ; BRANDES, Alba A. ; ALLGEIER, Anouk ; LACOMBE, Denis ; STUPP, Roger: *Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3*. In: *The Lancet Oncology* 9 (2008), Nr. 1, S. 29–38
- [25] STUPP, R. ; ROILA, F.: *Malignant glioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 20 Suppl 4 (2009), S. 126–128
- [26] WELLER, Michael ; WICK, Wolfgang ; HEGI, Monika E. ; STUPP, Roger ; TABATABAI, Ghazaleh: *Should biomarkers be used to design personalized medicine for the treatment of glioblastoma?* In: *Future oncology (London, England)* 6 (2010), Nr. 9, S. 1407–1414
- [27] SCHLEGEL, U.: *Neues in der Neuroonkologie*. In: *Aktuelle Neurologie* 37 (2010), Nr. 08, S. 388–393
- [28] YAN, Hai ; PARSONS, D. Williams ; JIN, Genglin ; MCLENDON, Roger ; RASHEED, B. Ahmed ; YUAN, Weishi ; KOS, Ivan ; BATINIC-HABERLE, Ines ; JONES, Siân ; RIGGINS, Gregory J. ; FRIEDMAN, Henry ; FRIEDMAN, Allan ; REARDON, David ; HERNDON, James ; KINZLER, Kenneth W. ; VELCULESCU, Victor E. ; VOGELSTEIN, Bert ; BIGNER, Darell D.: *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. In: *The New England journal of medicine* 360 (2009), Nr. 8, S. 765–773
- [29] SCHMIDT, Matthias C. ; ANTWEILER, Sven ; URBAN, Nina ; MUELLER, Wolf ; KUKLIK, A. ; MEYER-PUTTLITZ, Birgit ; WIESTLER, Otmar D. ; LOUIS, David N. ; FIMMERS, Rolf ; DEIMLING, Andreas von: *Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma*. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 61 (2002), Nr. 4, S. 321–328

- [30] REIFENBERGER, Guido ; LOUIS, David N.: *Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology*. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 62 (2003), Nr. 2, S. 111–126
- [31] ALBERT, F. K. ; FORSTING, M. ; SARTOR, K. ; ADAMS, H. P. ; KUNZE, S.: *Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis*. In: *Neurosurgery* 34 (1994), Nr. 1, S. 45-60; discussion 60-1
- [32] HENEGAR, M. M. ; MORAN, C. J. ; SILBERGELD, D. L.: *Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection*. In: *Journal of neurosurgery* 84 (1996), Nr. 2, S. 174–179
- [33] STUPP, Roger ; MASON, Warren P. ; VAN DEN BENT, MARTIN J ; WELLER, Michael ; FISHER, Barbara ; TAPHOORN, MARTIN J B ; BELANGER, Karl ; BRANDES, Alba A. ; MAROSI, Christine ; BOGDAHN, Ulrich ; CURSCHMANN, Jürgen ; JANZER, Robert C. ; LUDWIN, Samuel K. ; GORLIA, Thierry ; ALLGEIER, Anouk ; LACOMBE, Denis ; CAIRNCROSS, J. Gregory ; EISENHAEUER, Elizabeth ; MIRIMANOFF, René O.: *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. In: *The New England journal of medicine* 352 (2005), Nr. 10, S. 987–996
- [34] JOHNSON, Derek R. ; O'NEILL, Brian Patrick: *Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era*. In: *Journal of neuro-oncology* 107 (2012), Nr. 2, S. 359–364
- [35] STUMMER, Walter ; PICHLMEIER, Uwe ; MEINEL, Thomas ; WIESTLER, Otmar Dieter ; ZANELLA, Friedhelm ; REULEN, Hans-Jürgen: *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. In: *The Lancet Oncology* 7 (2006), Nr. 5, S. 392–401
- [36] STUMMER, Walter ; REULEN, Hanns-Jürgen ; MEINEL, Thomas ; PICHLMEIER, Uwe ; SCHUMACHER, Wiebke ; TONN, Jörg-Christian ; ROHDE, Veit ; OPPEL, Falk ; TUROWSKI, Bernd ; WOICIECHOWSKY, Christian ; FRANZ, Kea ; PIETSCH, Torsten: *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias*. In: *Neurosurgery* 62 (2008), Nr. 3, S. 564-76; discussion 564-76
- [37] VECHT, C. J. ; AVEZAAT, C. J. ; VAN PUTTEN, W L ; EIJKENBOOM, W. M. ; STEFANKO, S. Z.: *The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients*. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 53 (1990), Nr. 6, S. 466–471
- [38] LACROIX, M. ; ABI-SAID, D. ; FOURNEY, D. R. ; GOKASLAN, Z. L. ; SHI, W. ; DEMONTE, F. ; LANG, F. F. ; MCCUTCHEON, I. E. ; HASSENBUSCH, S. J. ; HOLLAND, E. ; HESS, K. ; MICHAEL, C. ; MILLER, D. ; SAWAYA, R.: *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. In: *Journal of neurosurgery* 95 (2001), Nr. 2, S. 190–198

