

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

---

**Die Umsetzung des EORTC/NCIC Protokolls zur Primärbehandlung  
des Glioblastoma multiforme in einer  
Neurochirurgischen Ambulanz**

Eine monozentrische retrospektive Analyse

**Dissertation**

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

vorgelegt von

**Hosai Sadat**

(Düsseldorf 2018)

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

gez.:

**Dekan.:** Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

**Erstgutachter:** Prof. Dr. med. Michael Sabel

**Zweitgutachter:** PD. Dr. med. Jörg Felsberg

***Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.***

## **Publikation**

Rapp M, **Sadat H**, Slotty P J, Steiger H J, Budach W, Sabel M (2015), Feasibility of the EORTC/NCIC Trial Protocol in a Neurosurgical Outpatient Unit: The Case for Neurosurgical Neuro-Oncology. Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery (76:298-302).

# Zusammenfassung

## Die Umsetzung des EORTC/NCIC Protokolls in einer Neurochirurgischen Ambulanz

Das EORTC/NCIC Studienprotokoll (im Folgenden Stupp-Protokoll) setzte bei seiner Publikation im Jahr 2005 aufgrund des verbesserten PFS und des verbesserten OAS einen neuen Therapiestandard. Zur Durchführbarkeit dieser als Standard definierten Therapie außerhalb einer kontrollierten Studie gibt es bisher kaum aussagekräftige Daten. Es wurde daher eine retrospektive Datenanalyse zur Durchführbarkeit dieser Therapie in einer Neurochirurgischen Klinik mit neuroonkologischer Spezialisierung durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf (im Folgenden: „Düsseldorfer Kohorte“), die zwischen 2005 und Januar 2013 an einem primären Glioblastom nach dem Stupp-Protokoll behandelt worden sind. Die Düsseldorfer Kohorte wurde an Hand von Parametern mit Assoziation zur Therapie mit den Daten des Stupp-Protokolls verglichen. Insgesamt wurden Daten von 189 Patienten analysiert. Die Auswertung zeigt im Vergleich mit der Stupp-Kohorte signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf den Beginn der intermittierenden Therapie sowie das Erreichen von 6 TMZ-Zyklen (83 vs. 78% sowie 61 vs. 47%,  $p=0,008$ ). Die Gründe für die Diskontinuität im konkomittierenden Teil der Therapie als auch im intermittierenden Teil durch Toxizität unterscheiden sich nicht signifikant. (7 vs. 5%; 5 vs. 8%). Ein deutlicher Unterschied besteht bzgl. der Unterbrechung der Strahlentherapie aufgrund von progressive disease im konkomittierenden Teil. Während in der Düsseldorfer Kohorte nur ein Patient (0,5%) hiervon betroffen war, waren es bei Stupp 11 Patienten (4%). Hinsichtlich der aufgetretenen Grad 3/4 Hämatotoxizitäten zeigt sich kein signifikanter Unterschied. In der Düsseldorfer Kohorte finden sich identische Raten an Leukozytopenien (7 vs. 7%), Thrombozytopenien (13 vs. 12%) und Anämien (2 vs. 1%) verglichen mit Stupp. Lediglich Neutropenien sind seltener aufgetreten. Die Düsseldorfer Kohorte scheint der Stupp-Kohorte in Bezug auf das PFS und OAS überlegen zu sein. Das mediane PFS beträgt 9 vs. 6,9 Monate bei Stupp. Das OAS liegt bei 19 vs. 14,6 Monaten bei Stupp. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Einhaltung des Stupp-Protokolls außerhalb des Settings einer prospektiv-randomisierten Studie möglich und im Setting einer neurochirurgischen und neuroonkologischen Einheit auf Studienniveau umsetzbar ist.

## **Feasibility of the EORTC/NCIC trial protocol in a neurosurgical outpatient unit: the case for Neurosurgical Neurooncology**

With the publication of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Information Center (EORTC/NCIC) trial, concomitant radiochemotherapy followed by intermittent chemotherapy became the new treatment standard for patients with primary glioblastoma. Eight years after widespread introduction of this protocol, it is of interest to investigate whether this new standard has been established in daily neuro-oncologic practice. We were particularly interested in its practicality within a neurosurgical neuro-oncologic setting. We analyzed primary glioblastoma patients diagnosed between 2005 and 2013 treated at our center according to the EORTC/NCIC trial. Parameters associated with treatment performance (interruption of radiotherapy, concomitant chemotherapy and intermittent chemotherapy, total number of cycles, and side effects) were retrospectively analyzed and compared with the available data from the EORTC/NCIC trial. In this single-center retrospective study, we identified 189 patients (116 men, 73 women; median age: 62 years) who were treated according to the EORTC/NCIC trial protocol. A total of 176 patients received cytoreductive surgery; 13 patients had stereotactic biopsy only (EORTC/NCIC trial: 239 patients and 48 patients, respectively). Radiotherapy had to be interrupted in 9 patients (5%) (EORTC/NCIC trial: 15 patients [5%]) and concomitant chemotherapy in 26 patients (14%) (EORTC/NCIC trial: 37 patients [13%]). In 156 patients (83%), adjuvant TMZ chemotherapy was initiated (6 median temozolomide [TMZ] cycles; range: 1-30). In the EORTC/NCIC trial, 223 patients (47%) received the intermittent chemotherapy protocol (median: 3 cycles; range: 1-7). Overall, 97 patients (62%) completed 6 TMZ cycles (EORTC/NCIC-trial: 105 patients [47%]); dose escalation to 200 mg/qm at the second cycle was performed in 91 patients (58%) (versus 149 patients [67%]). Intermittent TMZ therapy was discontinued in 59 patients (38%) (versus 118 patients [53%]). Median overall survival in our patient cohort was 19 months (versus 14.6 months); median time to progression was 9 months (versus 6.9 months). Comparison between the feasibility of the treatment protocol established by the EORTC/NCIC trial (performed within the setting of a prospective randomized trial) and the daily routine in a dedicated neurosurgical neuro-oncologic department demonstrates that the protocol is suitable for daily practice within a neurosurgical unit (Rapp et al., 2015).

## Abkürzungen

<b>Adj.-TMZ-Therapie</b>	Adjuvante Temozolomid Therapie
<b>ANOVA</b>	<i>analysis of variance</i>
<b>5-ALA</b>	5-Aminolävulinsäure
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>FET-PET</b>	O-(2-(F-18)fluoroethyl)-l-tyrosin-Positronen-Emissions-Tomografie
<b>GBM</b>	Glioblastom
<b>Gy</b>	<i>Gray</i>
<b>IOM</b>	Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
<b>KO</b>	Körperoberfläche
<b>Komb. RCh</b>	kombinierte Radiochemotherapie
<b>Konk. TMZ Therapie</b>	konkomittierende Temozolomid Therapie
<b>KPS</b>	Karnofsky-Performance-Score
<b>MGMT</b>	O6-Methylguanin-DNA-Methyl-Transferase
<b>MANOVA</b>	Mehrfaktorielle Varianzanalyse
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NAVI</b>	Navigationssystem
<b>OAS</b>	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
<b>PE</b>	Probeentnahme(Biopsie)
<b>PFS</b>	<i>Progressionfree Survival</i>
<b>RT</b>	<i>Radiatio</i> (Strahlentherapie)
<b>TMZ</b>	Temozolomid
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Charakterisierung des Glioblastoma Multiforme WHO Grad IV	1
1.1.1	Klassifikation der Gliome	1
1.1.2	GBM – Epidemiologie, Inzidenz, Ätiologie und Prognose	3
1.1.2.1	Inzidenz	3
1.1.2.2	Ätiologie	4
1.1.2.3	Prognose	5
1.1.3	Klinik und Diagnostik des GBMs	5
1.1.3.1	Klinik	5
1.1.3.2	Diagnostik	6
1.2	Die Standardtherapie des erst diagnostizierten GBM	10
1.2.1	Operation	10
1.2.2	Kombinierte Radiochemotherapie	16
1.2.3	Adjuvante Temozolomid Therapie	17
1.3	Aktuelle Literatur zur kontrovers diskutierten Standardtherapie und der Toxizität des TMZ	18
1.4	Hypothesen/Fragestellungen und Zielsetzung	20
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1	Methoden	21
2.1.1	Ermittlung der Daten	21
2.1.2	Therapiedurchführung – Kriterien für einen Therapieerfolg sowie Definition des Therapieerfolges	21
2.2	Patientenauswahl und Einschlusskriterien	24
2.2.1	Zeitraum und Patientenkollektiv	24
2.2.2	Diagnostik/Bildgebung	24
2.3	Evaluation auftretender Nebenwirkungen und derer Beobachtung und Kontrolle	25
2.3.1	Definition der Toxizität nach Common Toxicity Criteria (CTC)	25
2.3.2	Ursachen für Therapieverzögerung oder -abbruch	25
2.3.3	Definition einer Progression	28
2.4	Statistische Analyse	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Deskriptive Statistik	31
3.1.1	Patientencharakteristika und OP-Daten	31
3.1.2	Kombinierte Radiochemotherapie	32

3.1.3	Adjuvante Temozolomidtherapie .....	33
3.1.4	Unerwünschte Ereignisse der komb. RCh .....	34
3.1.4.1	Nebenwirkungen .....	34
3.1.4.2	Verzögerung und Abbruch .....	35
3.1.5	Unerwünschte Ereignisse der adj. TMZ-Therapie.....	36
3.1.5.1	Einflussfaktoren.....	36
3.1.5.2	Abbruch.....	39
3.1.6	Toxizität während gesamter Therapie.....	40
3.1.7	Therapie-Erfolg insgesamt und in den separaten Gruppen .....	43
3.1.8	Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS).....	45
3.1.9	Überlebenszeit nach Progress.....	45
3.1.10	Gesamtüberleben (OAS) .....	46
3.2	Vergleich der Daten mit der EORTC-Kohorte.....	50
3.3	Thrombozytopenie Grad 3/4.....	52
3.4	Frührezidive und verschiedene Rezidiv Therapien.....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>56</b>
4.1	Alltagstauglichkeit von „Stupp“ .....	56
4.2	Voraussetzungen und Herausforderungen einer erfolgreich umgesetzten Therapie.....	58
4.3	Die Rolle der Toxizität .....	60
4.4	Hauptursache für den Therapieabbruch .....	64
4.5	Fortsetzung der Chemotherapie nach 6 ZyklenTMZ Einnahme .....	67
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>69</b>
6	Abbildungsverzeichnis .....	70
7	Tabellenverzeichnis .....	71
8	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	72

# 1 Einleitung

Ein Glioblastom (GBM) zerstört nicht nur lokales Hirngewebe, sondern wächst diffus-infiltrierend und verbreitet sich durch aktive Migration und Invasion in das umliegende normale und funktionierende Hirngewebe (Burger, Heinz, Shibata, & Kleihues, 1988). Eine vollständige Entfernung der infiltrierenden Anteile des Tumors ist aus funktionellen Gründen in der Regel nicht möglich. Eine biologisch vollständige Resektion ist damit ausgeschlossen. Das GBM wächst nach operativer Resektion weiter oder erneut, selbst wenn bei der Operation der in der Kernspintomographie sichtbare Tumoranteil vollständig entfernt wurde. Somit stellt eine alleinige Operation keine suffiziente Therapie zur Tumorkontrolle dar. Aufgrund des rasch rezidivierenden aggressiven Wachstums des GBM ist deshalb eine zusätzliche adjuvante Therapie von großer Bedeutung.

Demzufolge wird ein neu diagnostiziertes GBM regelhaft im Rahmen der aktuell etablierten Standardtherapie nach Roger Stupp (EORTC/NCIC Studienprotokoll) mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie mit dem DNA alkylierenden Zytostatika Temozolomid (TMZ) sowie einer nachfolgenden alleinigen TMZ-Chemotherapie behandelt. Ohne Therapie ist das Gesamtüberleben auf 3 Monate reduziert.

## 1.1 Charakterisierung des Glioblastoma Multiforme WHO Grad IV

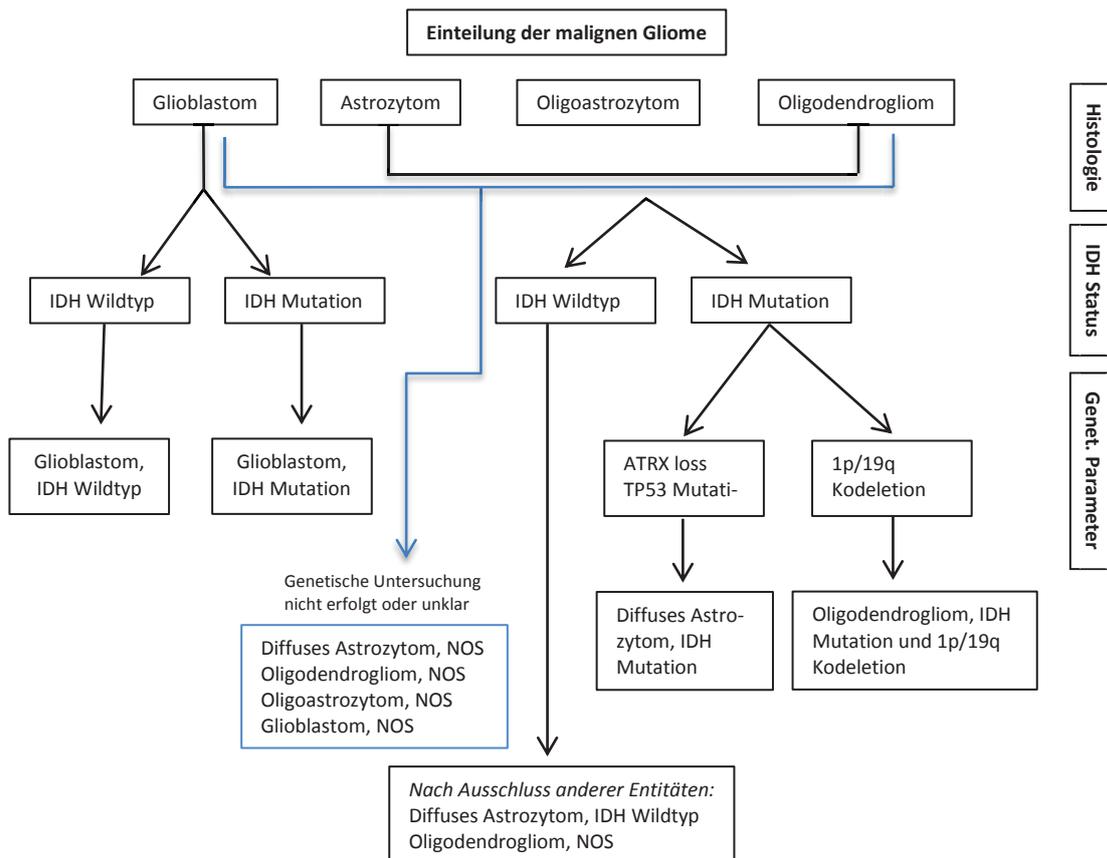
### 1.1.1 Klassifikation der Gliome

Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) werden nach der „Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO ) wie folgt eingeteilt (Louis et al., 2007):

- Neuroepitheliale Tumore
- Tumore von Hirn- und paraspinalen Nerven
- Meningeale Tumore
- Lymphome und hämatopoetische Neoplasien
- Keimzelltumore
- Hypophysentumore

- Metastasen

Eine wichtige Gruppe der ZNS-Tumore bilden die neuroepithelialen Tumore, die per Definition vom Hirnparenchym ausgehen. Zu dieser Tumorgruppe gehören u.a. Astrozytome, Oligodendroglione, Oligoastrozytome, Ependymome, Choroid Plexus Tumore, Pinealistumore, embryonale Tumore, neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumore. Die häufigste Gruppe der neuroepithelialen Tumore stellen die Gliome dar.



**Abb. 1: Einteilung der malignen Gliome nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Hirntumore (adaptiert nach Louis et al., 2016)**

Als Gliome bezeichnet man Tumore, die vom Stütz- und Versorgungsgewebe des Gehirns (Glia) ausgehen. Entsprechend der morphologischen Ähnlichkeiten mit Astrozyten und Oligodendrozyten spricht man von Astrozytome und Oligodendroglione (Louis et al., 2007).

Die ältere Klassifikation der Gliome erfolgte gemäß der WHO-Klassifikation der Hirntumoren des zentralen Nervensystems anhand histologisch-pathologischer

Kriterien und gradiert die Tumoren entsprechend ihrer Malignität abhängig von der Zellzusammensetzung und dem Proliferationsverhalten in Grad I (benigne) bis IV (maligne). Demnach stellten WHO-Grad IV-Tumore die bösartigste und die häufigste Form zerebraler Gliome dar und wurden als GBM bezeichnet. In den letzten Jahren gewann die molekulargenetische Grundlage der Gliome an zunehmender Bedeutung für die Diagnostik und Prognose, sodass 2016 von der WHO eine Neufassung der Klassifikation mit einer Integration der molekulargenetischen Merkmale zu den histologischen Befunden publiziert wurde (**Abb. 1**). Danach werden verschiedene Biomarker bestimmt (diagnostische, prognostische, prädiktive), mithilfe derer eine präzisere Klassifikation sowie eine effektivere und zielgerichtete Behandlung der Gliome möglich wird. Die bisher als Grad II bis IV eingeteilten astrozytären und oligodendroglialen Gliome werden abhängig vom Vorliegen einer Mutation im Isocitratdehydrogenase-1/2-Gen (IDH-1/2) in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der IDH-mutierten Gliome werden differenziert in Oligodendrogliome WHO-Grad II-III mit 1p/19q Kodeletion und TERT Promotor Mutation (günstige Prognose) und astrozytäre Gliome WHO-Grad II-III, aber auch IDH mutierte Glioblastome mit mutiertem ATRX und TP53 (Intermediäre Prognose). Als Gruppe der Gliome mit IDH Wildtyp und ungünstiger Prognose werden die Glioblastome und anaplastischen Astrozytome WHO-Grad III zusammengefasst. Diese weisen eine TERT Promotor Mutation und Chromosom 7 und 10 Aberration sowie Amplifikationen verschiedener Proto-Onkogene auf (Louis et al., 2016; Malzkorn et al 2015).