- [39] LAWS, Edward R. ; PARNEY, Ian F. ; HUANG, Wei ; ANDERSON, Fred ; MORRIS, Angel M. ; ASHER, Anthony ; LILLEHEI, Kevin O. ; BERNSTEIN, Mark ; BREM, Henry ; SLOAN, Andrew ; BERGER, Mitchel S. ; CHANG, Susan: *Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project*. In: *Journal of neurosurgery* 99 (2003), Nr. 3, S. 467–473
- [40] MÄURER, M. ; BECKER, G. ; WAGNER, R. ; WOYDT, M. ; HOFMANN, E. ; PULS, I. ; LINDNER, A. ; KRONE, A.: *Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis*. In: *Acta neurochirurgica* 142 (2000), Nr. 10, S. 1089–1097
- [41] NITTA, T. ; SATO, K.: *Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas*. In: *Cancer* 75 (1995), Nr. 11, S. 2727–2731
- [42] KRETH, F-W ; THON, N. ; SIMON, M. ; WESTPHAL, M. ; SCHACKERT, G. ; NIKKHAH, G. ; HENTSCHEL, B. ; REIFENBERGER, G. ; PIETSCH, T. ; WELLER, M. ; TONN, J-C: *Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* (2013)
- [43] BARKER, F. G. ; PRADOS, M. D. ; CHANG, S. M. ; GUTIN, P. H. ; LAMBORN, K. R. ; LARSON, D. A. ; MALEC, M. K. ; McDERMOTT, M. W. ; SNEED, P. K. ; WARA, W. M. ; WILSON, C. B.: *Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme*. In: *Journal of neurosurgery* 84 (1996), Nr. 3, S. 442–448
- [44] KUHN, Daniela ; BECKER, Andreas ; GANSLANDT, Oliver ; BAUER, Miriam ; BUCHFELDER, Michael ; NIMSKY, Christopher: *Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance*. In: *Neuro-Oncology* 13 (2011), Nr. 12, S. 1339–1348
- [45] PAKRAH-BODINGBAUER B, LOYODDIN M, OBERNDORFER S, KLEINPETER G: *Wertigkeit der 5-Aminolävulinsäure- (5-ALA-) gestützten Gliomchirurgie*
- [46] HOFER S, MERLO A: *Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter: Therapeutische Optionen für maligne Gliome WHO-Grad III und IV*. In: *Schweiz Med Forum* (2002), 32/33, S. 748–755 – Überprüfungsdatum 2013-12-16
- [47] FIVEASH, John B. ; SPENCER, Sharon A.: *Role of radiation therapy and radiosurgery in glioblastoma multiforme*. In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 9 (2003), Nr. 3, S. 222–229
- [48] BLEEHEEN, N. M. ; STENNING, S. P.: *A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party*. In: *British journal of cancer* 64 (1991), Nr. 4, S. 769–774
- [49] WALKER, M. D. ; STRIKE, T. A. ; SHELINE, G. E.: *An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas*. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 5 (1979), Nr. 10, S. 1725–1731

- [50] LAPERRIERE, Normand ; ZURAW, Lisa ; CAIRNCROSS, Gregory: *Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review*. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 64 (2002), Nr. 3, S. 259–273
- [51] MALMSTRÖM, Annika ; GRØNBERG, Bjørn Henning ; MAROSI, Christine ; STUPP, Roger ; FRAPPAZ, Didier ; SCHULTZ, Henrik ; ABACIOGLU, Ufuk ; TAVELIN, Björn ; LHERMITTE, Benoit ; HEGI, Monika E. ; ROSELL, Johan ; HENRIKSSON, Roger: *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial*. In: *The Lancet Oncology* 13 (2012), Nr. 9, S. 916–926
- [52] LEIBEL, S. A. ; SCOTT, C. B. ; MOHIUDDIN, M. ; MARCIAL, V. A. ; COIA, L. R. ; DAVIS, L. W. ; FUKS, Z.: *The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG head and neck database*. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 21 (1991), Nr. 3, S. 549–556
- [53] STEWART, L. A.: *Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials*. In: *Lancet* 359 (2002), Nr. 9311, S. 1011–1018
- [54] *Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (2001), Nr. 2, S. 509–518
- [55] BRADA, M.: *NICE verdict on Temozolomide: where next?* In: *British journal of cancer* 86 (2002), Nr. 4, S. 499–500
- [56] MSD: *Fachinformation Temodal : (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel)*. URL http://www.msd.de/produkte/msd-produkte/pdf/temodal_hartkapseln.pdf. – Aktualisierungsdatum: Januar 2013 – Überprüfungsdatum 2013-12-18
- [57] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. URL <http://www.ema.europa.eu> – Überprüfungsdatum 2013-12-18
- [58] OSTERMANN, Sandrine ; CSAJKA, Chantal ; BUCLIN, Thierry ; LEYVRAZ, Serge ; LEJEUNE, Ferdy ; DECOSTERD, Laurent A. ; STUPP, Roger: *Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients*. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10 (2004), Nr. 11, S. 3728–3736
- [59] HART, Michael G. ; GARSIDE, Ruth ; ROGERS, Gabriel ; STEIN, Ken ; GRANT, Robin: *Temozolomide for high grade glioma*. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4 (2013), S. CD007415

- [60] SARKARIA, Jann N. ; KITANGE, Gaspar J. ; JAMES, C. David ; PLUMMER, Ruth ; CALVERT, Hilary ; WELLER, Michael ; WICK, Wolfgang: *Mechanisms of chemoresistance to alkylating agents in malignant glioma*. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (2008), Nr. 10, S. 2900–2908
- [61] VLASSENBROECK, Ilse ; CALIFICE, Stéphane ; DISERENS, Annie-Claire ; MIGLIAVACCA, Eugenia ; STRAUB, Josef ; DI STEFANO, Ivano ; MOREAU, Fabrice ; HAMOU, Marie-France ; RENARD, Isabelle ; DELORENZI, Mauro ; FLAMION, Bruno ; DIGUISEPPI, James ; BIERAU, Katja ; HEGI, Monika E.: *Validation of real-time methylation-specific PCR to determine O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma*. In: *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 10 (2008), Nr. 4, S. 332–337
- [62] HEGI, M. E. ; LIU, L. ; HERMAN, J. G. ; STUPP, R. ; WICK, W. ; WELLER, M. ; MEHTA, M. P. ; GILBERT, M. R.: *Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity*. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008), Nr. 25, S. 4189–4199
- [63] WELLER, Michael ; STUPP, Roger ; HEGI, Monika ; WICK, Wolfgang: *Individualized targeted therapy for glioblastoma: fact or fiction?* In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 18 (2012), Nr. 1, S. 40–44
- [64] BURGER, P. C. ; GREEN, S. B.: *Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme*. In: *Cancer* 59 (1987), Nr. 9, S. 1617–1625
- [65] DUNCAN, G. G. ; GOODMAN, G. B. ; LUDGATE, C. M. ; RHEAUME, D. E.: *The treatment of adult supratentorial high grade astrocytomas*. In: *Journal of neuro-oncology* 13 (1992), Nr. 1, S. 63–72
- [66] DEVAUX, B. C. ; O'FALLON, J. R. ; KELLY, P. J.: *Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome*. In: *Journal of neurosurgery* 78 (1993), Nr. 5, S. 767–775
- [67] BLOCH, Orin ; HAN, Seunggu J. ; CHA, Soonmee ; SUN, Matthew Z. ; AGHI, Manish K. ; MCDERMOTT, Michael W. ; BERGER, Mitchel S. ; PARSA, Andrew T.: *Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article*. In: *Journal of neurosurgery* 117 (2012), Nr. 6, S. 1032–1038
- [68] HULSHOF, M. C. ; KOOT, R. W. ; SCHIMMEL, E. C. ; DEKKER, F. ; BOSCH, D. A. ; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, D.: *Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution*. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgen-gesellschaft ... [et al]* 177 (2001), Nr. 6, S. 283–290
- [69] KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH: *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196. 1949