## **1.1.2 GBM – Epidemiologie, Inzidenz, Ätiologie und Prognose**

### **1.1.2.1 Inzidenz**

Bisher sind keine Daten über die Inzidenz des GBMs in Deutschland bekannt. Im Rahmen des RARECARE-Projektes wurden neuere epidemiologische Daten über Gliome in Europa gewonnen (Crocetti et al., 2012). Insgesamt wurden 27.700 hirneigene Tumoren pro Jahr beobachtet – davon 26.600 (96%) Gliome. Für höhergradige Gliome wurde eine Inzidenz von 3,0/100.000 ermittelt, während niedrigergradige Gliome mit einer Inzidenz von 1,2/100.000 auftreten. Unter den hirnei-

genen Tumoren sind die Astrozytome die häufigste auftretende Entität (86% der ZNS-Tumore) mit einer Inzidenz von 4,8/100.000 Einwohner pro Jahr. Gleichzeitig gelten sie aber auch als das Gliom mit der schlechtesten Prognose. Männer wiesen im Rahmen des RARECARE-Projektes im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz auf (6,3 zu 4,5/100.000) (Crocetti et al., 2012). Zudem wird ein häufigeres Auftreten der primären GBM bei männlichen Patienten beschrieben, die sekundären weisen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Häufigkeit auf (Godard et al., 2003; Xie et al., 2006; Choe et al., 2002; Watanabe et al., 1996; Karcher et al., 2006).

Zusätzlich besteht eine deutliche Varianz der Inzidenz bezogen auf verschiedene Regionen. Während die höchste Inzidenzrate, nämlich 5,1 Fälle pro 100.000 Einwohner in Großbritannien und Irland liegt, beträgt sie in Osteuropa (Polen, Slowakei) lediglich 3,1/100.000 (Crocetti et al., 2012). Das GBM tritt in jeder Altersstufe auf – allerdings mit einem Altersgipfel zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr (Wrensch, Minn, Chew, Bondy, & Berger, 2002).

### **1.1.2.2 Ätiologie**

Die Ätiologie von Gliomen ist, bisher noch unbekannt. Fast 90% aller Tumore treten sporadisch, ca. 5% familiär auf. Risikofaktoren, die mit der Genese von Gliomen assoziiert sein könnten, sind nicht bekannt. Hinsichtlich der Entstehung unterscheidet man das primäre („*de-novo*“) von dem sekundären GBM. Das sekundäre GBM entwickelt sich aus niedrig-gradigeren Gliomen durch Malignisierung bzw. Progression, während das primäre GBM *de-novo* entsteht (Kleihues & Ohgaki, 1999). Das primäre GBM tritt im Vergleich zum sekundären GBM mit einer Häufigkeit von etwa 80% auf (Jiang & Uhrbom, 2012).

Während der Altersmittelwert beim primären GBM 62 Jahre beträgt, liegt er beim sekundären bei 45 Jahren (Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005).

Interessanterweise unterscheiden sich das primäre und sekundäre GBM durch ihr genetisches Profil – trotz identischer Histologie (Riemenschneider & Reifenberger, 2009). Als Marker zur Unterscheidung von primären und sekundären GBM wurde das Isocitrat-Dehydrogenase-1-(IDH-1-) Gen identifiziert. IDH-1 Mutation gilt als spezifischer Gliommarker mit klinischem Überlebensvorteil bei Gliompatienten, bezogen auf das OAS als auch auf das PFS. Es ist eine gesteigerte Inzidenz von

75% in niedriggradigen Gliomen bekannt, verglichen mit Glioblastomen (12%), wobei bei primären GBM ein deutlich niedrigeres Vorkommen beobachtet wird als bei sekundären GBM (5 vs. 75%) (Kloosterhof et al., 2011). GBM Patienten mit IDH-1 Mutation weisen ein deutlich längeres OAS (27,1 vs. 11,3 Monate) als Patienten ohne IDH-1 Mutation auf (Ohgaki et al, 2009).

### **1.1.2.3 Prognose**

Die Prognose eines unbehandelten GBM beträgt ca. 3 Monate nach Diagnosestellung. Trotz aggressiver multimodaler Therapie ist sie für Patienten mit einem GBM oft sehr limitiert und liegt bei ca. 12 Monaten, wobei hierfür meist ein rascher Tumorprogress entscheidend ist (Riemenschneider & Reifenberger, 2009). Zu den prognostisch relevanten Faktoren zählt der WHO-Grad, das Alter des Patienten, der Karnofsky Index, der neurologische Status des Patienten bei Diagnosestellung und die Tumorkalisation (Louis et al., 2007). Neben dem Resektionsausmaß korreliert auch der molekulargenetische Befund (MGMT-Promoter-Methylierungsstatus) mit einem guten klinischen Outcome des Patienten. Die beste prognostische Aussicht haben Patienten mit positivem MGMT Status und vollständiger Entfernung des KM-anreichernden Tumolvolumens (Stummer et al., 2012).

## **1.1.3 Klinik und Diagnostik des GBMs**

### **1.1.3.1 Klinik**

Ein GBM kann auf verschiedene Weisen klinisch auffällig werden. Patienten mit einem GBM weisen in über 50% der Fälle Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks auf. Diese besteht aus starken Cephalgien, Übelkeit und Erbrechen aufgrund der Reizung der Meningen sowie einer Stauungspapille. Sie kann mit einer Vigilanzminderung bis zum Koma assoziiert sein. Epileptische Anfälle treten häufig auf, meist als Erstmanifestation und kommen fokal oder generalisiert bei 30 bis 60% der Patienten vor. Klinische Symptome sind ferner fokal-neurologische Ausfallserscheinungen, die sich in Form von Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen oder Sprachstörungen - je nach betroffenem funktionellem Hirnareal - äußern. Tumore im Frontallappen können psychische Störungen in Form

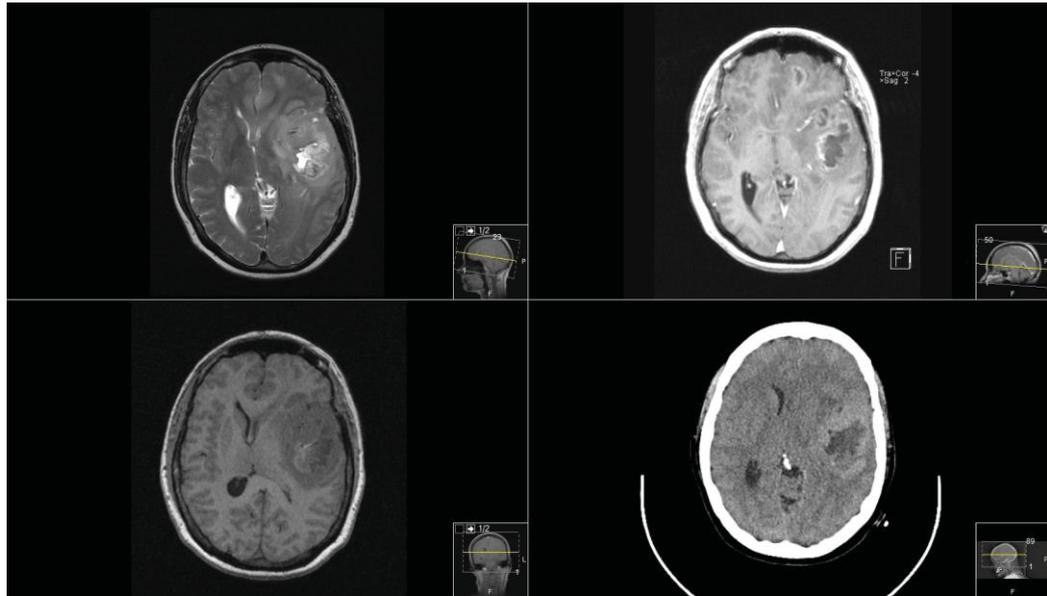
von Wesensveränderungen auslösen (Forsyth & Posner, 1993; Arber, Faithfull, Plaskota, Lucas, & de Vries, 2010).

Das GBM wächst vom Marklager diffus infiltrierend in das umliegende Hirngewebe, wobei sich die häufigste Lokalisation im Frontal- und Temporallappen befindet. Erreicht die Tumorausdehnung über den Balken die gegenseitige Hemisphäre, spricht man vom sogenannten Schmetterlingsgliom. Bei 10% der Patienten ist ein multizentrisches Wachstum zu beobachten (Lucena Rde, de Mello, Lessa, Cavalcante, & Ribeiro, 2006).

Zwischen Erstmanifestation der Symptome bis zur Diagnosestellung liegen circa 3 Monate (Ohgaki et al., 2004; Ohgaki & Kleihues, 2005). Das Endstadium zeichnet sich durch nicht kontrollierbares massives Tumorstadium und Mittellinienverlagerung mit tödlicher Einklemmung aus (Scott et al., 1998).

### **1.1.3.2 Diagnostik**

Die Diagnostik einer intrakraniellen Raumforderung erfolgt durch eine radiologische Untersuchung des Schädels mit Kontrastmittel, wobei als Goldstandard die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt. Im MRT zeigt sich der Tumor klassischerweise als ringförmig kontrastmittelaufnehmende in der T1 Sequenz iso-bis hypointense Läsion mit zentraler Nekrose und deutlichem perifokalem Ödem als Ausdruck einer Blut-Hirn-Schrankenstörung. Als Zeichen der Einblutung sieht man in der T2-Gradienten-Echo-Sequenz-Hämosiderineinlagerung. Charakteristisch für das GBM ist zudem in der T1-Sequenz mit Kontrastmittel eine ringförmige und girlandenartige KM-Aufnahme mit unscharfer Begrenzung (**Abb. 2**). Die Infiltration in das umliegende Hirngewebe stellt sich im MRT in der Flair-Sequenz dar. (Castel & Caille, 1989).

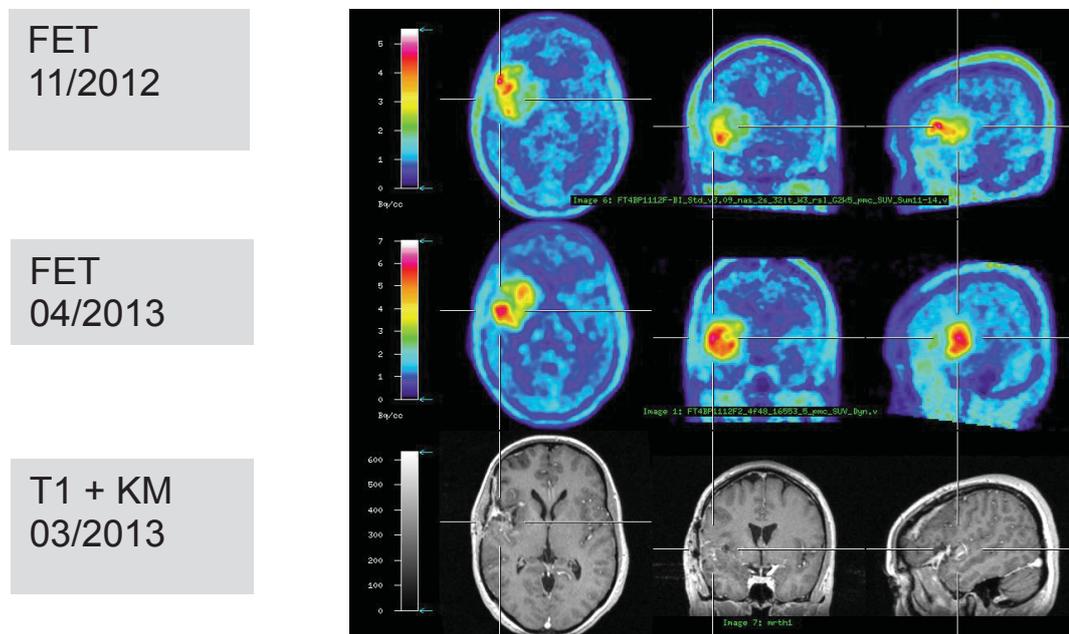


**Abb. 2: Bildgebung: GBM parietotemporal links dargestellt im MRT und CT**

Zusätzliche bildgebende Untersuchungen wie die Computertomographie, können in Notfallsituationen (z.B. nach einem erstmaligen Krampfanfall) oder für spezielle Fragestellungen (Nachweise von Verkalkungen, Blutungen oder zur Beurteilung der Ventrikelweite) indiziert sein.

Zwar etablierte sich die MRT-Untersuchung als standardmäßige bildgebende Diagnostik des GBM, sie stellt jedoch noch keine sichere Diagnose des zerebralen Prozesses dar, der mit letztlcher Sicherheit nur durch Gewebegewinnung geführt werden kann. Eine komplementäre Methode, die insbesondere bei unklarem Malignitätsgrad angewendet wird, ist die Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Mithilfe der PET-Untersuchung kann eine Aussage über die Stoffwechselaktivität des Tumors getroffen werden. Als Tracer wird bevorzugt die Fluor-18 markierte Aminosäure Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) mit einer Halbwertszeit von 109 Minuten genutzt. Der zusätzliche Einsatz der FET-PET-Untersuchung (O-(2-(F-18)fluoroethyl)-l-tyrosin-Positronen-Emissions-Tomografie) zur MRT erlaubt mit 94 prozentiger Spezifität den sinnvollsten Biopsie-Ort zu identifizieren (Pauleit et al., 2005). Zudem bietet die FET-PET-Untersuchung zusätzliche Informationen über die Differenzierung der Läsion sowie über die Gradeinteilung des vorliegenden Glioms (siehe **Abb. 3**) und kann dadurch die Notwendigkeit eines invasiven Eingriffs (Resektion vs. Biopsie) definieren (Rapp et al., 2013; Pauleit et al., 2005).

Zusätzlich zur präoperativen Diagnostik ist die zeitgerechte postoperative MRT zur Resektionskontrolle von großer Relevanz für die weitere Therapieplanung. Da es 72 Stunden postoperativ zu beträchtlichen Gewebsveränderungen des Tumorbetts kommen kann, führt eine verspätete Bildgebung zur Fehleinschätzung des Resektionsgrads mit erheblichen Folgen für die Nachbehandlung und dem klinischem Outcome. Mithilfe des in der Bildgebung früherkannten Resttumors kann eine erneute Operation („second Look“) und somit eine vollständige Entfernung des nicht eloquenten Restbefunds erfolgen. Zudem kann das Risiko des Entwurfes eines inadäquaten Bestrahlungsfeldes durch eine Planung der Bestrahlung - basierend auf einem zeitgerechten postoperativen MRT - minimalisiert werden (Champ et al., 2012).

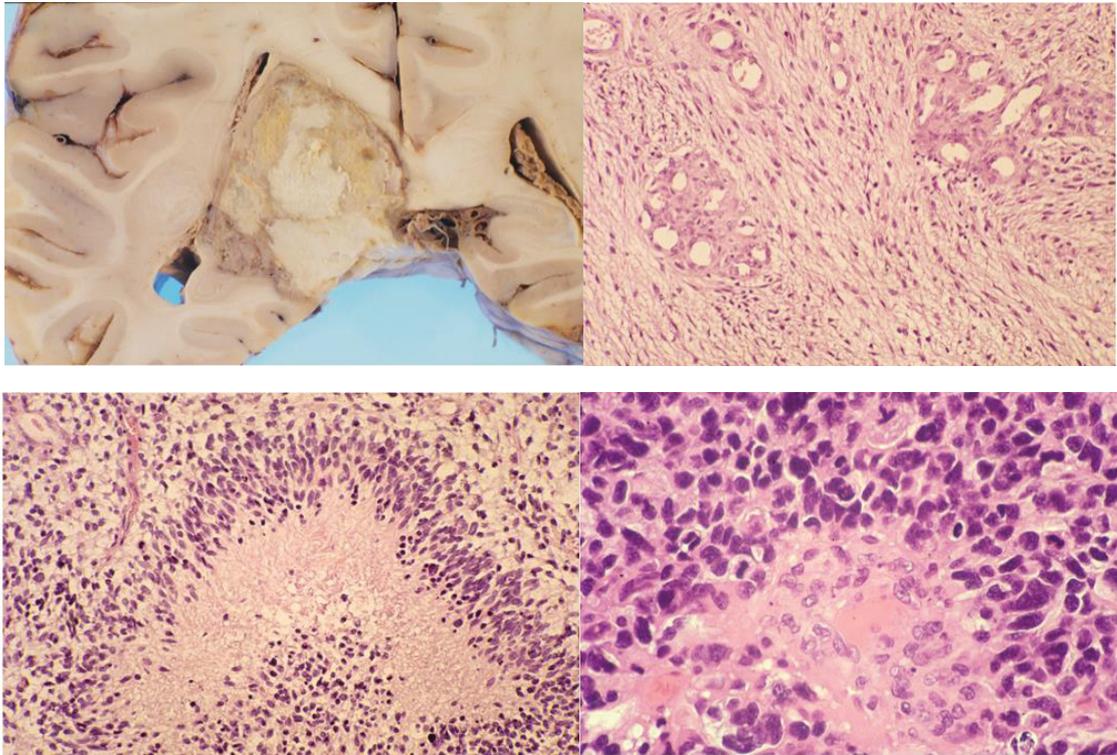


*U.K.Düsseldorf, Nuk.med., a.d. Gelände d. FZ Jülich  
(mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Karl-Josef Langen, Forschungszentrum Jülich)*

**Abb. 3: FET-PET Untersuchung: Verdacht auf einen Tumorprogress mit maligner Entartung**

Letztendlich lässt sich eine sichere Diagnose erst durch eine neuropathologische Untersuchung von intraoperativ entnommenem Tumorgewebe stellen (siehe **Abb. 4**). Hierbei ist der Anteil des Tumors mit der höchsten Malignität ausschlaggebend. Dies belegt die überaus große Bedeutung der adäquaten Entnahme von Tumorgewebe, um die Art des Tumors bestimmen und sein Malignitätspotenzial ein-

schätzen zu können. Die Malignitätsbestimmung anhand von stereotaktischen Biopsien ist immer ein *Minimal-Grading*, da höhergradige Anteile in nicht-biopsierten Regionen gegenwärtig sein können (Collins, 2004).



Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Jörg Felsberg)

**Abb. 4: Makroskopische und histopathologische Befunde eines Glioblastoms (WHO-Grad IV)**

*Makroskopische Ansicht eines Glioblastoms mit herdförmigen Nekrosen und kleineren Einblutungen im Bild oben links*

*Histologische Merkmale in den folgenden Bildern: pathologische glomerulumartige Gefäßproliferate (oben rechts), strichförmige Nekrose mit perinekrotischer Pseudopalisadenstellung angrenzender Tumorzellkerne (links unten) – Zell- und Kernatypien, hohe Zelldichte sowie Mitosefiguren (unten rechts).*

Histopathologisch charakterisiert sich ein GBM durch eine hohe Zelldichte, ausgeprägte Zell- und Kernpleomorphie, erhöhte Mitosezahl und Proliferationsrate sowie strichförmige Tumornekrosen mit perinekrotischer Pseudopalisadenstellung der Tumorzellen (Louis et al., 2007).