- [70] BUCCHERI, G. ; FERRIGNO, D. ; TAMBURINI, M.: *Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 32A (1996), Nr. 7, S. 1135–1141
- [71] KOWALCZUK, A. ; MACDONALD, R. L. ; AMIDEI, C. ; DOHRMANN, G. ; ERICKSON, R. K. ; HEKMATPANAH, J. ; KRAUSS, S. ; KRISHNASAMY, S. ; MASTERS, G. ; MULLAN, S. F. ; MUNDT, A. J. ; SWEENEY, P. ; VOKES, E. E. ; WEIR, B. K. ; WOLLMAN, R. L.: *Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas*. In: *Neurosurgery* 41 (1997), Nr. 5, S. 1028-36; discussion 1036-8
- [72] KURIMOTO, M. ; HAYASHI, N. ; KAMIYAMA, H. ; NAGAI, S. ; SHIBATA, T. ; ASAHI, T. ; MATSUMURA, N. ; HIRASHIMA, Y. ; ENDO, S.: *Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: a single-institution retrospective study*. In: *Minimally invasive neurosurgery : MIN* 47 (2004), Nr. 5, S. 278–283
- [73] ILIADIS, Georgios ; SELVIARIDIS, Panagiotis ; KALOGERA-FOUNTZILA, Anna ; FRAGKOULIDI, Anna ; BALTAS, Dimos ; TSELIS, Nikolaos ; CHATZISOTIRIOU, Athanasios ; MISAILIDOU, Despina ; ZAMBOGLOU, Nikolaos ; FOUNTZILAS, George: *The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma: comparison of computerized volumetry and geometric models*. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 185 (2009), Nr. 11, S. 743–750
- [74] WOOD, J. R. ; GREEN, S. B. ; SHAPIRO, W. R.: *The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 6 (1988), Nr. 2, S. 338–343
- [75] SANAI, Nader ; BERGER, Mitchel S.: *Glioma extent of resection and its impact on patient outcome*. In: *Neurosurgery* 62 (2008), Nr. 4, S. 753-64; discussion 264-6
- [76] HESS, K. R.: *Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas*. In: *Journal of neuro-oncology* 42 (1999), Nr. 3, S. 227–231
- [77] KUBBEN, Pieter L. ; TER MEULEN, KARLIEN J ; SCHIJNS, OLAF E M G ; TER LAAK-POORT, MARIËL P ; VAN OVERBEEKE, JACOBUS J ; VAN SANTBRINK, Henk: *Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review*. In: *The Lancet Oncology* 12 (2011), Nr. 11, S. 1062–1070
- [78] KELES, G. E. ; ANDERSON, B. ; BERGER, M. S.: *The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere*. In: *Surgical neurology* 52 (1999), Nr. 4, S. 371–379
- [79] SANAI, Nader ; POLLEY, Mei-Yin ; MCDERMOTT, Michael W. ; PARSIA, Andrew T. ; BERGER, Mitchel S.: *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas*. In: *Journal of neurosurgery* 115 (2011), Nr. 1, S. 3–8

- [80] WIRTZ, C. R. ; KNAUTH, M. ; STAUBERT, A. ; BON SANTO, M. M. ; SARTOR, K. ; KUNZE, S. ; TRONNIER, V. M.: *Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery*. In: *Neurosurgery* 46 (2000), Nr. 5, S. 1112-20; discussion 1120-2
- [81] SENFT, Christian ; FRANZ, Kea ; BLASEL, Stella ; OSZVALD, Agi ; RATHERT, Julian ; SEIFERT, Volker ; GASSER, Thomas: *Influence of iMRI-guidance on the extent of resection and survival of patients with glioblastoma multiforme*. In: *Technology in cancer research & treatment* 9 (2010), Nr. 4, S. 339–346
- [82] HATIBOGLU, Mustafa Aziz ; WEINBERG, Jeffrey S. ; SUKI, Dima ; RAO, Ganesh ; PRABHU, Sujit S. ; SHAH, Komal ; JACKSON, Ed ; SAWAYA, Raymond: *Impact of intraoperative high-field magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: a prospective volumetric analysis*. In: *Neurosurgery* 64 (2009), Nr. 6, S. 1073-81; discussion 1081
- [83] KIWIT, J. C. ; FLOETH, F. W. ; BOCK, W. J.: *Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery*. In: *Zentralblatt für Neurochirurgie* 57 (1996), Nr. 2, S. 76–88
- [84] HELSETH, R. ; HELSETH, E. ; JOHANNESSEN, T. B. ; LANGBERG, C. W. ; LOTE, K. ; RØNNING, P. ; SCHEIE, D. ; VIK, A. ; MELING, T. R.: *Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme*. In: *Acta neurologica Scandinavica* 122 (2010), Nr. 3, S. 159–167
- [85] BRANDES, Alba A. ; BARTOLOTTI, Marco ; FRANCESCHI, Enrico: *Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls*. In: *Expert review of anticancer therapy* 13 (2013), Nr. 5, S. 583–587
- [86] STARK, Andreas M. ; VAN DE BERGH, JULIA ; HEDDERICH, Jürgen ; MEHDORN, H. Maximilian ; NABAVI, Arya: *Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients*. In: *Clinical neurology and neurosurgery* 114 (2012), Nr. 7, S. 840–845
- [87] CHAICHANA, Kaisorn L. ; ZADNIK, Patricia ; WEINGART, Jon D. ; OLIVI, Alessandro ; GALLIA, Gary L. ; BLAKELEY, Jaishri ; LIM, Michael ; BREM, Henry ; QUIÑONES-HINOJOSA, Alfredo: *Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival*. In: *Journal of neurosurgery* 118 (2013), Nr. 4, S. 812–820
- [88] AZIZI, A. ; BLACK, P. ; MIYAMOTO, C. ; CROUL, S. E.: *Treatment of malignant astrocytomas with repetitive resections: a longitudinal study*. In: *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 3 (2001), Nr. 4, S. 254–257
- [89] NIEDER, C. ; GROSU, A. L. ; MOLLS, M.: *A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas*. In: *Cancer treatment reviews* 26 (2000), Nr. 6, S. 397–409
- [90] MACDONALD, D. R. ; CASCINO, T. L. ; SCHOLD, S. C. ; CAIRNCROSS, J. G.: *Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 8 (1990), Nr. 7, S. 1277–1280