## **1.2 Die Standardtherapie des erstdiagnostizierten Glioblastoms**

### **1.2.1 Operation**

#### *Die Bedeutung der Resektion*

Die Operation sollte der maximal möglichen Kompletresektion des Tumors (über 90% der Gesamttumormasse) dienen, ohne dabei funktionelles Hirngewebe zu zerstören. Ziel ist es, das Gesamtüberleben des Patienten zu verlängern und dabei seine Lebensqualität zu erhalten. Die Tumorresektion kann zum einen infolge des verminderten Hirndrucks progrediente neurologische Defizite verhindern sowie zusätzlich ein besseres Ansprechen auf eine adjuvante Therapie ermöglichen. Zum anderen kann durch eine Wiedererlangung und Stabilisierung eines guten Allgemeinzustandes - als Voraussetzung für eine multimodale Therapie - eine bessere Gesamtprognose sowie ein besseres progressionsfreies Überleben erzielt werden (Stummer et al., 2012).

#### *Indikationen zur Biopsie*

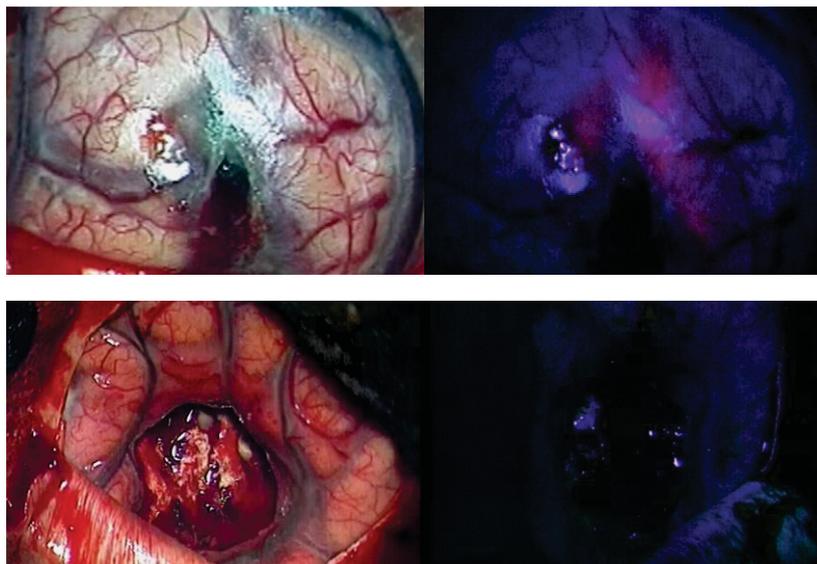
Initial wird geprüft, ob der Befund operabel ist oder zunächst eine Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich ist. Die Entscheidung zur Biopsie kann von diversen Kriterien abhängig sein, unter anderem von der Tumorlokalisierung, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten. Insbesondere bei eloquenten Lokalisationen oder einem diffusen Ausbreitungsmuster wird eine Biopsie erwogen. Besteht in der Differentialdiagnose ein Verdacht auf das Vorliegen eines zerebralen Lymphoms ist die Biopsie einer primär offenen Operation vorzuziehen. Die Biopsie wird in der Regel rahmengestützt mit einem Stereotaxiesystem durchgeführt. Die Proben können schon intraoperativ von einem Neuropathologen histologisch für eine intraoperative primäre Diagnosestellung untersucht werden. Durch die Biopsie können Risiken einer aggressiven Tumorresektion umgangen werden. Sobald der endgültige histopathologische Befund der entnommenen Tumorprobe vorliegt, kann die Indikation zur OP abhängig von der gegebenen Konstellation erneut geprüft werden.

### *Funktionserhaltende Resektion*

Aufgrund des infiltrierenden Wachstums der Gliome in umgebendes funktionelles Gewebe besteht bei der Resektion in die Infiltrationszone das Risiko der Induktion eines permanenten neurologischen Schadens, wie Paresen, Sensibilitätsstörungen oder Dysphasie. Aus diesem Grund ist eine funktionserhaltende und gleichzeitig biologisch vollständige Resektion des Glioms häufig nicht möglich. Demzufolge besteht die Notwendigkeit der Anwendung einer intraoperativen Diagnostik zur erleichterten Identifikation des Tumors und der umliegenden funktionellen Areale. Um die Grenze zwischen malignen Tumorzellen und funktionstragenden Hirnzellen zu erfassen, gibt es verschiedene Hilfsmittel und Überwachungsmethoden.

### *Operationstechniken*

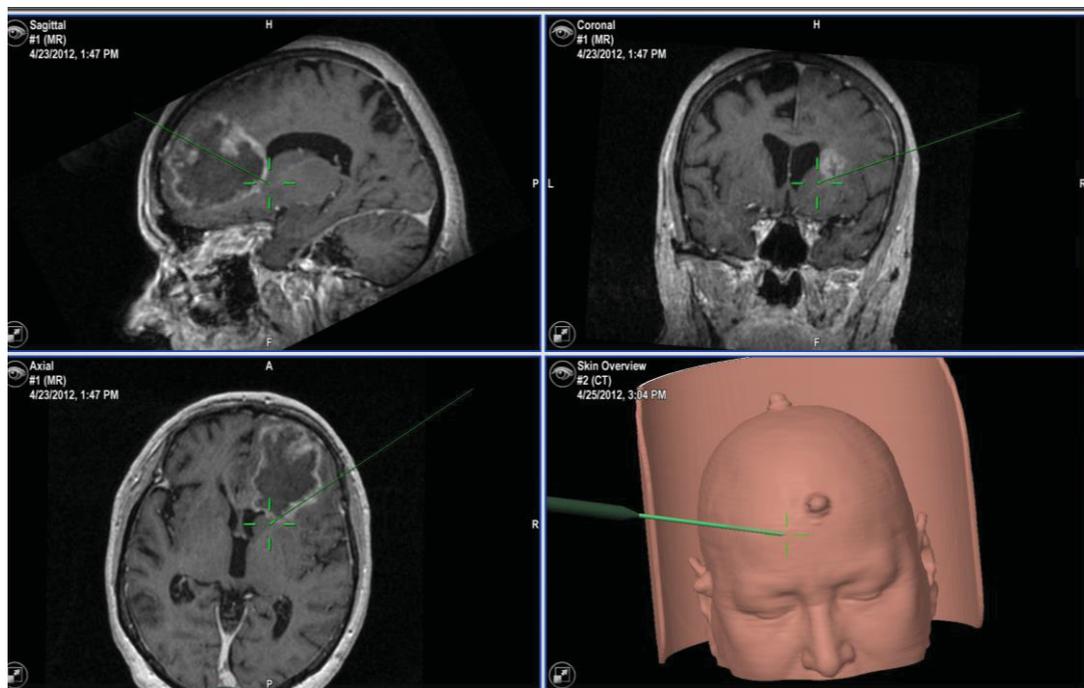
Der Einsatz von 5-Aminolävulinsäure, kurz 5-ALA (siehe **Abb. 5**), wird seit zur intraoperativen Visualisierung von höhergradigen Gliomen bei der Primäroperation genutzt. 5-ALA ist ein Abbauprodukt der Hämbiosynthese, dessen fluoreszierendes Umbauprodukt Protoporphyrin IX in Glioblastomzellen akkumuliert, sodass infolgedessen eine Visualisierung der Tumorzellen sowie Differenzierung von gesundem Hirngewebe möglich wird. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass durch dieses Phänomen das Erreichen einer Komplettresektion annähernd doppelt so häufig wie unter Weißlichtresektion möglich ist (Stummer et al., 2000).



**Abb. 5:** 5-ALA Fluoreszenz beim GBM

Drei Stunden vor Narkosebeginn wird dem Patienten oral dosierte 5-ALA (20 mg pro kg Körpergewicht) in 80 bis 100 ml Wasser gelöst, verabreicht. Die Tumorresektion sollte fünf Stunden nach Medikamenteneinnahme beginnen. Mittels modifizierter Operationsmikroskope (Pentero, Carl Zeiss Meditec, Oberkochen) kann der Chirurg jederzeit durch Einbringen eines 440 nm Filters in die Lichtquelle ein blauviolett Licht erzeugen und infolgedessen den fluoreszierenden Tumor sichtbar erscheinen lassen. Die postoperativen kernspintomografischen Bilder zeigen bei 5-ALA gestützter Operation, bezogen auf die kontrastmittelaufnehmenden Anteile in bis zu 63% der Fälle, eine komplette Exstirpation. Dadurch kann ein verbessertes progressionsfreies Überleben und somit ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht werden (Stummer et al., 2000).

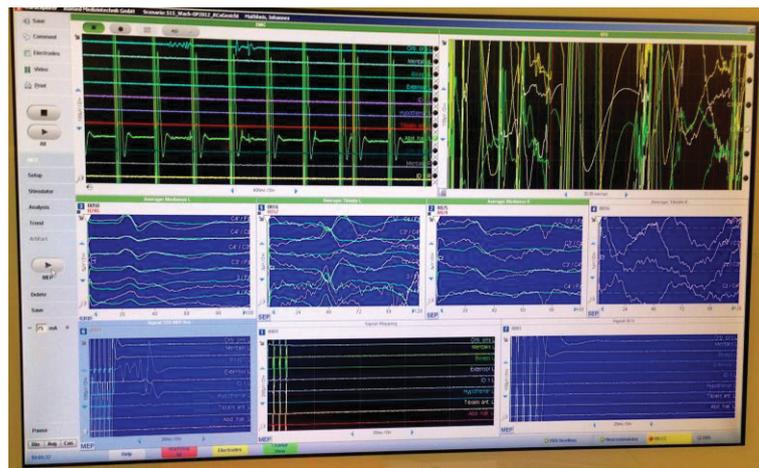
Als weitere verbreitete Methode zur Unterstützung der Tumorresektion wird das Neuronavigationssystem (NAVI) eingesetzt, eine computerunterstützte Technik, die eine virtuelle Navigation durch die Anatomie ermöglicht (siehe **Abb. 6**). Mithilfe des NAVI kann durch die exakte Zuordnung der Lokalisation eines Instrumentensets in der präoperativen Bildgebung die Tumorgrenzen visualisiert und somit eine gute Resektionskontrolle intraoperativ erzielt werden.



**Abb. 6:** Neuronavigationssystem

Möglichst ein Tag vor der Operation wird mithilfe von Markern ein Planungs-CT oder -MRT vom Schädel durchgeführt. Diese Bilder werden mit dem NAVI fusioniert, um einen dreidimensionalen Datensatz zu erstellen. Das NAVI ermöglicht präoperativ eine dreidimensionale Darstellung des Tumors sowie wichtiger Gehirnareale und erleichtert damit die Festlegung des operativen Zugangsweges. Prinzipiell kann mit dieser Methode die Tumorresektion mit einem kleineren Hautschnitt sowie kleinerer Schädelöffnung durchgeführt werden. Zudem kann der Operateur sich intraoperativ jederzeit nochmals mit dem NAVI orientieren und den angestrebten Resektionsrand überprüfen (Ravn, Holmberg, Sorensen, Frokjaer, & Carl, 2014; Senft, Bink, et al., 2011; Senft, Schoenes, et al., 2011).

Zusätzlich hilft zur Überwachung der neurologischen Funktionen des Patienten das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IOM). Durch gezielte Neurostimulation und Herbeiführung neurophysiologischer Antworten können funktionelle Hirnareale identifiziert und überwacht werden (siehe **Abb. 7**).



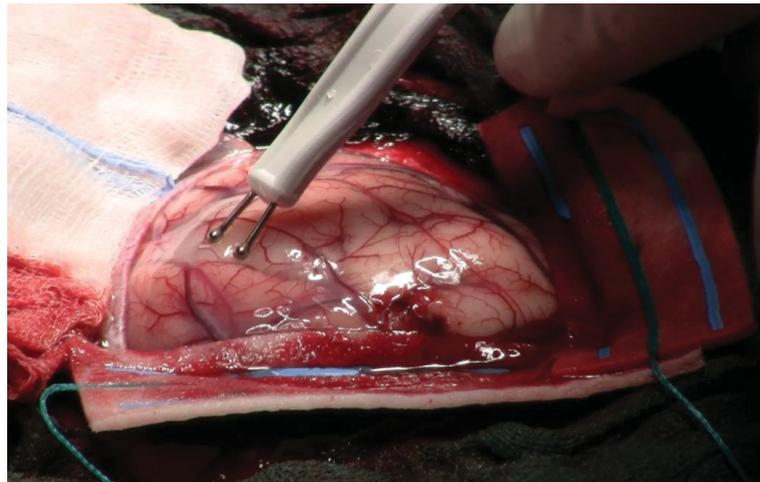
**Abb. 7: Intraoperatives Monitoring (IOM)**

Für das IOM wird zunächst transkranial die „baseline“ Funktionen der somatosensibel evozierten Potenziale (SSEP) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) definiert. Anschließend werden ggf. wichtige neuronale Strukturen im operativen Feld durch direkte Hirnstimulation identifiziert und lokalisiert (Mapping, siehe **Abb. 8**) und dauerhaft durch ein kontinuierliches Neuromonitoring überwacht. Dadurch können signifikant postoperative Defizite vermieden werden. Das IOM beinhaltet sehr variable und vielfältige Untersuchungsformen mit spezifischen Anwendungs-

möglichkeiten. Häufig werden mehrere verschiedene Modalitäten für eine Operation angewendet (Kim, Kim, Seo, & Lee, 2013).

Untersuchungsformen des IOM sind

- somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP),
- motorisch evozierte Potenziale (MEP),
- Elektromyographie (EMG), Elektroencephalogramm (EEG) sowie
- direkte kortikale Stimulation (DCS).



**Abb. 8: Mapping durch direkte kortikale und subkortikale Stimulation mit einem 60 Hz bipolaren Stimulator**

Trotz der optimierten Voraussetzungen durch die Neueinführung und Spezialisierung bildgebender Verfahren zur Verbesserung der Operationsplanung ist die radikale Tumorsektion eloquent gelegener Tumore limitiert. In Kombination mit dem IOM bietet die Wachoperation eine zusätzliche Möglichkeit der funktionserhaltenden Tumorentfernung. Durch kontinuierlich praktizierte Bewegungs- und Sprachübungen ist eine kontinuierliche Funktionsüberwachung möglich. In der Wachphase werden die motorische und sensorische Sprachfähigkeit (Erkennen und Benennen von Bildern, Zählen, Freies Sprechen) sowie die Fein- und Grobmotorik (Übungen mit dem Arm und der Hand) klinisch geprüft und überwacht (**Abb. 9**). Mithilfe kortikaler und subkortikaler Stimulation wird die Lokalisation der entsprechenden Strukturen identifiziert und das funktionelle Limit der Resektion definiert.



**Abb. 9: Wach-Operation**

Intraoperatives Monitoring ermöglicht durch die Identifikation neurologischer und kognitiver Funktionen eine „aggressive“ zytoreduktive Resektionstechnik, da das Risiko für bleibende neurologische Defizite minimiert wird (Duffau et al, 2008; Szelenyi et al, 2010).

## 1.2.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Innerhalb von sechs Wochen nach der histologischen Diagnosesicherung sollte die kombinierte Radiochemotherapie (komb. RCh) initiiert werden (Stupp et al., 2005). In der Vergangenheit hat sich anhand einer Vielzahl von Studien der Stellenwert einer postoperativen, lokalen Bestrahlung von GBM im Sinne einer Verdopplung der medianen Überlebenszeit gezeigt (Deltour et al.; Walker et al., 1978). Der Behandlungsstandard besteht in einer fraktionierten und hochpräzise durchgeführten Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mit einer Dosis von 1,8 bis 2 Gray (Gy) pro Fraktion und Tag. Die Behandlung erfolgt mit einer Gesamtdosis von 60 Gy an fünf Tagen in der Woche (Montag bis Freitag) über einen Zeitraum von 6 Wochen (Laperriere, Zuraw, Cairncross, 2002). Eine Gesamtdosis unter 60 Gy kann zu einer verminderten Überlebenszeit führen, während eine höhere Dosis als 60 Gy mit einer erhöhten Morbidität verbunden ist (Mornex, Nayel, & Taillandier, 1993). Adaptierte Planungssysteme, spezielle Fixierungshilfen und feine Kollimatoren ermöglichen eine exakte Feldformung mit präziser Bestrahlung (Seewald, 2011). Ziel der Bestrahlung ist die Zerstörung der restlichen Tumorzellen nach der Operation sowie eine Wachstumshemmung des Tumors mit dem Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit. Hierfür wird ein Planungszielvolumen bestimmt, das den Tumorkern und eine Sicherheitszone mit einschließt, um die Auftretenswahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven so gering wie möglich zu halten.

Die Bestrahlung kann akute und/oder langfristige Nebenwirkungen verursachen. Unter den akuten strahleninduzierten Reaktionen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Fatigue-Syndrom und Alopezie bekannt. Zu den Spätfolgen der Bestrahlung zählen Leukencephalopathien, Strahlennekrosen, Myelopathie und neurologische Verschlechterung (Leibel & Sheline, 1987).

Die konkomittierende Chemotherapie mit Temozolomid (konk. TMZ-Therapie) erfolgt parallel zur Bestrahlung mit einer Dosis von 75 mg pro qm Körperoberfläche pro Tag an sieben Tagen in der Woche, vom ersten bis letzten Tag der Bestrahlung, jedoch nicht länger als 49 Tage. TMZ, eine alkylierende Substanz, verringert die Proliferation der Tumorzellen durch Hemmung der DNA-Replikation. Bei oraler Applikation erreicht es nach 20 Minuten seine maximale Wirkstoffkonzentration. Nebenwirkungen dieser alkylierenden Chemotherapie sind Thrombozytopenien

und Neutropenien, die regelmäßige Blutkontrollen erforderlich machen (näheres dazu im folgenden Kapitel). Bei erhöhtem Risiko einer möglichen Pneumocystis carinii Pneumonie aufgrund therapiebedingter Neutropenie erhält der Patient eine antiinfektive Therapie mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim (Cotrim).