- [91] KOTHARI, R. U. ; BROTT, T. ; BRODERICK, J. P. ; BARSAN, W. G. ; SAUERBECK, L. R. ; ZUCARELLO, M. ; KHOURY, J.: *The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes*. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 27 (1996), Nr. 8, S. 1304–1305
- [92] GEBEL, J. M. ; SILA, C. A. ; SLOAN, M. A. ; GRANGER, C. B. ; WEISENBERGER, J. P. ; GREEN, C. L. ; TOPOL, E. J. ; MAHAFFEY, K. W.: *Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial*. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29 (1998), Nr. 9, S. 1799–1801
- [93] LENABURG, Harry J. ; INKABI, Kofi E. ; VITAZ, Todd W.: *The use of intraoperative MRI for the treatment of glioblastoma multiforme*. In: *Technology in cancer research & treatment* 8 (2009), Nr. 2, S. 159–162
- [94] *Merge Healthcare Incorporated*. URL <http://www.merge.com/> – Überprüfungsdatum 2014-02-17
- [95] *Digital Imaging and Communications in medicine*. URL <http://medical.nema.org/> – Überprüfungsdatum 2014-02-17
- [96] KAPLAN, E. L. ; MEIER, P.: *Nonparametric estimation from incomplete observations*. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (1958), 282 (Jun., 1958), S. 457–481. URL <http://www.jstor.org/stable/2281868>
- [97] MANTEL, N.: *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. In: *Cancer chemotherapy reports. Part 1* 50 (1966), Nr. 3, S. 163–170
- [98] COX, D. R.: *Regression Models and Life-Tables*. In: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 2 (1972), Nr. 34, S. 187–220. URL <http://www.jstor.org/stable/2985181>
- [99] SCHNEIDER, Jens P. ; TRANTAKIS, Christos ; RUBACH, Matthias ; SCHULZ, Thomas ; DIETRICH, Juergen ; WINKLER, Dirk ; RENNER, Christof ; SCHOBER, Ralf ; GEIGER, Kathrin ; BROSTEANU, Oana ; ZIMMER, Claus ; KAHN, Thomas: *Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis*. In: *Neuroradiology* 47 (2005), Nr. 7, S. 489–500
- [100] ILIADIS, Georgios ; KOTOULA, Vassiliki ; CHATZISOTIRIOU, Athanasios ; TELEVANTOU, Despina ; ELEFThERAKI, Anastasia G. ; LAMBAKI, Sofia ; MISAILIDOU, Despina ; SELVIARIDIS, Panagiotis ; FOUNTZILAS, George: *Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis*. In: *BMC cancer* 12 (2012), S. 3
- [101] SLOTTY, P. J. ; SIANTIDIS, B. ; BEEZ, T. ; STEIGER, H. J. ; SABEL, M.: *The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients*. In: *Acta neurochirurgica* 155 (2013), Nr. 6, S. 959-63; discussion 963
- [102] RAPP, M. ; GOEPPERT, M. ; FELSBERG, J. ; STEIGER, H. J. ; SABEL, M.: *The impact of sequential vs. combined radiochemotherapy with temozolomide, resection and MGMT*