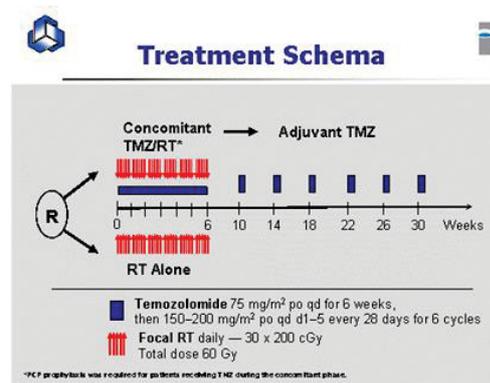
### **1.2.3 Adjuvante Temozolomid Therapie**

Die Kombination des Einsatzes von TMZ und Bestrahlung verbessert durch eine Interaktion den Therapieeffekt, da die strahleninduzierte Motilität von Tumorzellen gehemmt wird (Wedge, Porteous, Glaser, Marcus, & Newlands, 1997). Zudem addiert sich der Haupttherapieeffekt, nämlich die Hemmung des Zellwachstums. Nach der TMZ-Gabe während der Kombinationstherapie schließt sich nach einer vierwöchigen Pause die adjuvante TMZ-Therapie (adj. TMZ-Therapie) an, bei der alle 28 Tage an fünf aufeinander folgenden Tagen TMZ eingenommen wird. Ein Therapiezyklus umfasst damit 28 Tage. Die initiale Dosis beträgt 150 mg pro qm Körperoberfläche für den ersten Zyklus und wird bei adäquaten Blutwerten mit dem zweiten Zyklus auf 200 mg pro qm Körperoberfläche erhöht. Zusätzlich zur TMZ-Einnahme erhalten die Patienten Granisetron mit einer Dosis von 2 mg pro Tag zur Prophylaxe einer durch die Chemotherapie verursachten Übelkeit. Die regelmäßige Kontrolle der Toxizität ist von großer Relevanz, da TMZ zu einer transienter Myelosuppression führen kann. Der bekannte Nadir von TMZ, also das Maximum der Knochenmarkdepression, wurde am Tag 21 des Zyklus beobachtet, daher werden Blutkontrollen an diesem Tag obligat durchgeführt und zeigen die maximale durch den Zyklus induzierte Toxizität.

### 1.3 Aktuelle Literatur zur kontrovers diskutierten Standardtherapie und der Toxizität des TMZ

Seit der Publikation der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)-Studie im Jahre 2005, in der erstmalig die komb. RCh gefolgt von der adj. TMZ-Therapie mit einer reinen Strahlentherapie verglichen wurde, definierte diese Studie aufgrund des verbesserten progressionsfreien Überlebens (nach 2 Jahren: 2 vs. 11%) und der verbesserten Überlebenszeit (medianes OAS 14,6 vs. 12,1 Monaten) einen neuen Therapiestandard für GBM (siehe im Folgenden die Schemata aus der Publikation von Stupp, 2005 in den **Abb. 10-12**). Die zweijährige Überlebensrate bei einer TMZ-Therapie betrug 26,5 vs. 10,4% bei alleiniger Bestrahlung.

Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.



**Abb. 10: Stupp-Schema**

Während die reine Bestrahlungstherapie nach sechs Wochen endete, folgte bei der komb. RCh eine sechsmonatige TMZ-Chemotherapie. Nach Studienprotokoll erfolgte die randomisierte Verteilung histopathologisch gesicherter GBM auf die beiden Therapieformen nach evaluiertem WHO-Status, Alter und Resektionsausmaß.

Komplikationen wie Myelosuppressionen, opportunistische Infektionen und Hämatotoxizitäten waren in diesem Studiensetting akzeptabel, so dass sich die Kombinationstherapie als die wichtigste adjuvante Therapie bei GBM etablierte (Stupp et al., 2005).

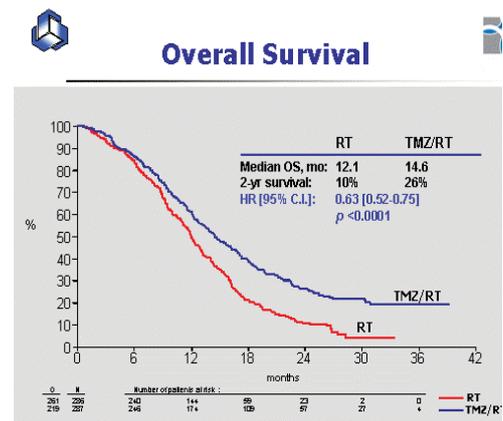
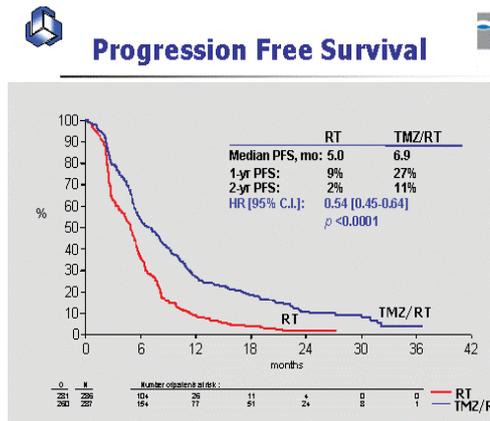


Abb. 11: Schema PFS bei Stupp

Abb. 12: Schema OAS bei Stupp

Allerdings basieren diese Ergebnisse auf einem multizentrischen prospektiv-randomisierten Studiensetting. Außerhalb dieses Rahmens wird in der Literatur von einer Therapieabbruchrate von bis zu 50% berichtet, zumeist mit Hämatoxizität während der konkomittanten Therapie als Hauptursache (Niewald et al., 2011).

Gerber berichtet, dass im Median am Tag 52 (6 bis 7 Woche) der Kombinations-therapie Thrombozytopenien von Grad 3 bis 4 bei 10 Patienten (19%) auftraten. In dieser Studie traten schwere Thrombozytopenien in ca. 80% der Fälle während der Strahlentherapie mit der begleitenden Einnahme von TMZ und in ca. 20% der Fälle während der Erhaltungstherapie mit TMZ auf (Gerber, Grossman, Zeltzman, Parisi, & Kleinberg, 2007). In einer jüngeren Studie konnte TMZ in der begleitenden TMZ-Therapie nur in 56,5 % der Fälle komplett eingenommen werden. In 50% der Fälle wurde die Therapie aufgrund von Hämatoxizitäten abgebrochen (Niewald et al., 2011).

## 1.4 Hypothesen/Fragestellungen und Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der dargestellten Befunde ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Sind die Ergebnisse der EORTC-Studie auch außerhalb einer prospektiv-randomisierten Studie innerhalb eines Einzelzentrums ohne die Logistik einer multizentrischen Studie erreichbar?
- Kann das Therapie-Protokoll von Stupp in der alltäglichen Praxis einer neurochirurgischen Einheit durchgeführt und überwacht werden?
- Welche Herausforderungen stellen sich einem Klinikum bei der Umsetzung dieser Therapie? Welche Bedingungen und Voraussetzungen sollten für eine erfolgreiche Therapie gegeben sein?
- Welche (Hämato-)Toxizitäten treten tatsächlich auf und wie schwerwiegend sind diese? Wie werden Toxizitäten behandelt? Was sind die Konsequenzen schwerer (Hämato-)Toxizitäten und welche Therapien werden alternativ bei Unverträglichkeit oder Abbruch der Standardtherapie angewendet? Welche Ursachen führen tatsächlich zum Abbruch der Therapie und wie hätten diese vermieden werden können?

Zur Alltagstauglichkeit der als Standard definierten Therapie außerhalb einer organisierten Studie gibt es bisher kaum aussagekräftige Publikationen. Vor dem Hintergrund der in den Publikationen erwähneter Toxizität des TMZ als scheinbar zentrales Problem der Standardtherapie und der fraglichen Umsetzung des Therapieprotokolls, erfolgte die im Folgende vorgestellte retrospektive Datenanalyse.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Methoden**

#### **2.1.1 Ermittlung der Daten**

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilte am 20.03.2013 dieser Studie ein positives Ethikvotum mit der Studiennummer 4202.

Die Umsetzung dieser monozentrisch retrospektiven Studie erfolgte im Rahmen einer Analyse von Patientendaten anhand von vorliegenden Patientenakten in Papierform sowie anhand der elektronischen Patientenakten "medico". Abgesehen von allgemeinen Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand, gemessen am Karnofsky-Index (KPS), wurden zudem die Operationsdaten sowie alle therapielevanten Einflussfaktoren ermittelt. Hierzu wurden Abbruchkriterien und im Therapieverlauf auftretende Nebenwirkungen erfasst. Zur Auswertung des Therapieerfolges wurden das Rezidivauftreten und das *Outcome*, gemessen an *PFS* und *OAS*, erfasst. Die Ergebnisse wurden mit denen aus der Publikation von Stupp unter besonderer Beachtung von zwei relevanten Aspekten verglichen: Zum einen interessierte die Compliance, definiert als Erreichen des Behandlungsziels („erfolgreich absolvierte Therapie“ s.u.) bezüglich des konkomitierenden und intermittierenden Therapieschenkels sowie das Ausmaß der Toxizität in den einzelnen Zyklen.

#### **2.1.2 Therapiedurchführung – Kriterien für einen Therapieerfolg sowie Definition des Therapieerfolges**

Die Betreuung und Überwachung der komb. RCh erfolgte durch die Strahlenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf. Die weitere intermittierende TMZ-Therapie, die klinischen Untersuchungen und die MRT-Verlaufskontrollen erfolgten durch die neurochirurgisch/neuroonkologische Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik.

Bei der ambulanten Vorstellung des Patienten wird abhängig von seiner Körperoberfläche die Dosierung für die Chemotherapie bestimmt. Hierfür müssen das aktuelle Gewicht und die Größe erfasst werden. Im weiteren Verlauf sind die re-

regelmäßige Überprüfung des Gewichts und die entsprechende Dosisanpassung therapierelevant. Zur Kontrolle der Hämatotoxizität sind regelmäßige Laborkontrollen obligat, wobei eine Blutabnahme an Tag 21 und unmittelbar vor dem Chemobeginn erfolgt. Zu den therapierelevanten Blutwerten gehört das Blutbild, das Differentialblutbild, die Elektrolyte, die Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff), die Leberenzyme (SGOT, SGPT) sowie die alkalische Phosphatase und das  $\gamma$ -GT.

Als Voraussetzung für eine Therapieinitiierung bzw. -weiterführung gelten adäquate Laborwerte (siehe **Tab. 1**), unauffällige Infektzeichen (Fieber, CRP-Anstieg, erhöhte Leukozyten), guter Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky Index >80%), kein Progress in der Bildgebung sowie eine ausreichende Compliance des Patienten.

Laborparameter	Referenzbereich
Thrombozyten	≥100.000
Leukozyten	≥2500/μl
Neutrophile	≥1500/μl
Hb	≥10g/dl

**Tabelle 1: Definierte Referenzbereiche**

Als erfolgreich absolvierte Therapie gilt die Einnahme von mindestens 6 Zyklen TMZ nach erfolgreicher sechswöchiger komb. RCh ohne Abbruch der Therapie aufgrund von Progressverhalten, Hämatotoxizität, Infektauftreten oder reduziertem Allgemeinzustand. Als häufig auftretende Nebenwirkungen von TMZ gelten Übelkeit und Darmbeschwerden, so dass eine morgendliche Einnahme empfohlen wird, zusammen mit dem Antiemetikum Granisetron. Die zeitliche Einnahme, die Dosierung und auftretende Nebenwirkungen und infolgedessen die Verzögerung, Dosisreduzierung oder ein Abbruch der Chemotherapie wird in individuellen Laufzetteln dokumentiert und beobachtet (**Abb. 13**).

**Patientenblatt Temozolomid Intermittierendes Konzept**

Name, Vorname

**Dosierung (intermittierend):**

Patient:	Geburtsdatum	Adresse	Telefon-Nr.
Name, Vorname	TT.MM.JJJJ	Straße Nr. PLZ Ort	xxx

Datum/ Änderung	Körpergröße in cm	Gewicht in kg	KO in m <sup>2</sup>	Dosierung in m <sup>2</sup> /Tag	tägl. Dosis in mg
TT.MM.JJJJ				150 200 (ab 2. Zyklus)	

**Vorläufiger Einnahmeplan:**

Sie nehmen **morgens** insgesamt xx mg Temozolomid ein, verteilt auf:

X x X mg

Gegen die mögliche Übelkeit nehmen Sie 1 h vor Einnahme der Chemotherapie 1 Tbl. Granisetron ein. **Die Einnahme erfolgt für 5 Tage, dann erfolgen 23 Tage Pause. Am 21. Tag nach der ersten Einnahme müssen die Blutwerte kontrolliert werden. Sind diese in Ordnung, erfolgt der nächste Zyklus.**

Zyklus-Nr.	Einnahme		Blut-kontrolle	Wiedervor-stellung	Bemerkungen
	von	bis	am	am	
1	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ	

**MRT-Bildgebung**

<b>Kontakt:</b>	Neurochirurgische Klinik Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf	<b>Terminvereinbarung:</b> 0211/81-17935 <b>Neuroonko-Team:</b> 0160/90967984 <b>Fax (Blutwerte):</b> 0211/81-19433 <b>medizinischer Notfall:</b> 0211/81-16400
-----------------	---	--

**Abb. 13: Musterlaufzettel**

## **2.2 Patientenauswahl und Einschlusskriterien**

### **2.2.1 Zeitraum und Patientenkollektiv**

Die retrospektive Datenanalyse umfasst 189 Patienten, die im Zeitraum 2005 bis 2013 an einem primären GBM nach dem Stupp-Protokoll behandelt worden sind. Die Abfrage der Datenbank der Neurochirurgie Uniklinik Düsseldorf generierte eine Liste, die 650 Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoms umfasste. Die Selektion der Patienten erfolgte anhand folgender Einschlusskriterien:

1. neudiagnostiziertes GBM oder Gliosarkom WHO-Grad IV,
2. Patientenalter größer oder gleich 18 Jahre,
3. postoperative Kombinationstherapie aus Bestrahlung und TMZ im Rahmen der derzeitigen Standardtherapie (Beginn innerhalb von ca. 50 Tagen nach der Operation),
4. ausreichend dokumentierter Therapieverlauf (zeitliche Dauer, Laborwerte, MRT-Untersuchungen).

### **2.2.2 Diagnostik/Bildgebung**

Die präoperative Bildgebung erfolgt entweder in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf oder auswärts. Nach der Tumorresektion erhalten alle Patienten innerhalb von 72 Stunden eine frühe postoperative MRT-Untersuchung. Eine Bildgebung zu einem späteren Zeitpunkt würde aufgrund der postoperativen morphologischen Veränderungen des Hirngewebes die adäquate Beurteilung des Resektionsergebnisses erschweren. Sechs Wochen nach dem letzten Bestrahlungstag erfolgt die erste MRT-Verlaufskontrolle, welche nach drei Monaten wiederholt wird. Liegt ein Resttumor vor, erfolgt eine engmaschigere Kontrolle in einem Intervall von 2 Monaten. Bei unsicherem Progressverhalten im MRT erfolgt eine FET-PET-Untersuchung zur Überprüfung der Stoffwechselaktivität. Die endgültige Diagnosesicherung kann in den meisten Fällen letztendlich durch eine operative Resektion verbunden mit einer histopathologischen Aufarbeitung erfolgen.

## 2.3 Evaluation auftretender Nebenwirkungen und deren Beobachtung und Kontrolle

### 2.3.1 Definition der Toxizität nach Common Toxicity Criteria (CTC)

Entsprechend der WHO-Klassifizierung wird eine Grad 3 oder 4 Hämatotoxizität nach der Common Toxicity Criteria (CTC, Version 2.0) definiert (**Tab. 2**). Hierbei werden unerwünschte Ereignisse systematisch eingeteilt und Akutreaktionen, die nach einer Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie auftreten, zusammengefasst. Gemäß dem vorgegebenen Score wäre eine Grad 1-Toxizität ein geringes und leicht unerwünschtes Ereignis, beim Grad 2 wäre das Ergebnis mäßig und deutlich unerwünscht. Ab Grad 3 spricht man von einem starken und ausgeprägt unerwünschtem Ereignis und eine Grad 4-Toxizität wäre lebensbedrohlich.

Hämatotoxizität	
Leukozytopenie ( $\times 10^9/L$ )	Grade III < 2,0-1,0
	Grade IV < 1,0
Thrombozytopenie ( $\times 10^9/L$ )	Grade III < 50,0-25,0
	Grade IV < 25,0
Neutropenie ( $\times 10^9/L$ )	Grade III < 1,0-0,5
	Grade IV < 0,5
Anämie (Hb $\times 10^9/L$ )	Grade III < 8-6,5
	Grade IV < 6,5

**Tabelle 2: Hämatotoxizitäten: Wertebereich**

Voraussetzung für die Therapieinitiierung ist ein adäquater Allgemeinzustand und eine entsprechende hämatologische, renale und hepatische Funktion.

### 2.3.2 Ursachen für Therapieverzögerung oder -abbruch

Eine Unterbrechung der Therapie erfolgt bei stark erniedrigten Blutzellwerten, d.h. bei einer Senkung der Thrombozyten auf unter 100.000, der Leukozyten auf unter 2.500, der Neutrophile auf unter 1.500 sowie bei einem Hämoglobinwert von we-

niger als 10. Die Absetzung des Chemozyklus erfolgt bei andauernder Myelosuppression, bei einem stark reduzierten Allgemeinzustand, beim Vorliegen einer Infektion, beim Auftreten einer Progression oder bei fehlender Compliance. Eine Reduktion der Temozolomid-Dosierung kann bei erniedrigten Blutzellwerten obligat werden, dabei richtet sich die Dosisanpassung nach dem Nadir am Tag 21 eines Zyklus. Wenn die Leukozyten unter 1000/ $\mu$ l sinken und/oder die Thrombozyten unter 25.000/ $\mu$ l, wird die Dosis auf 150 mg/qm reduziert. Sollte unter der verringerten Dosis erneut eine Myelosuppression auftreten, wird weiter auf 100 mg/qm reduziert. Eine Dosissteigerung wird ab dem 2. Zyklus eingeleitet, sofern keine der erwähnten unerwünschten Ereignisse eintreten.

Die Therapie wird eingestellt, wenn der Nadir fortwährend auch bei niedrigster Dosis unterschritten wird oder für den Patienten aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustandes lediglich eine Palliativbehandlung infrage kommt.

Regelmäßige Blutuntersuchungen, wie bereits aufgeführt, sind demzufolge vor jedem Zyklus vorzunehmen, wobei Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff), Leberenzyme (SGOT, SGPT) sowie AP und  $\gamma$ -GT kontrolliert werden. Am Tag 21 sollten insbesondere Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin wiederholt bestimmt werden. Zudem erhalten die Patienten eine Liste zur Dokumentation der möglichen Nebenwirkungen, die während der TMZ-Einnahme auftreten können (**Abb.14**).

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Erbrechen</b>	kein	1x/d	2-5x/d	6-10x/d	>10x/d
<b>Bewusstseinsgrad</b>	wach	vorübergehend müde	Schläfrigkeit <50%	Schläfrigkeit >50%	
<b>Obstipation</b>	keine	leicht	mäßig	Blähungen des Bauches	Blähungen des Bauches oder Erbrechen
<b>Diarrhoe</b>	keine	gering vermehrt, 2-3 Stühle/d	4-6 Stühle/d, nächtl. O. Krämpfe	7-9 Stühle/d, Inkontinenz oder schwere Krämpfe	>10 Stühle/d oder blutige Stühle
<b>Schmerzen</b>	keine	leichte	mäßige	starke	unbeherrschbare
<b>Haarausfall</b>	keinen	leichter	mittlerer, fleckförmig	kompletter, reversibel	irreversibler
<b>Infektion</b>	keine	gering, keine Th.	mäßig, orale AB	stark, i.v. AB	Sepsis
<b>Juckreiz</b>	keinen	leichter	mittlerer	schwerer	sehr schwerer
<b>Hautausschlag</b>	keinen	leichter	mittlerer	schwerer	sehr schwerer
<b>Geschmack</b>	normal	gering verändert, metallisch	deutlich verändert		
<b>Schlafstörung</b>	keine	gering, gelegentlich Medis	mäßig, häufig Medis	Schlafstörungen trotz Medis	
<b>Schwindel</b>	keinen	kontrollierbar	schwer kontrollierbar	unkontrollierbar	

<b>Appetit</b>	normal	vermindert	<1 Woche vermindert	>1 Woche vermindert	Appetitlosigkeit
<b>Übelkeit</b>	keine	Nahrungsaufnahme möglich	geringe Nahrungsaufnahme möglich	keine Nahrungsaufnahme möglich	
<b>Gemütslage</b>	normal	geringe Angst oder Depressionen	mäßige Angstzustände oder Depressionen	starke Angstzustände oder Depressionen	Selbstmordabsichten
<b>Atemnot</b>	keine	leichte	unter starker Belastung	unter leichter Belastung	in Ruhe
	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Gewichtszunahme</b>	<5%	5 – 10%	11 – 20%	>20%	
<b>Gewichtsabnahme</b>	<5%	5 – 10%	11 – 20%	>20%	
<b>Inkontinenz</b>	keine	Stressinkontinenz	spontan, Kontrolle möglich	unkontrolliert	
<b>Gastritis/Ulkus</b>	keine	geringe, Antazida notwendig	mäßige, forcierte Therapie notwendig	starke, OP notwendig	Perforation oder Blutung
<b>Husten</b>	kein	geringer, leichte Medis notw.	mäßiger, starke Medis	starker nicht kontrollierbarer Husten	
<b>Blutungen</b>	keine	geringe	mäßige	starke	massive
<b>Fieber</b>	kein	37,1-38,0°	38,1-40,0°	>40° <24h	>40° >24h

**Abb. 14: Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Beim Auftreten von Komplikationen wie Myelosuppression, Fieber und Blutungsereignisse sind vorgegebene Maßnahmen zu ergreifen. Bei starker Myelosuppression, d.h. beim Absinken der neutrophilen Granulozyten unter 500/ $\mu$ l erfolgt eine stationäre Aufnahme der Patienten und eine prophylaktische Gabe von Ofloxacin und Fluconazol bis zum Erreichen von 500/ $\mu$ l Granulozyten, sowie eine Gabe von Filgrastim/G-CSF bis 2 Tage nach Überschreiten der 500/ $\mu$ l-Grenze. Beim Vorliegen einer Myelosuppression mit Lymphozyten unter 500/ $\mu$ l länger als 5-7 Tage wird die prophylaktische Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Pneumocystis carinii-Infektion empfohlen. Dies wird auch bei begleitender Steroidmedikation angeraten. Entwickelt der Patient Fieber, das heißt eine Temperatur von über 38 Grad sowie eine Leukozytopenie, erfolgt eine stationäre Aufnahme. Sollten bei Thrombozytopenie > 10.000/ $\mu$ l Blutungszeichen beobachtet werden oder bei einem alleinigen Vorliegen einer Thrombozytopenie < 10.000/ $\mu$ l, wird die stationäre Aufnahme und die Gabe von 2 Thrombozytenkonzentraten pro Tag bis zur Stabilisierung der Werte über 25.000/ $\mu$ l empfohlen.

Voraussetzung für die Überwachung der TMZ-Einnahme, das Erkennen und die rechtzeitige Behandlung der geschilderten Komplikationen ist eine regelmäßige Patientenvorstellung zur Verlaufskontrolle. Hierfür werden die Patienten entweder in die Ambulanz einbestellt oder bei langem Fahrweg telefonisch kontaktiert und

die Blutwerte eingefordert. Ohne vorliegende Blutwerte darf keine TMZ-Einnahme beginnen.

### 2.3.3 Definition einer Progression

Die Identifikation der Progression bzw. eines Rezidives sowie die Abgrenzung zur Pseudoprogression sind von großer Relevanz für die weitere Therapieentscheidung. Seit 1990 hat man die Tumorprogression nach den Macdonald-Kriterien definiert. Mittlerweile haben sich verschiedene Definitionen etabliert, welche in der folgenden Tabelle aus der Arbeit von Chinot (März 2013) zusammengefasst sind (Tab. 3).

Macdonald	AVAglio	RANO	RTOG 0825
≥25% increase in enhancing lesions	≥25% increase in index lesions	≥25% increase of enhancing lesions on stable or increasing doses of corticosteroids	≥25% increase of enhancing disease (2 diameters)
Any new lesion	Unequivocal progression of existing nonindex lesions	Significant increase in nonenhancing (T2/FLAIR) lesions (not caused by comorbid events)	Any new lesion
Clinical deterioration	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any new lesion</li> <li>Worsened neurologic symptoms (only applies if corticosteroid dose is stable or increased)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any new lesion</li> <li>Clear clinical deterioration (not attributable to other causes from the tumor or changes in corticosteroid doses)</li> <li>Clear progression of nonmeasurable disease</li> </ul>	Worsened neurologic symptoms (only applies if corticosteroid dose is stable or increased)

**Tabelle 3: Verschiedene Definitionen der Progression (adaptiert nach Chinot et al., 2013)**

In der vorliegenden Analyse gelten die RANO-Kriterien, die Veränderungen des Hirngewebes durch Operation und adjuvanter Therapie mit einbeziehen. Die RANO-Kriterien besagen, dass eine Progression vorliegt,

- sobald die KM-anreichernde Läsion um 25% oder mehr zunimmt bei unveränderter oder gesteigerter Kortisoneinnahme,
- wenn nicht KM-anreichernde Läsionen in der T2/FLAIR Sequenz zunehmen,
- bei neu auftretenden Läsionen oder bei stark reduziertem Allgemeinzustand (hierbei müssen andere Ursachen ausgeschlossen werden) (Chinot et al., 2013).

## 2.4 Statistische Analyse

Die Analyse aller Daten wurde mit dem Programm *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) Version 20.0 für Mac (2011) durchgeführt. Die Datenexploration und Plausibilitätsprüfung erfolgte deskriptiv durch Zusammenfassung der Daten und die Berechnung von Mittelwerten, dem Median, dem Maximum und dem Minimum sowie Häufigkeiten und anschließender Ordnung und Darstellung in graphischer bzw. tabellarischer Form. Mittelwerte und Standardabweichungen werden im Folgenden als M+/- SD berichtet.

Bei allen verwendeten parametrischen Tests wurden die jeweiligen Voraussetzungen (z.B. Normalverteilung oder Varianzhomogenität der Daten) mit den entsprechenden Tests (z.B. Kolmogorov-Smirnov-Test; Levene-Test) geprüft. Zwecks einer besseren Lesbarkeit werden diese Ergebnisse aber nur dann berichtet, wenn Voraussetzungen grob verletzt und Konsequenzen (z.B. die Anwendung non-parametrischer Verfahren) daraus gezogen wurden.

Basierend auf der deskriptiven Statistik wurde die analytische Statistik erstellt. Hierfür wurden Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. abhängige Stichproben inferenzstatistisch abgesichert. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem X-Test analysiert. Bei beiden Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  zu Grunde gelegt.

Die Signifikanztests wurden bei gerichteten Hypothesen einseitig, bei ungerichteten Hypothesen zweiseitig durchgeführt.

Mittelwertunterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse analysiert. Um im Falle einer signifikanten Varianzana-

lyse zu ermitteln, welche Gruppen sich voneinander unterscheiden, wurde der Turkey-Test als posthoc-Signifikanztest verwendet.

Zusammenhänge zwischen intervallskalierten Daten wurden durch eine Berechnung von Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen überprüft und inferenzstatistisch durch den entsprechenden t-Test für Korrelationskoeffizienten abgesichert.

Die Identifikation von Prädiktoren bzw. Einflussfaktoren zur Vorhersage einer Progression wurde mit Hilfe von binär logistischer Regression bei dichotom kodiertem Kriterium erfasst.

Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit (*Overall Survival, OAS*) sowie die progressionsfreie Überlebenszeit (*Progressionfree Survival, PFS*) erfolgten anhand von Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven. Ferner wurde das Überleben mit weiteren Differenzierungen der Stichprobe analysiert und die Abhängigkeit von Einflussfaktoren ermittelt (Ullrich, 2008).

Das OAS ist als Zeitspanne zwischen der histopathologischen Diagnosesicherung, d.h. dem OP-Datum, und dem Eintritt des Todes definiert. Das PFS ist die Zeitspanne zwischen der Diagnosesicherung und dem im Mrt verdächtigem oder histopathologisch gesichertem Rezidivaufreten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

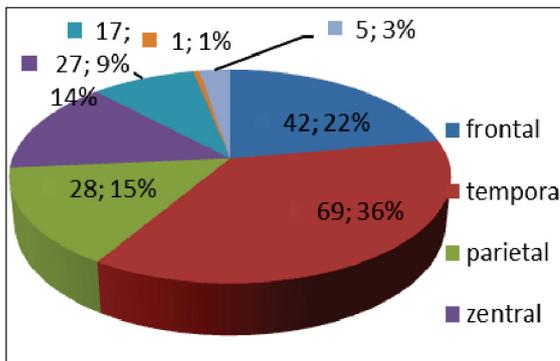
##### 3.1.1 Patientencharakteristika und OP-Daten

Von 650 Patienten mit der Diagnose Gliom wurden 430 mit neu diagnostiziertem GBM im Zeitraum Januar 2005 bis Januar 2013 in der Neurochirurgie Uniklinik Düsseldorf therapiert. Aufgrund unvollständiger Daten und abweichender Therapieprotokolle kamen 241 Patienten für die Studie nicht in Frage. Letztendlich konnten 189 primär diagnostizierte GBM-Patienten (116 männlich, 73 weiblich) mit einem Altersmedian von 61 Jahren in die Analysen eingeschlossen werden (**Tab. 4**).

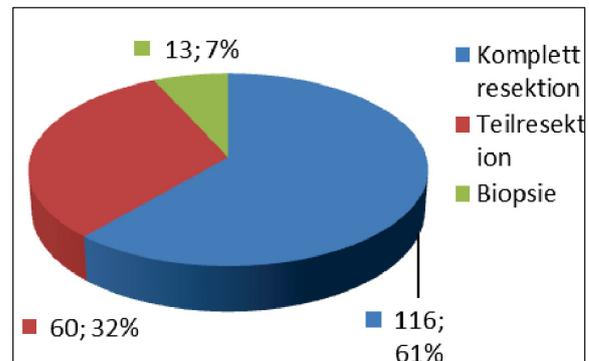
Erkrankungsalter	Jahre	Alter/Geschlecht	N (%)
Mittelwert	60,59	<50 Jahre	31 (16,4)
Median	61,00	≥50 Jahre	158 (83,6)
Intervall	23-85	männlich	116 (61,4)
SD	12,54	weiblich	73 (38,6)

**Tabelle 4: Patienten Charakteristika**

Die Tumorlokalisation in der untersuchten Kohorte entspricht dem in der Literatur beschriebenen Vorkommen. Es zeigen sich gehäuft temporal und frontal gelegene GBM, während die Seitenlokalisation keinen relevanten Unterschied in der Häufigkeit aufweist (links: 98 (51,9%) vs. rechts: 91(48,1%)). Zur besseren Verdeutlichung sind die Daten in **Abb. 15** grafisch dargestellt:



**Abb. 15: Tumorlokalisation**



**Abb. 16: Resektionsgrad**

Eine zytoreduktive Operation erfolgte bei 176 Patienten (116 Komplettresektionen, 60 Teilresektionen). 13 Patienten erhielten eine diagnostische stereotaktische Biopsie (**Abb. 16**).

Der mediane präoperative KPS beträgt 90% und verbessert sich unmittelbar postoperativ vor Beginn der Radiochemotherapie auf 95%. Insgesamt sind ca. 90% der Patienten mit einem KPS  $\geq 70$  operiert worden, nach der OP verbesserte sich dieser Wert auf ca. 93% (**Tab. 5**).

prä-Op KPS	0-100	post-Op KPS	0-100
Mittelwert	91,52	Mittelwert	92,51
Median	90,00	Median	95,00
Intervall	50-100	Intervall	60-100
SD	9,95	SD	9,94
prä-Op KPS	N (%)	post-Op KPS	N (%)
$\geq 70$	170 (89,9)	$\geq 70$	175 (92,6)
$< 70$	8 (4,2)	$< 70$	6 (3,2)
fehlend	11 (5,8)	fehlend	8 (4,2)

**Tabelle 5: OP/KPS**

### 3.1.2 Kombinierte Radiochemotherapie

161 Patienten beendeten die kombinierte Radiochemotherapie nach Therapieplan ohne auftretende relevante Nebenwirkungen. Der Zeitraum zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie beträgt im Mittel 4 Wochen (Median) und die mittlere Bestrahlungsdauer 6 Wochen (Median). Die Bestrahlung wurde im Mittel (Median) mit einer Gesamtdosis von 60 Gy und 30 Fraktionen durchgeführt (siehe **Tab. 6**).

Zeit: Op_RCh	Wochen	Dauer RCh	Wochen
Mittelwert	4,44	Mittelwert	6,02
Median	4,00	Median	6,00
Intervall	1-12	Intervall	2,14-8,71
SD	1,73	SD	0,75

Dosis	Gy	Fraktionen	N
Mittelwert	59,06	Mittelwert	29,47
Median	60,00	Median	30,00
Intervall	26-60	Intervall	13-30
SD	4,21	SD	2,44

**Tabelle 6: komb. Radiochemotherapie**

### 3.1.3 Adjuvante Temozolomid Therapie

Eine adj. TMZ-Therapie wurde bei 156 (83%) Patienten eingeleitet. Im Median wurden 6 Zyklen TMZ eingenommen, bei einem Intervall von 1 bis 40 Zyklen. 95 (61%) Patienten beendeten erfolgreich 6 Zyklen ohne weitere auftretende Nebenwirkungen. Bei 105 (67,3%) Patienten erfolgte eine Dosissteigerung auf 200mg/qm. Bei 61 (39,1%) Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Die Ursachen hierfür werden später näher erläutert. **Tab. 7** fasst die relevanten Daten noch einmal zusammen:

Anzahl TMZ-Zyklen	N (%)
Mittelwert	6,52
Median	6,00
Intervall	1-40
SD	4,58
< 6 Zyklen	61 (39,1)
6 Zyklen	40 (25,6)
> 6 Zyklen	55 (35,3)
Dosiserhöhung	N (%)
erfolgt	105 (67,3)
nicht erfolgt	30 (19,2)
Verschiebung des Zyklus/Dosisreduzierung	N (%)
erfolgt	14 (9,0)
nicht erfolgt	132 (84,6)

**Tabelle 7: Adjuvante TMZ-Therapie**

### 3.1.4 Unerwünschte Ereignisse der komb. RCh

#### 3.1.4.1 Nebenwirkungen

In der folgenden **Tab. 8** sind alle im Rahmen der komb. RCh aufgetretenen Nebenwirkungen mit der Häufigkeit ihres Auftretens dargestellt. Hierbei sind insbesondere die Toxizität mit 14,8%, neurologische Auffälligkeiten (14,3%) sowie der reduzierte Allgemeinzustand der Patienten (11,6%) als relevante Nebenwirkungen gehäuft aufgetreten.

<b>Toxizität</b>	<b>N (%)</b>	<b>Ödem_N(%)</b>	<b>N (%)</b>
aufgetreten	28 (14,8)	aufgetreten	5 (2,6)
nicht aufgetreten	139 (73,5)	nicht aufgetreten	177 (93,7)
<b>Reduzierter AZ</b>	<b>N (%)</b>	<b>Infekt</b>	<b>N (%)</b>
aufgetreten	22 (11,6)	aufgetreten	6 (3,2)
nicht aufgetreten	160 (84,7)	nicht aufgetreten	175 (92,6)
<b>Neurologie</b>	<b>N (%)</b>		
aufgetreten	27 (14,3)		
nicht aufgetreten	155 (82,0)		

**Tabelle 8: Aufgetretene Nebenwirkungen**

Erkrankungsalter, operative Therapie, postoperativer Karnofsky Index, Nebenwirkungen während der komb. RCh bestehend aus „Reduziertem Allgemeinzustand“, „Infekt“, „Ödem“, „Neurologische Auffälligkeiten“ und „Toxizität“ klären in einer binär logistischen Regression mit dem Kriterium Therapieerfolg (erfolgreiche vs. abgebrochene komb. RCh) 51,0% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) auf ( $X= 52,12$ ,  $p<0,001$ ). In 90,1% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten mit erfolgreich beendeter Therapie und abgebrochener Therapie. Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich dabei die beiden während der Therapie auftretenden Nebenwirkungen „Reduzierter Allgemeinzustand“ ( $p<0,001$ ,  $OR=0,061$ [95%CI: 1,03, 2,65],  $p = .012$ ) und „Toxizität“ ( $p<0,001$ ,  $OR=0,027$ ), während alle anderen Prädiktoren sich als nicht relevant zeigten: „Infekt“( $p<0,848$ ,  $OR=0,687$ ), „Ödem“( $p<0,999$ ,  $OR$  nicht zu berechnen) „Neurologische Auffälligkeiten“ ( $p<0,114$ ,  $OR=6,124$ ).