- promoter hypermethylation on survival of patients with primary glioblastoma- a single centre retrospective study.* In: *British journal of neurosurgery* (2013)
- [103] BENDSZUS, M. ; PLATTEN, M.: *Neuroradiologische Responsekriterien bei malignen Gliomen.* In: *Der Nervenarzt* 81 (2010), Nr. 8, S. 950–955
- [104] BRANDES, A. A. ; TOSONI, A. ; SPAGNOLLI, F. ; FREZZA, G. ; LEONARDI, M. ; CALBUCCI, F. ; FRANCESCHI, E.: *Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology.* In: *Neuro-Oncology* 10 (2008), Nr. 3, S. 361–367
- [105] DAREFSKY, Amy S. ; KING, Joseph T. ; DUBROW, Robert: *Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries.* In: *Cancer* 118 (2012), Nr. 8, S. 2163–2172
- [106] DUBROW, Robert ; DAREFSKY, Amy S. ; JACOBS, Daniel I. ; PARK, Lesley S. ; ROSE, Michal G. ; LAURANS, MAXWELL S H ; KING, Joseph T.: *Time trends in glioblastoma multiforme survival: the role of temozolomide.* In: *Neuro-Oncology* (2013)
- [107] EWELT, Christian ; GOEPPERT, Mathias ; RAPP, Marion ; STEIGER, Hans-Jakob ; STUMMER, Walter ; SABEL, Michael: *Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival.* In: *Journal of neuro-oncology* 103 (2011), Nr. 3, S. 611–618
- [108] WATANABE, K. ; TACHIBANA, O. ; SATA, K. ; YONEKAWA, Y. ; KLEIHUES, P. ; OHGAKI, H.: *Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas.* In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 6 (1996), Nr. 3, S. 217-23; discussion 23-4
- [109] SHAFQAT, S. ; HEDLEY-WHYTE, E. T. ; HENSON, J. W.: *Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma.* In: *Neurology* 52 (1999), Nr. 4, S. 867–869
- [110] WIESTLER, Benedikt ; CLAUS, Rainer ; HARTLIEB, Sabine A. ; SCHLIESSER, Maximilian G. ; WEISS, Elisa K. ; HIELSCHER, Thomas ; PLATTEN, Michael ; DITTMANN, Laura M. ; MEISNER, Christoph ; FELSBURG, Jörg ; HAPPOLD, Caroline ; SIMON, Matthias ; NIKKHAH, Guido ; PAPSDORF, Kirsten ; STEINBACH, Joachim P. ; SABEL, Michael ; GRIMM, Christiane ; WEICHENHAN, Dieter ; TEWS, Björn ; REIFENBERGER, Guido ; CAPPER, David ; MÜLLER, Wolf ; PLASS, Christoph ; WELLER, Michael ; WICK, Wolfgang: *Malignant astrocytomas of elderly patients lack favorable molecular markers: an analysis of the NOA-08 study collective.* In: *Neuro-Oncology* 15 (2013), Nr. 8, S. 1017–1026
- [111] BARKER, F. G. ; CHANG, S. M. ; LARSON, D. A. ; SNEED, P. K. ; WARA, W. M. ; WILSON, C. B. ; PRADOS, M. D.: *Age and radiation response in glioblastoma multiforme.* In: *Neurosurgery* 49 (2001), Nr. 6, S. 1288-97; discussion 1297-8
- [112] FILIPPINI, Graziella ; FALCONE, Chiara ; BOIARDI, Amerigo ; BROGGI, Giovanni ; BRUZZONE, Maria G. ; CALDIROLI, Dario ; FARINA, Rita ; FARINOTTI, Mariangela ; FARISELLI, Laura ; FINOCCHIARO, Gaetano ; GIOMBINI, Sergio ; POLLO, Bianca ; SAVOIARDO, Mario ;

SOLERO, Carlo L. ; VALSECCHI, Maria G.: *Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma*. In: *Neuro-Oncology* 10 (2008), Nr. 1, S. 79–87

- [113] ATHANASSIOU, Helen ; SYNODINOU, Maria ; MARAGOUDAKIS, Evangelos ; PARASKEVAIDIS, Mihalis ; VERIGOS, Cosmas ; MISAILIDOU, Despina ; ANTONADOU, Dosia ; SARIS, George ; BEROUKAS, Konstantinos ; KARAGEORGIS, Pantelis: *Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (2005), Nr. 10, S. 2372–2377

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der primären Hirntumoren gemäß den histologischen Subtypen	1
Abb. 2: Darstellung eines Glioblastoms in der MRT	9
Abb. 3: Prä- und postoperative Darstellung der in situ verbleibenden Tumorzellen bei Gliomen	12
Abb. 4: Auszug aus der Microsoft Access Datenbank	27
Abb. 5: Beispiel einer Tumolvolumetrie	35
Abb. 6: Beispiel einer Tumolvolumetrie mit <i>efilm</i>	36
Abb. 7: Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben (links) sowie das progressionsfreie Überleben (rechts) der Gesamtpopulation	43
Abb. 8: Alter der Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose - Darstellung in Lebensdekaden	47
Abb. 9: Alter der Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose - Darstellung in 5-Jahresabschnitten	47
Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit von alten (> 60,56 Jahre, „Median+“) und jungen (< 60,56 Jahre, „unterm Median“) Glioblastompatienten	49
Abb. 11: Altersverteilung im Gesamtkollektiv der Glioblastompatienten (Analyse in 3 Altersgruppen)	50
Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzung für die Überlebenszeit der Glioblastompatienten in Abhängigkeit vom Alter (in 3 Altersgruppen)	51
Abb. 13: Kaplan-Meier-Schätzung des progressionsfreien Überlebens stratifiziert nach dem Alter (in 3 Altersgruppen)	52
Abb. 14: Häufigkeit einer Vollremission in Abhängigkeit vom Alter der Patienten	53
Abb. 15: Chemotherapie mit Temozolomid in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung	55
Abb. 16: Reoperation in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	56
Abb. 17: Verteilung der Geschlechter im Gesamtkollektiv der Glioblastompatienten	57
Abb. 18: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht	58
Abb. 19: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens der Glioblastompatienten stratifiziert nach der Symptombdauer	60
Abb. 20: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index im GBM-Kollektiv	62
Abb. 21: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien	63
Abb. 22: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index im GBM-Kollektiv	66
Abb. 23: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien	67
Abb. 24: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Glioblastompatienten stratifiziert nach postoperativem Allgemeinzustand (KPS score 80-100% vs. ≤ 70%)	68
Abb. 25: Präoperatives Tumolvolumen in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index	70
Abb. 26: Vollremission in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index	72
Abb. 27: Chemotherapie mit Temozolomid in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index	73