### **3.1.4.2 Verzögerung und Abbruch**

Von 189 Patienten haben 161 (85,2%) die komb. RCh-Therapie erfolgreich beendet. 28 (14,8%) Patienten absolvierten sie nicht nach dem Therapieplan aufgrund verschiedener Ursachen, die zur Verzögerung, zum Pausieren oder zum Abbruch führten. Dabei hat lediglich ein Patient die Bestrahlung abgebrochen, 8 Patienten sowohl die Bestrahlung als auch die konk. TMZ-Therapie und insgesamt 13 Patienten haben die konk. TMZ-Therapie vorzeitig beendet. Eine Verzögerung oder Unterbrechung der Therapie trat bei 6 Patienten auf.

Von den insgesamt 28 Patienten mit abweichendem Therapieverlauf haben 10 Patienten keine weitere adjuvante Therapie begonnen. Verschiedene Gründe haben eine Therapieinitiierung verhindert, darunter Progress (3 Pat.), reduzierter Allgemeinzustand (4 Pat.), persistierende Myelosuppression durch TMZ (1 Pat.), Sepsis (1 Pat.) und perforierter Sigmadivertikel mit Peritonitis (1 Pat.). Diese 10 Patienten hatten zuvor die komb. RCh unterbrochen aufgrund von Toxizität (3 Pat.), red. AZ (2 Pat.), Patientenentscheidung (3 Pat.), Progress (1 Pat.), Sepsis (1 Pat.).

Unter den 28 Patienten haben 11 Patienten die adjuvante Therapie begonnen jedoch nicht erfolgreich beendet aufgrund von Toxizität (5 Pat.), Progress (4 Pat.) und red. AZ (2 Patienten). Der Therapieabbruch erfolgte zuvor aufgrund von Toxizität (7 Pat.); schlechten Leberwerten (2 Pat.) und AZ-Verschlechterung (2 Pat.).

6 von 28 Patienten haben lediglich die Therapie unterbrochen bzw. verschoben oder verzögert angefangen. 3 von den 6 Patienten pausierten aufgrund der Toxizität. Davon haben 2 Patienten keine adjuvante Therapie aufgrund von lost to follow up und Progress erhalten. Der dritte Patient hat aufgrund eines Progresses die adj. TMZ-Therapie abgebrochen. 2 von den 6 Patienten, die aufgrund von aufgetretenen Infekten pausierten, haben danach die adj. TMZ-Therapie gut vertragen und erfolgreich beendet. 1 Patient hat die Therapie beim Auftreten einer Lungenembolie unterbrochen, bekam daraufhin die adj. TMZ-Therapie, die jedoch aufgrund eines Progresses aussetzte. 1 Patient beendete die Therapie aufgrund von Toxizität, vertrug jedoch im Nachhinein 8 Zyklen adj. TMZ-Therapie.

Folgende Ursachen haben bei den genannten 28 Patienten zum Abbruch bzw. Verzögerung oder Pausieren der komb. RCh Therapie geführt:

- Toxizität des TMZ (13 Patienten (46,6%)),
- reduzierter AZ (7 Patienten (25,0%)),
- erhöhte Leberwerte (2 Patienten (7,1%)),
- Infekt (2 Patienten (7,1%)),
- Progress (1 Patient (3,6%)),
- Therapieende auf eigenem Wunsch (3 Patienten (11%)).

Die aufgetretenen Nebenwirkungen in Relation zu allen 189 Patienten sind in **Tab. 9** dargestellt. Es zeigt sich, dass eine aufgetretene Komplikation sehr selten zum Abbruch der Therapie führt, wenn man die Häufigkeiten in Beziehung zur Gesamtpopulation setzt. Die Toxizität ist mit 6,9% bei 13 Patienten der häufigste Grund für Therapieverzögerung bzw. -abbruch, während die Progression mit 0,5% kaum auftritt. Mögliche Gründe und Zusammenhänge werden später näher erläutert.

Ursachen	N (%)
Toxizität	13 (6,9)
Reduzierter AZ	7 (3,7)
Infekt	2 (1,1)
Patientenentscheidung	3 (1,6)
erhöhte Leberwerte	2 (1,1)
Progress	1 (0,5)
Therapie nach Plan	161 (85,2)

**Tabelle 9: Abbruch/Verzögerung**

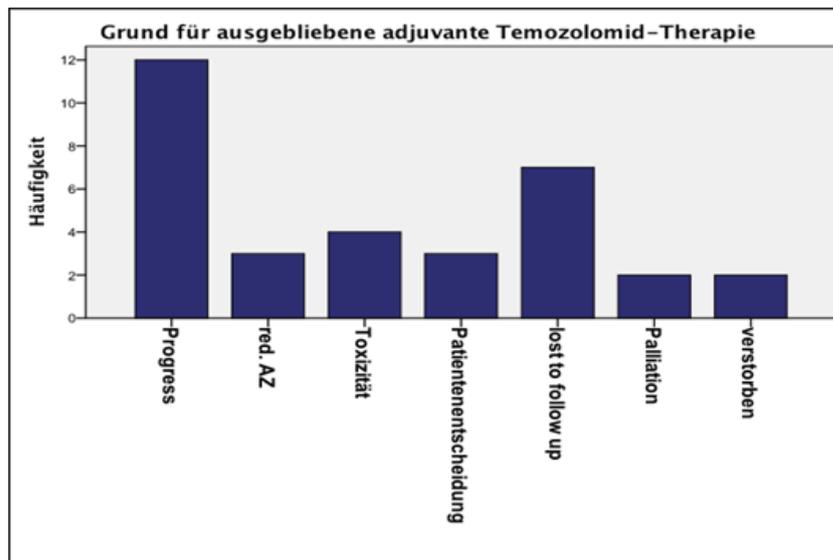
### 3.1.5 Unerwünschte Ereignisse der adj. TMZ-Therapie

#### 3.1.5.1 Einflussfaktoren

Erkrankungsalter, postoperativer Karnofsky Index, Dosiserhöhung des TMZ bzw. Dosisreduzierung oder Verschiebung des gesamten TMZ-Zyklus klärten in einer binär logistischen Regression mit dem Kriterium Therapiererfolg (erfolgreiche vs. abgebrochene adj. TMZ-Therapie) 8,0% der Varianz auf (Nagelkerke  $R^2$ ,  $X=7,14$ ,  $p<0,05$ ). In 65,9% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zu-

ordnung der Fälle mit einer abgebrochenen und mit einer erfolgreich absolvierten Therapie mit mindestens 6 Zyklen TMZ. Keiner der erwähnten Prädiktoren erwiesen sich dabei als signifikant. Als einziger marginal signifikanter Prädiktor zeigt sich die Dosiserhöhung des TMZ.

Bei 33 Patienten erfolgte keine adj. TMZ-Therapie (Abb. 17). Als Hauptursache für einen Therapieabbruch in diesem Abschnitt erwies sich der Verdacht auf Progression (n=12, 36,4%), wobei die klare Differenzierung zwischen Tumor und Pseudoprogression ohne histopathologische Verifizierung unklar blieb. Weitere Gründe für eine fehlende Therapiefortführung waren fehlende Verlaufsbeobachtungen (n=7, 21,2%), Toxizität (n=4, 12%), reduzierter Allgemeinzustand (n=3, 9,1%), eine Therapieablehnung durch den Patienten (n=3, 9,1%), eine Palliativsituation (n=2, 6,1%) und das Versterben des Patienten (n=2, 6,1%).

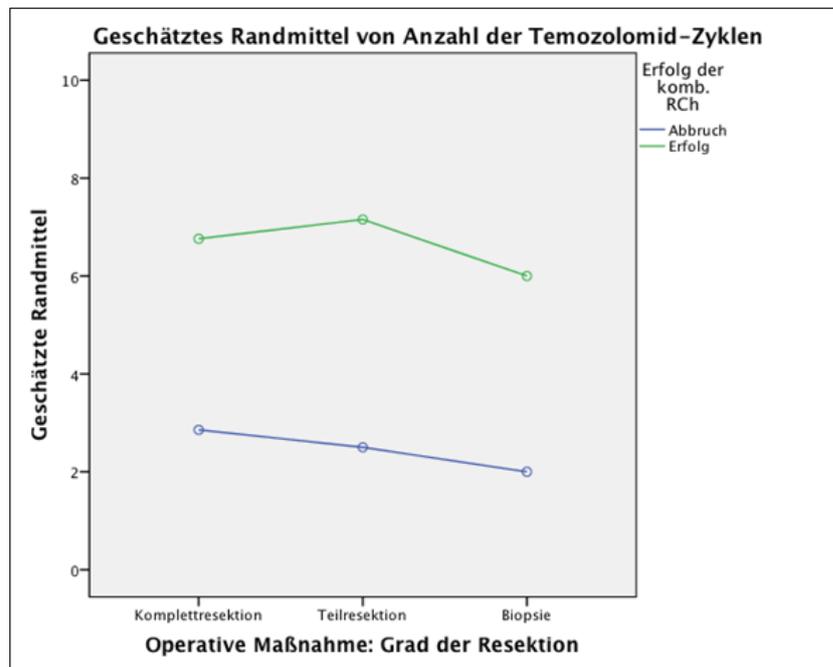


**Abb. 17: Ausbleibende TMZ-Therapie**

Zur Untersuchung eines möglichen Effekts der operativen Therapie und der komb. RCh auf die Zahl der TMZ-Zyklen und somit auf eine erfolgreich abgeschlossene adjuvante Chemotherapie wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (Abb. 18) durchgeführt.

Die Ergebnisse der mehrfaktoriellen ANOVA zeigen einen signifikanten Haupteffekt der komb. RCh ( $F(1,150) = 6,76, p=0,01$ ). Kein signifikanter Haupteffekt besteht für die operative Maßnahme ( $F(2,150) = 0,11, p>0,05$ ). Es zeigte sich ferner keine Interaktion zwischen der komb. RCh und der operativen Maßnahme

( $F(2,150) = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ). Patienten mit erfolgreicher komb. RCh absolvierten im Mittel 6,85 (SD=4,59) TMZ-Zyklen, während es bei einer abgebrochenen Therapie im Mittel lediglich 2,58 Zyklen (SD=1,98) waren (siehe Abb. 18).



**Abb. 18: Varianzanalyse zu TMZ-Zyklen**

Der Effekt einer Dosiserhöhung während der adjuvanten TMZ-Therapie oder einer Dosisreduzierung bzw. Verschiebung des TMZ-Zyklus auf die tatsächliche Zahl der TMZ-Zyklen wurde mittels einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Die Ergebnisse der mehrfaktoriellen ANOVA (*between subjects*) zeigen weder signifikante Haupteffekte einer TMZ-Dosiserhöhung ( $F(2,136) = 0,46$ ,  $p > 0,05$ ) oder einer Dosisreduktion bzw. Verschiebung des Zyklus ( $F(1,136)$ ,  $p > 0,05$ ), noch eine Interaktion zwischen diesen Variablen ( $F(2,136) = 1,21$ ,  $p > 0,05$ ).

### 3.1.5.2 Abbruch

Die Ursachen, die zum tatsächlichen Abbruch der adj. TMZ-Therapie führten, sind in der nachfolgenden Tabelle 10 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Progression des Tumors mit 26% der häufigste Grund für einen Abbruch ist.

Ursachen	N (%)
Progress	41 (26,3)
Toxizität	7 (4,5)
Reduzierter AZ	8 (5,1)
erfolgreiche Therapie	95 (60,9)

**Tabelle 10: Ursachen für Abbruch**

Insgesamt trat bei 22 (14,1%) Patienten eine Toxizität während der adj. TMZ-Therapie auf, jedoch ohne nachfolgendem Therapieabbruch.

Die Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Variablen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Zahl der TMZ-Zyklen und dem Auftreten einer Toxizität ( $t_{(140)}=0,20$ ,  $p>0,05$ ). Im Mittel haben Patienten mit aufgetretener Toxizität in 6,91 (SD=4,55) Zyklen TMZ eingenommen. Bei fehlender Toxizität waren es im Mittel 6,69 Zyklen (SD=4,70).

Ein 3 x 2 X-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Toxizität und dem Einfluss auf die Therapie ( $X(1)=0,26$ ,  $p>0,05$  (Cramer-V=0,04)). Dabei entspricht ein Cramer-V-Wert  $>.10$  einem kleinen, ein Wert  $>.30$  einem mittleren und ein Wert  $>.50$  einem großen Effekt.

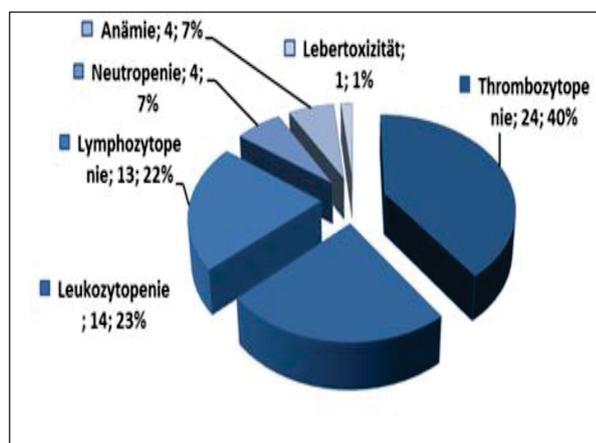
### 3.1.6 Toxizität während gesamter Therapie

In den bisherigen Analysen wurde das Toxizitätsauftreten neben anderen Komplikationen betrachtet, allerdings sind dabei die Art und Schwere der Toxizität und deren Folgen noch nicht berücksichtigt. Insgesamt trat eine Grad 3/4-Toxizität (**Tab. 11**), die zum Therapieabbruch führte, bei 30 Patienten auf (15,9 vs. 90,5% bei fehlender Toxizität), wobei diese Toxizität gehäuft im kombinierten Schenkel auftrat (5,8 vs. 1,6% im adjuvanten Schenkel).

Grad 3/4 Toxizität während gesamter Therapie	N (%)
aufgetreten	30 (15,9)
nicht aufgetreten	140 (74,1)
Abbruch aufgrund Toxizität	N (%)
während komb. RCh	11 (5,8)
während adj. TMZ-Therapie	3 (1,6)
in beiden Phasen der Therapie	4 (2,1)
Insgesamt erfolgreich erhaltene Therapie	171 (90,5)

**Tabelle 11: Toxizität und Folgen**

Das Kreisdiagramm in **Abb. 19** verdeutlicht die Häufigkeit der aufgetretenen Toxizitätsart. Hierbei sind alle Grad 3/4-Toxizitäten aufgeführt, jedoch kam es nicht immer zu einem Therapieabbruch. Die Thrombozytopenie zeigte sich mit 40% als häufigste Toxizität während der gesamten Therapie, gefolgt von der Leukozytopenie mit 23%.



**Abb. 19: Häufigkeit der Toxizitätsarten**

**Tabelle 12** zeigt die Relation der aufgetretenen Toxizitätsarten in Bezug auf die Patientenkohorte. Wie bereits während der komb. RCh zeigen sich auch hier fallende Toxizitätshäufigkeiten im Vergleich zur Gesamtpopulation. Zudem ist der Abbruch der Therapie abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität. Insgesamt treten Toxizitäten häufiger auf, als dass sie zum Abbruch führten.

<b>Thrombozytopenie</b>	<b>N (%)</b>	<b>Neutropenie</b>	<b>N (%)</b>
aufgetreten	24 (12,7)	aufgetreten	4 (2,1)
nicht aufgetreten	146 (77,2)	nicht aufgetreten	167 (88,4)
<b>Leukozytopenie</b>	<b>N (%)</b>	<b>Anämie</b>	<b>N (%)</b>
aufgetreten	14 (7,4)	aufgetreten	4 (2,1)
nicht aufgetreten	157 (83,1)	nicht aufgetreten	167 (88,4)
<b>Lymphozytopenie</b>	<b>N (%)</b>	<b>Lebertoxizität</b>	<b>N (%)</b>
aufgetreten	13 (6,9)	aufgetreten	1 (0,5)
nicht aufgetreten	158 (83,6)	nicht aufgetreten	170 (89,9)

**Tabelle 12: Auftreten von Toxizitäten**

Ein 3 x 2 X-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Toxizität und dem Therapieerfolg der adj. TMZ-Therapie ( $X(1)=5,89$ ,  $p>0,05$  (Cramer-V=0,19)).

In **Abb. 20** wird die Auswirkung der Toxizität auf die Gesamttherapie mittels eines Box Plots verdeutlicht, da keine statistische Normalverteilung vorliegt.

Die 76 Patienten, die die Therapie erfolgreich absolvierten, haben im Mittel 9 (SD=4,66) TMZ-Zyklen durchlaufen (Median=7). Dabei erreichte ein Patient bis zu 40 Zyklen (Extremwert). Eine Toxizität als Ursache für einen Abbruch oder eine Verzögerung der Therapie ist somit bei diesen 110 Patienten nicht aufgetreten.

Betrachtet man die Gruppe mit einer aufgetretenen Toxizität, so konnten hier 9 von 30 Patienten die TMZ-Therapie fortführen und absolvierten im Mittel 10 Zyklen (SD=3,50, Median=12). Die Patienten, die die Therapie abgebrochen haben – wobei nicht immer die Toxizität die Ursache für Abbruch war –, konnten im Vergleich zu den Patienten der Gruppe, in der keine Toxizität auftrat, weniger Zyklen absolvieren (Mittel=2,50, SD=1,16 vs. Mittel=3,02, SD=1,31).

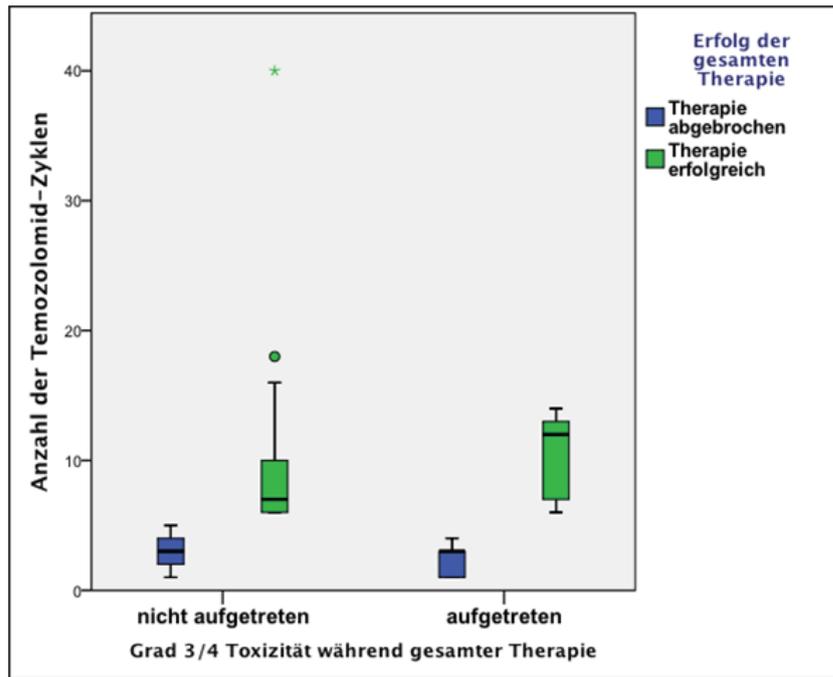
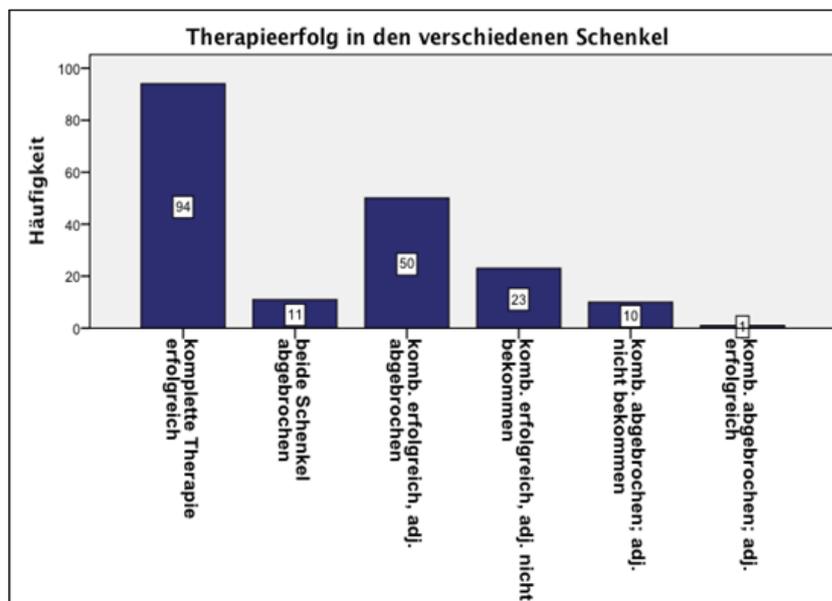


Abb. 20: Auswirkung der Toxizität

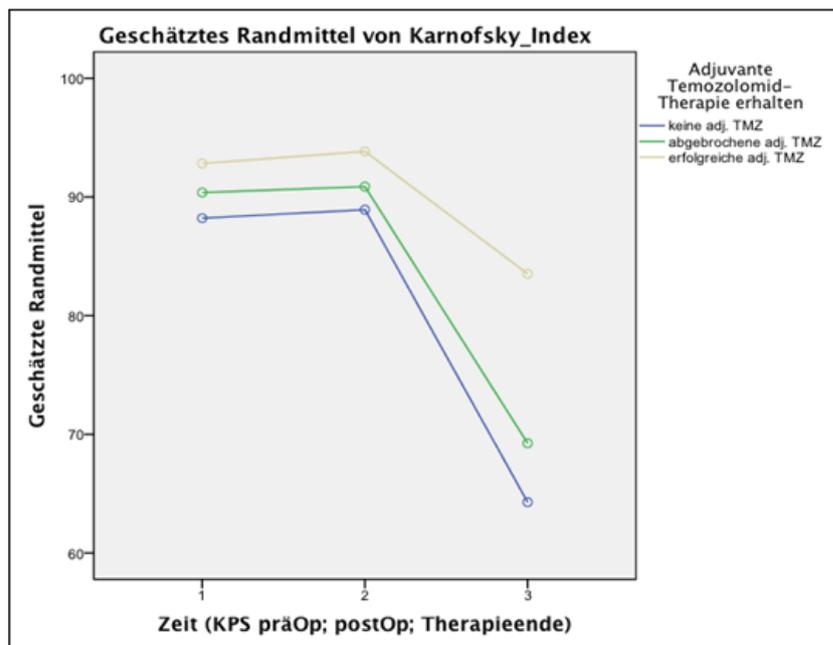
### 3.1.7 Therapie-Erfolg insgesamt und in den separaten Gruppen

Die 189 Patienten lassen sich in Bezug auf die verabreichte Therapie und deren Erfolg oder Abbruch 6 verschiedenen Gruppen zuordnen (**Abb. 21**). Es haben 94 Patienten (49,7%) die komplette Therapie, das heißt sowohl die komb. RCh, als auch die adj. TMZ-Therapie, erfolgreich beendet. Dem gegenüber kam es bei 11 Patienten (5,8%) zum Abbruch der Therapie in beiden Therapie-Schenkeln. 50 Patienten (26,5%) haben nach erfolgreicher komb. RCh die adj. TMZ-Therapie abbrechen müssen, bei wiederum 23 Patienten (12,2%) mit erfolgreicher und 10 Patienten (5,3%) mit abgebrochener komb. RCh konnte die adj. TMZ-Therapie aus verschiedenen Gründen nicht eingeleitet werden. Ein Patient (0,5%) hat nach abgebrochener komb. RCh die adj. TMZ-Therapie erfolgreich beendet.



**Abb. 21:** Therapieerfolg

Der Therapieeinfluss der adj. TMZ-Gabe auf den klinischen Zustand wurde anhand des Karnofsky Index (KPS) mit Hilfe einer gemischten Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Dabei wurde der Karnofsky Index (KPS) präoperativ, postoperativ und am Ende der Therapie, das heißt nach 6 Zyklen bzw. beim Abbruch der Therapie, gemessen (**Abb. 22**).



**Abb. 22: ANOVA zum Therapieeffekt von TMZ**

Die ANOVA, erstellt mit Innersubjektfaktoren (präoperatives KPS, postoperatives KPS und KPS am Ende der Therapie) und Zwischensubjektfaktoren (Patientengruppe mit 6 absolvierten TMZ-Zyklen, Patientengruppe mit abgebrochener adj. TMZ-Therapie (unter 6 Zyklen), Patientengruppe ohne adj. TMZ-Therapie), zeigt, dass der KPS-Wert in allen drei Behandlungsgruppen niedriger ist als vor Beginn der Behandlung ( $F=129,73$ ,  $p<0,001$ ). Der KPS-Wert unterscheidet sich über alle drei Messzeitpunkte hinweg signifikant zwischen den drei Gruppen ( $F=15,13$ ,  $p<0,001$ ). Tukey HSD post-hoc-Tests zeigen, dass der KPS-Wert bei erfolgreicher adj. TMZ-Therapie signifikant größer ist, als bei fehlender oder abgebrochener Therapie. Die signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Therapiegruppe ( $F=9,40$ ,  $p<0,001$ ) zeigt, dass der Karnofsky-Index bei durchlaufender adj. TMZ-Therapie im Zeitverlauf höher liegt als bei einer fehlenden Therapie. Zudem werden deutlich höhere Werte bei der Patientengruppe mit 6 durchlaufenden Zyklen erreicht als bei der mit einer abgebrochenen Therapie. Das Diagramm verdeutlicht zusätzlich den Abfall des Karnofsky-Index von Beginn der Therapie bis zum Ende. Dabei ist die Abnahme bei der Gruppe mit einer vollständig durchlaufenden Therapie geringer als in den anderen Gruppen.

### 3.1.8 Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)

Die Progressionsfreie Überlebenszeit wurde als Zeitspanne zwischen primärer Tumorresektion und erstem Rezidiv bestimmt. Die Berechnung erfolgte in Monate nach der Kaplan Meier-Überlebenskurve (**Abb. 23**). Hierbei ergab sich ein medianes Progressionsfreies Überleben von 9 Monaten (95% CI: 7,40; 10,60) bzw. eines im Mittel von 14,76 Monaten (95% CI: 12,17; 17,40).

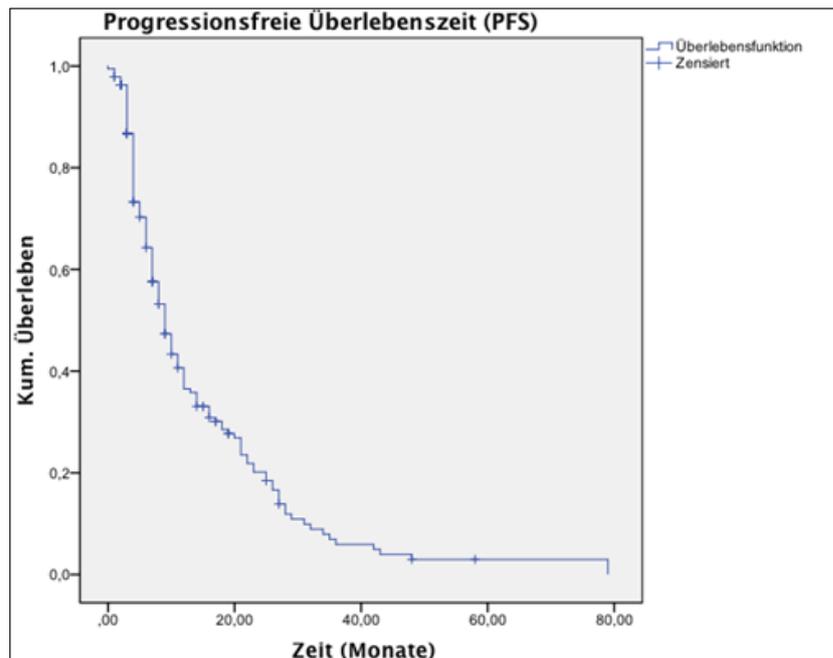


Abb. 23: Kaplan-Meier zu PFS

### 3.1.9 Überlebenszeit nach Progress

Das mediane Überleben nach Progress (**Abb. 24**) beträgt 8 Monate (95% CI: 6,28; 9,72) bzw. im Mittel 12,82 Monate (95% CI: 9,51; 16,14).

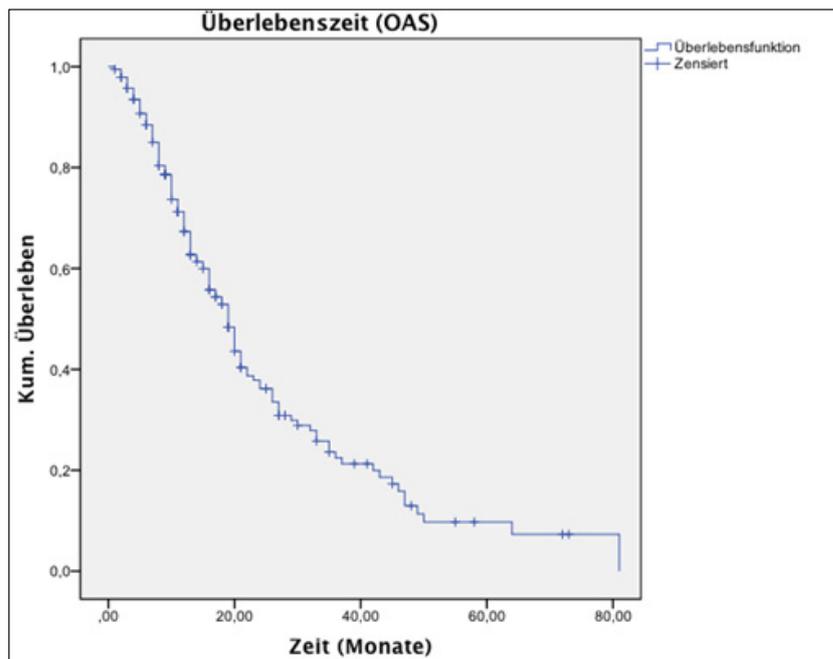


Abb. 24: Kaplan Meier zu OAS nach Progress

### 3.1.10 Gesamtüberleben (OAS)

Es zeigt sich ein medianes Überleben von 19 Monaten (95% CI: 16,39; 21,60) bzw. im Mittel von 25,53 Monaten (95% CI: 21,73; 29,33) ab dem Datum der Operation (Abb. 25).

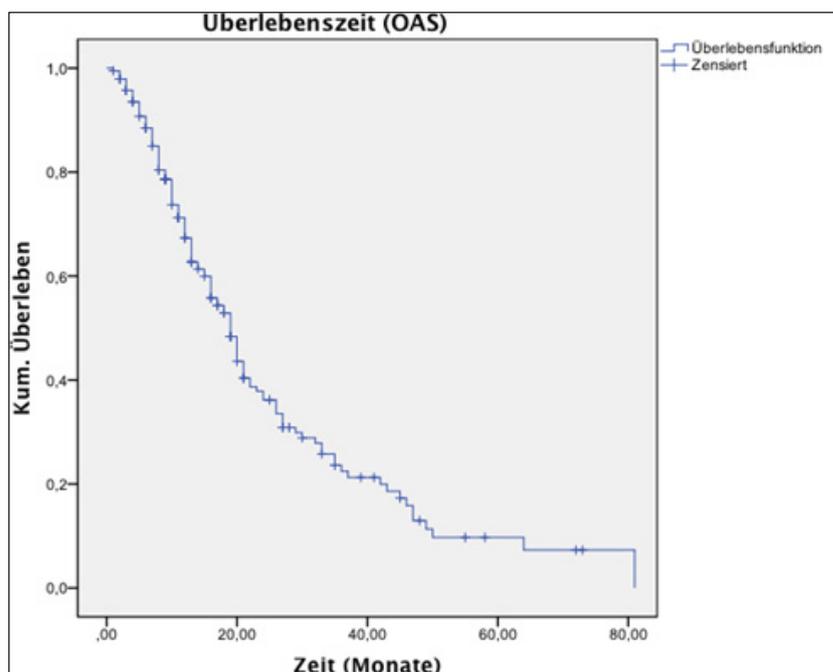
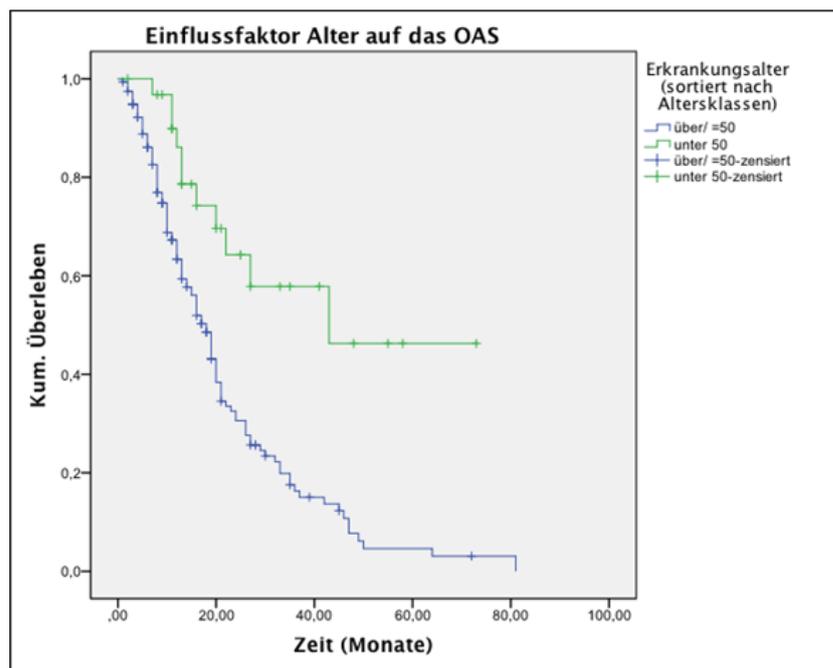


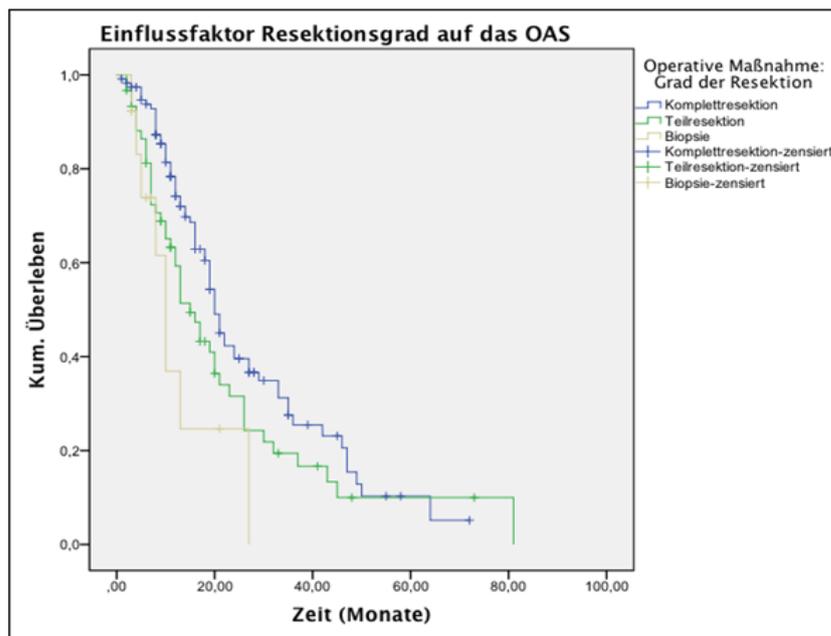
Abb. 25: Kaplan Meier zum Gesamtüberleben

Die Überlebenszeiten wurden nochmals differenziert unter Einbezug verschiedener Einflussfaktoren berechnet (**Abb. 26**). Zunächst wurde der Einfluss des Erkrankungsalters auf das Überleben analysiert. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind hoch-signifikant vom Erkrankungsalter abhängig ( $p < 0,001$  nach Log Rank (Mantel-Cox);  $p < 0,001$  nach Breslow (Generalized Wilcoxon)). Die mediane Überlebenszeit beträgt in der Gruppe der jüngeren Patienten (<50 Jahre) 43,00 und in der Gruppe der älteren Patienten 18,00 Monate und im Mittel 45,70 vs. 21,84 Monate (95% CI, 33,64-57,76 vs. 18,56-25,11).