Abb. 28: Häufigkeit einer Reoperation in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index	74
Abb. 29: Veränderung des Karnofsky-Index durch den operativen Eingriff (Biopsie und Resektion gemeinsam).....	77
Abb. 30: Veränderung des Karnofsky-Index durch eine chirurgische Resektion (n= 65).....	78
Abb. 31: Veränderung des Karnofsky-Index durch eine Biopsie (n=22)	78
Abb. 32: Verteilung der Seitenlokalisation im GBM-Kollektiv	80
Abb. 33: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens der Glioblastompatienten stratifiziert nach der Seitenlokalisation	81
Abb. 34: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Patienten mit einseitig (rechts/links, „re/li“) sowie beidseitig („bds“) lokalisierten Glioblastomen	82
Abb. 35: Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen im GBM-Kollektiv	83
Abb. 36: Verteilung der Tumorlokalisation in den Hirnarealen	84
Abb. 37: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von Glioblastompatienten stratifiziert nach der Tumorlokalisation in den Hirnarealen („frontal“, „parietal“, „temporal“, „andere“).....	85
Abb. 38: Verteilung des präoperativen Tumolvolumens im Glioblastomkollektiv (n= 86)	87
Abb. 39: Medianes präoperatives Tumolvolumen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation in den Hirnarealen.....	88
Abb. 40: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von GBM-Patienten stratifiziert nach kleinerem („unterm Median“) und größerem („Median +“) präoperativen Tumolvolumen	90
Abb. 41: Verteilung des präoperativen Tumolvolumens (in 3 Gruppen) im GBM-Kollektiv....	91
Abb. 42: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens von GBM-Patienten mit kleinem (< 20 ml), mittelgroßem (20-60 ml) sowie großem (> 60 ml) präoperativen Tumolvolumen	92
Abb. 43: Verteilung des Operationsverfahrens im Kollektiv der 87 Glioblastompatienten	94
Abb. 44: Verteilung des postoperativen Tumolvolumens im GBM-Kollektiv (n= 84)	95
Abb. 45: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des medianen postoperativen Tumolvolumens	97
Abb. 46: Verteilung des postoperativen Tumolvolumens in 3 Gruppen („<2 ml“ vs. „2-17 ml“ vs. > „17 ml“)	98
Abb. 47: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des postoperativen Tumolvolumens in 3 Subgruppen.....	99
Abb. 48: Verteilung des Resektionsausmaßes im Glioblastomkollektiv (n=84)	103
Abb. 49: Verteilung des Resektionsausmaßes im GBM-Kollektiv in 4 Gruppen („Vollremission“, „Teilremission“, „keine Veränderung“, „Biopsie“).....	104
Abb. 50: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens für besser (Resektionsausmaß > 94,49%, „Median+“) und schlechter (Resektionsausmaß < 94,49%, „unterm Median“) resezierte GBM-Patienten.....	105
Abb. 51: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens stratifiziert anhand des Resektionsausmaßes	107
Abb. 52: Operative Komplikationen im Gesamtkollektiv der 87 Glioblastompatienten.....	110
Abb. 53: Art und Häufigkeit der passageren operativen Komplikationen.....	110
Abb. 54: Grund der ersten Reoperation.....	111

Abb. 55: Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens für die reoperierten („ja“) und die nicht reoperierten („nein“) Glioblastompatienten112

Abb. 56: Verabreichte Zyklen der Chemotherapie mit Temozolomid (n= 56 Patienten)116

Abb. 57: Kaplan-Meier-Schätzung des Überleben von Patienten mit („Ja“) und ohne („Nein“) Temozolomid-Chemotherapie119

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Astrozytären Tumore 2007	2
Tabelle 2: Tumorlokalisierung und lokalisationsspezifische klinische Symptome	4
Tabelle 3: 1-, 2- und 10-Jahres-Überlebensraten von Glioblastompatienten aus den USA...15	15
Tabelle 4: 1-, 2- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Glioblastomen, nach Alter stratifiziert.....	16
Tabelle 5: Zusammenfassung und Beschreibung des Karnofsky-Index.....	17
Tabelle 6: Als potentiell prognostische Parameter getestete Faktoren für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben von Glioblastompatienten (univariate Analyse).....	38
Tabelle 7: In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse getestete Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben der Patienten des Glioblastomkollektivs.....	39
Tabelle 8: Überblick über die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	41
Tabelle 9: Überblick über die Therapien der 87 Glioblastompatienten	42
Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analyse:.....	45
Tabelle 11: Multivariates Cox-Regressionsmodell zur Bestimmung des gleichzeitigen Effektes von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	46
Tabelle 12: Alter und mediane Überlebenszeit (Analyse in 2 Gruppen)	48
Tabelle 13: Alter und mediane Überlebenszeit (Analyse in 3 Altersgruppen).....	49
Tabelle 14: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Vollremission.....	53
Tabelle 15: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Chemotherapie mit Temozolomid.....	54
Tabelle 16: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Alter und Reoperation	55
Tabelle 17: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv mit Angabe des medianen Alters in den jeweiligen Gruppen.....	61
Tabelle 18: Verteilung des präoperativen Karnofsky-Index in den 3 Kategorien mit Angabe des medianen Alters	62
Tabelle 19: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index im Gesamtkollektiv.....	65
Tabelle 20: Verteilung des postoperativen Karnofsky-Index in den 3 Karnofsky-Kategorien.....	66
Tabelle 21: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und präoperatives Tumolvolumen.....	70
Tabelle 22: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und postoperatives Tumolvolumen	71
Tabelle 23: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Vollremission.....	72
Tabelle 24: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Chemotherapie mit Temozolomid.....	73
Tabelle 25: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperativer Karnofsky-Index und Reoperation.....	74
Tabelle 26: Veränderung des Karnofsky-Index durch den operativen Eingriff.....	76
Tabelle 27: Seitenlokalisierung und mediane Überlebenszeit	80

Tabelle 28: Tumorlokalisation in den Hirnarealen	83
Tabelle 29: Tumorlokalisation in den Hirnarealen und mediane Überlebenszeit	84
Tabelle 30: Verteilung des präoperativen Tumolvolumens im GBM-Kollektiv	87
Tabelle 31: Tumorlokalisation und medianes präoperatives Tumolvolumen	88
Tabelle 32: Präoperatives Tumolvolumen und mediane Überlebenszeit	89
Tabelle 33: Präoperatives Tumolvolumen in 3 Gruppen und medianes Überleben	90
Tabelle 34: Verteilung des Operationsverfahrens im Kollektiv der 87 Glioblastompatienten	93
Tabelle 35: Verteilung des postoperativen Tumolvolumens im GBM-Kollektiv (n= 84)	95
Tabelle 36: Postoperatives Tumolvolumen und mediane Überlebenszeit.....	96
Tabelle 37: Postoperatives Tumolvolumen und mediane Überlebenszeit (3 Gruppen).....	98
Tabelle 38: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung des postoperativen Tumolvolumens und einer Chemotherapie mit Temozolomid	100
Tabelle 39: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung postoperatives Tumolvolumen und Reoperation.....	101
Tabelle 40: Verteilung des Resektionsausmaßes im Gesamtkollektiv (n= 84)	102
Tabelle 41: Resektionsausmaß und mediane Überlebenszeit (Analyse in 2 Gruppen dichotomisiert anhand des medianen Resektionsausmaßes)	104
Tabelle 42: Resektionsausmaß und mediane Überlebenszeit (Analyse in den 3 Gruppen „Vollremission“ vs. „Teilremission“ vs. „keine Veränderung/Biopsie“).....	106
Tabelle 43: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Chemotherapie mit Temozolomid und Vollremission.....	108
Tabelle 44: Operative Komplikationen im Gesamtkollektiv der 87 Glioblastompatienten	109
Tabelle 45: Art und Häufigkeit der passageren operativen Komplikationen	110
Tabelle 46: Reoperation und medianes Überleben	112
Tabelle 47: Verteilung der Chemotherapie mit Temozolomid im Glioblastomkollektiv.....	115
Tabelle 48: Zeitpunkt der Chemotherapie mit Temozolomid	115
Tabelle 49: Verabreichte Zyklen der Chemotherapie mit Temozolomid (n= 56 Patienten) ..	116
Tabelle 50: Abbruchgründe der Chemotherapie mit Temozolomid	117
Tabelle 51: Tumorverhalten unter der Chemotherapie mit Temozolomid (bestes Ergebnis)	118
Tabelle 52: Chemotherapie mit Temozolomid und medianes Überleben	119
Tabelle 53: Chemotherapie mit Temozolomid und progressionsfreie Überlebenszeit	120
Tabelle 54: Gemeinsame Häufigkeitsverteilung Chemotherapie mit Temozolomid und Reoperation.....	121

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Sabel für die großzügige Unterstützung und die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit in seiner Abteilung. Sehr profitierte ich von seiner geduldigen und freundlichen Förderung sowie seinem enormen Erfahrungsschatz.

Gleichfalls geht mein Dank an Frau Dr. med. Cordelia Luyken und Frau Samira Segrouchni, die mich zu Beginn der Dissertation mit Rat und Tat unterstützt haben.

In besonderer Dankbarkeit möchte ich den Rückhalt würdigen, den mir mein Ehemann Dr. med. Roman Diamant bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit gegeben hat.

Eidesstattliche 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.

Düsseldorf, den 1.Mai 2017

Antonia Vera Diamant