**Abb. 26: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen von Erkrankungsalter**

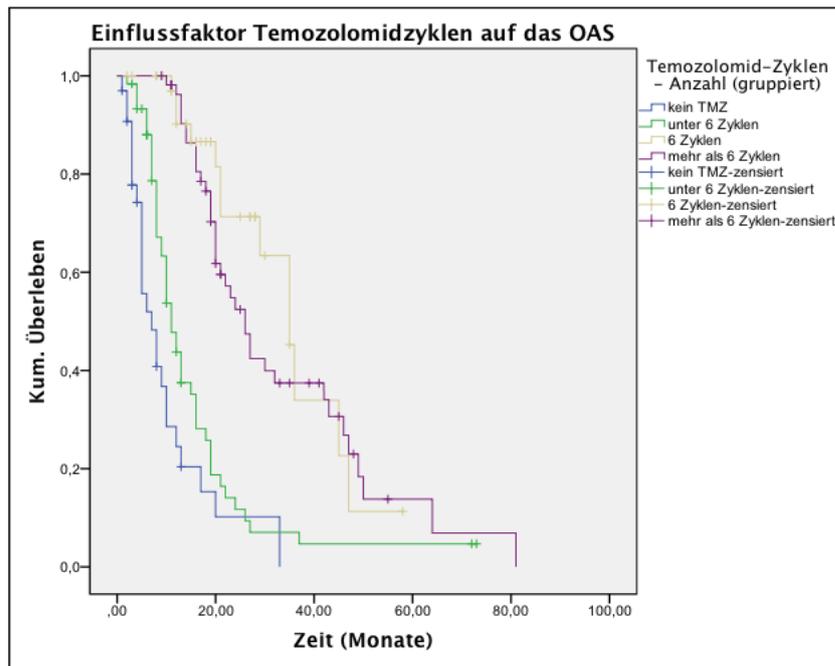
Bei der Untersuchung der operativen Maßnahme auf das Überleben stellte sich heraus, dass es einen signifikanten Unterschied gibt, je nachdem ob der Patient lediglich biopsiert wurde oder ob es im Rahmen einer Tumorexstirpation zur Komplettresektion des Tumors kam ( $p < 0,01$ , nach Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon)). Auf der anderen Seite fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen einer Teilresektion und einer Biopsie sowie zwischen einer Komplettresektion und einer Teilresektion ( $p > 0,05$  nach Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon)) (**Abb. 27**).



**Abb. 27: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen vom Resektionsgrad**

Bei einer Komplettresektion betrug das mediane Überleben 20,00 (95% CI: 17,70; 22,30), bei einer Biopsie 10,00 Monate (95% CI: 7,38; 12,62) und bei einer Teilresektion 15,00 Monate (95% CI: 10,84; 19,16). Im Mittel waren es 27,26 Monate bei einer Komplettresektion (95% CI: 22,95; 31,56), 12,75 Monate bei einer Biopsie (95% CI: 6,75; 18,76) und 22,95 Monate bei einer Teilresektion (95% CI, 16,36; 29,54).

Anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurde ferner das OAS in Abhängigkeit von der Anzahl der durchlaufenen TMZ-Zyklen analysiert (**Abb. 28**). Hierbei zeigen sich signifikante Unterschiede für das Überleben ohne TMZ-Therapie und einer angefangenen (< 5 Zyklen) ( $p < 0,05$  nach Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon)). Hochsignifikant ist dieser Unterschied, wenn die Therapie 6 oder mehr Zyklen umfasste ( $p < 0,001$ , nach Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon)). Allerdings besteht kein signifikanter Unterschied im OAS bei 6 Zyklen im Vergleich zu mehr als 6 Zyklen ( $p > 0,05$ , nach Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon)).



**Abb. 28: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen von TMZ-Zyklen**

Die Unterschiede im medianen Gesamtüberleben bei verschiedenen TMZ-Zyklen sind der **Tabelle 13** zu entnehmen.

Temozolomid Therapie	Mittelwert (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	Median (Monate)	Standardfehler	%-Konfidenzintervall
keine	10,15	1,82	6,58–13,72	7,00	1,91	3,26–10,74
< 6 Zyklen	15,72	2,13	11,54–19,89	11,00	1,06	8,93–13,07
6 Zyklen	34,53	3,34	27,99–41,08	35,00	3,21	28,71–41,29
>6 Zyklen	33,56	3,25	27,19–39,93	26,00	2,51	21,08–30,90

**Tabelle 13: Anzahl TMZ Zyklen – Einfluss auf OAS**

## 3.2 Vergleich der Daten mit der EORTC-Kohorte

Im Folgenden wird die Düsseldorfer Kohorte mit der Kohorte der EORTC-Studie verglichen. **Tabelle 14** verdeutlicht, dass bei den 189 Patienten der Düsseldorfer Kohorte insgesamt weniger Biopsien durchgeführt und ältere Patienten sowie Patienten mit einem schlechteren KPS therapiert wurden.

	EORTC-Studie	Düsseldorfer Kohorte
Patienten (N)	287	189
Altersmedian	56 Jahre (19–70)	61 Jahre (23–85)
Resektion/Biopsie	239/48 Patienten	176/13 Patienten
Präoperatives KPS	70–100 %	60–100 %

**Tabelle 14: Vergleich mit EORTC**

**Tabelle 15** stellt die Compliance der Patienten im intermittierenden Schenkel dar. Hierbei zeigt sich für die Düsseldorfer Kohorte ein größerer Anteil bezüglich des Beginns sowie des Erreichens von 6 Zyklen. Der Anteil der Patienten mit 6 kompletten Zyklen ist in der Düsseldorfer Kohorte mit 61% signifikant größer als in der EORTC-Studie mit 47% ( $\chi^2(1) = 7,02, p = 0,008$ ).

	EORTC-Studie N(%)	Düsseldorfer Kohorte N(%)
Intermittierende TMZ	223 (78%)	156 (83%)
Komplette 6 Zyklen	105 (47%)	95 (61%)

**Tabelle 15: Vergleich Compliance**

	<b>EORTC-Studie N (%)</b>	<b>Düsseldorfer Kohorte N(%)</b>
RT Abbruch	14 (5%)	9 (5%)
Progress	11 (4%)	1 (0,5%)
Andere	3 (1%)	8 (4,5%)
Konkomitanter TMZ-Abbruch	37 (13%)	27 (14%)
Progress	11 (4%)	1 (0,5%)
Toxizität	14 (5%)	13 (7%)
Andere	12 (4%)	13 (7%)
Intermitt. TMZ-Interruption	118 (53%)	61 (39%)
Progress	86 (39%)	41 (26%)
Toxizität	17 (8%)	8 (5%)
Andere	6 (3%)	12 (8%)

**Tabelle 16: Vergleich Abbruchrate**

Vergleicht man die Abbruchraten während der Bestrahlung in den beiden Gruppen (**Tab. 16**), zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.838$ ). Beobachtet man die Gründe für die Diskontinuität im konkommittierenden Teil der Therapie als auch im intermittierenden Teil isoliert, so sind diese vergleichbar, v.a. die Abbruchraten aufgrund einer Toxizität (7 vs. 5% bzw. 5 vs. 8%). Allerdings gibt es einen deutlichen Unterschied bezüglich der Unterbrechung der Strahlentherapie aufgrund von im MRT diagnostiziertem Progressive disease im konkommittierenden Teil des Schenkels. In der EORTC-Kohorte sind signifikant mehr Patienten betroffen als in der Düsseldorfer Kohorte ( $p=0,018$ ). Auch im intermittierenden Therapieabschnitt trat in der EORTC-Kohorte signifikant häufiger ein Tumorprogress auf, der zum Abbruch führte ( $p=0,012$ ).

Vergleicht man die Düsseldorfer Kohorte mit der von Stupp hinsichtlich der aufgetretenen Grad 3/4 Hämatotoxizitäten, zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (**Tab. 17**). In der Düsseldorfer Kohorte finden sich fast identische Raten an Leukozytopenien (7 vs. 7%,  $p=0,847$ ), Thrombozytopenien (13 vs. 12%,  $p=0,724$ ) und Anämien (2 vs. 1%,  $p=0,558$ ). Lediglich Neutropenien sind signifikant seltener aufgetreten ( $p=0,011$ ). Zusätzlich wurde in der Düsseldorfer Kohorte die Lymphozytopenie untersucht, dessen Auftreten ebenfalls in **Tabelle 17** aufgeführt ist.

Hämatotoxische Ereignisse	EORTC-Studie (N=284)	Düsseldorfer Kohorte (N=189)
	N (%)	N (%)
Leukozytopenie	20 (7%)	14 (7%)
Thrombozytopenie	33 (12%)	24 (13%)
Neutropenie	21 (7%)	4 (2%)
Lymphozytopenie		13 (7%)
Anämie	4 (1%)	4 (2%)

**Tabelle 17: Vergleich Toxizität**

Die Düsseldorfer Kohorte scheint der Stupp-Kohorte bezüglich des Überlebens und des Progressverhaltens überlegen zu sein (**Tab. 18**). Das mediane PFS, berechnet nach Kaplan Meyer, beträgt 9 Monate vs. 6,9 Monate bei Stupp. Das OAS liegt bei 19 Monaten vs. 14,6 Monaten bei Stupp.

	EORTC-Studie	Düsseldorfer Kohorte
Median PFS	6,9 Monate	9 Monate
Median OAS	14,6 Monate	19 Monate

**Tabelle 18: Vergleich Outcome**

Einschränkend zu den Ergebnissen ist festzuhalten, dass eine statistische Vergleichbarkeit der Daten nur limitierend gegeben ist, weil die Originaldaten von Stupp nicht vorlagen, um für alle Kriterien Signifikanztests durchführen zu können.

### 3.3 Thrombozytopenie Grad 3/4

Wenn man die in der Düsseldorfer Patientenkohorte auftretenden Thrombozytopenien näher betrachtet (**siehe Tab. 19**), ergeben sich folgende Beobachtungen: Die Toxizität tritt v.a. während der komb. RCh auf und zeigt eine mittlere Dauer von 22 Tagen (1 bis 183 Tage). Bei 9 von 24 Patienten führte diese Grad 3/4 Toxizität zum Therapieabbruch, während 6 Patienten verzögert bzw. mit einer niedri-

geren Dosis die Einnahme fortsetzten. Bei immerhin 9 Patienten zeigte sich kein Einfluss auf die Therapie.

Pat-Nr	Tox. der RCh	Tox. der adj. TMZ	Beginn Tox. (Tage)	Dauer Tox. (Tage)	Therapie-Abbruch	Verzögerung/ Dosisreduktion	kein Einfluss
1	X	/	28	116	X	/	/
2	X	/	35	83	X	/	/
3	X	/	34	9	X	/	/
4	X	/	40	14	X	/	/
5	X	/	33	9	X	/	/
6	X	/	32	183	X	/	/
7	X	/	43	6	X	/	/
8	X	/	n.a.	n.a.	X	/	/
9	X	/	40	5	/	X	/
10	X	/	35	16	/	/	X
11	X	/	31	24	/	/	X
12	X	/	423	1	/	/	X
13	X	/	54	3	/	/	X
14	/	X	152	3	X	/	/
15	/	X	284	3	/	X	/
16	X	/	37	13	/	/	X
17	X	/	n.a.	1	/	/	X
18	X	/	39	2	/	/	X
19	/	X	n.a.	1	/	X	/
20	/	X	196	2	/	X	/
21	/	X	301	2	/	/	X
22	/	X	184	2	/	X	/
23	/	X	585	1	/	X	/
24	X	/	35	6	/	/	X

**Tabelle 19: Grad 3/4 Thrombozytopenie – Dauer und Konsequenz für die weitere Therapie**

### 3.4 Frührezidive und verschiedene Rezidiv-Therapien

Betrachtet man das Rezidivaufreten in der Düsseldorfer Kohorte, zeigt sich im MRT bei 33 von 189 Patienten innerhalb von 3 Monaten ein Verdacht auf ein Rezidiv. Im Folgenden wird die individuelle Vorgehensweise analysiert.

Bei 11 Patienten folgte nach dem kernspintomografischen Verdacht auf Progress eine Resektion mit histopathologischer Diagnosesicherung des GBM-Rezidives. In drei Fällen konnte trotz eines deutlichen Progress im MRT bei eloquenter Tumorage keine OP-Indikation gestellt werden, sodass entweder die Therapie eingestellt, eine Avastin-Therapie geplant oder die Chemotherapie fortgeführt wurde. Zumeist folgte nach der Operation eine intensivierete Chemotherapie.

Fünf Patienten wurden aufgrund eines unsicheren Befunds in der Bildgebung nicht operiert. In diesen Fällen wurde die Chemotherapie mit erhöhter Dosis fortgesetzt und führte zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Im Mittel lagen 4,6 Monate zwischen dem Progressverdacht und dem Versterben.

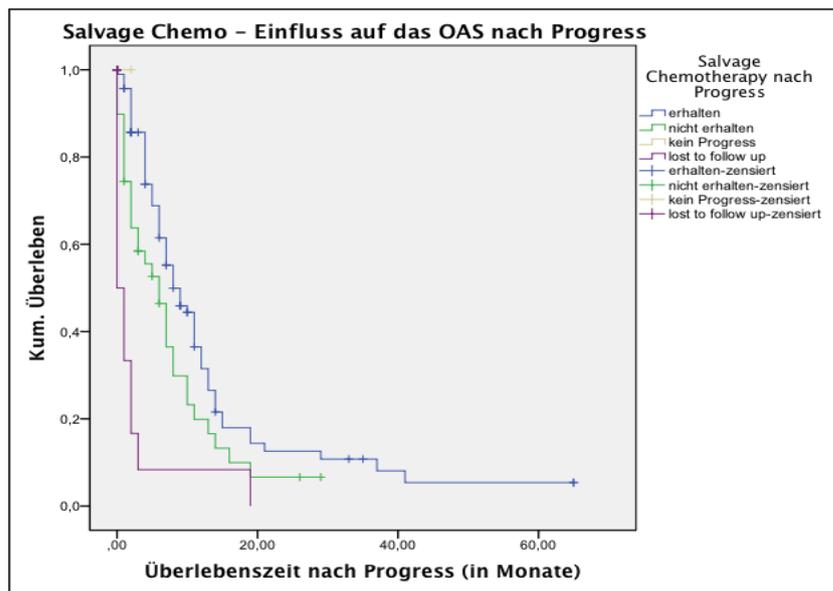
In 14 Fällen konnte nicht sicher zwischen einer Pseudoprogression und einem Frührezidiv unterschieden werden. Zehn dieser Patienten haben sich einer klinischen Beobachtung entzogen, jedoch weist der klinische Verlauf mit einem relativ zeitnahen Tod nach dem Progress eher auf ein Rezidiv hin. Bei den anderen 4 Patienten spricht die beobachtete längere Überlebensdauer eher gegen ein Rezidiv.

Die Patienten mit einem scheinbaren bzw. histologisch nachgewiesenen Frührezidiv zeigen ein medianes progressionsfreies Intervall von 3,00 Monaten (SD=0,13) bzw. eines im Mittel von 2,63 Monaten (SD=0,10). Die kürzeste progressionsfreie Zeit betrug 20 Tage nach der Resektion, die längste 121 Tage.

In der Düsseldorfer Patientenkohorte wurden verschiedene Therapieoptionen nach dem Rezidivaufreten in Betracht gezogen und nach dem Therapiebenefit im individuellen Fall entschieden. Dabei wurde häufig eine Fortsetzung der Chemotherapie mit TMZ nach dem 5/28 Schema bevorzugt, da der Abbruch nicht aufgrund einer Toxizität, sondern zumeist aufgrund eines Tumorprogress bzw. eines Verdachts auf ein Rezidiv eintrat.

Von den 189 Patienten haben 88 (46%) die TMZ-Einnahme fortgesetzt (vs. 58% bei Stupp), während 17 Patienten (9%) eine andere Therapie erhalten haben und bei 70 Patienten (37%) keine weitere Therapie durchführbar war. 10 Patienten (7%) gehörten zur *lost to follow up* Gruppe.

Bei einer Untersuchung des Einfluss der *salvage chemo*, d.h. die Fortsetzung der Chemotherapie mit TMZ nach dem 5/28 Schema, auf das Überleben, zeigt sich in der Düsseldorfer Kohorte ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv und erhaltener Therapie im Vergleich zur Rezidivgruppe ohne Therapie bzw. zur *lost to follow up*-Gruppe (**Abb. 29**).



**Abb. 29:** Einfluss der *Salvage Chemo* auf das Überleben

Wenn TMZ nicht die erwünschte Wirkung auf das GBM zeigt, d.h. der Tumor trotz einer Chemotherapie mit TMZ weiter wächst, wird die TMZ-Einnahme abgebrochen. Als möglicher Heilversuch kann eine Therapie mit Bevacizumab (Avastin) erfolgen, einem monoklonalen Antikörper, der die Tumor-Angiogenese hemmt. Diese wird separat oder kombiniert mit Irinotecan, einem Zytostatikum mit hemmender Wirkung auf die DNA-Replikation, verordnet.

## 4 Diskussion

Mit der vorliegenden Analyse der Behandlung von 189 GBM-Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf konnten die Fragestellungen der Arbeit, wie in den folgenden Kapiteln aufgeführt, beantwortet werden. Als interessanter Diskussionspunkt ergibt sich daraus die Rolle der verlängerten TMZ Therapie, welche im Anschluss dargelegt wird.

### 4.1 Alltagstauglichkeit von „Stupp“

**Sind die Ergebnisse der EORTC-Studie auch außerhalb einer prospektiv-randomisierten Studie innerhalb eines Einzelzentrums ohne die Logistik einer multizentrischen Studie erreichbar? Ist das Therapie-Protokoll von Stupp in der alltäglichen Praxis unter der Durchführung und Überwachung in einer neurochirurgischen Einheit umsetzbar?**

Der Vergleich der Daten der Düsseldorfer Kohorte mit denen der Stupp-Kohorte und die daraus resultierende Aussage über die Alltagstauglichkeit der Standardtherapie stellen einen besonderen Schwerpunkt der Diskussion dar. Seit sich die Stupp-Therapie im Jahr 2005 als Standardtherapie etablierte, werden fast alle neu diagnostizierten GBM-Patienten mit dieser komb. RCh und einer anschließenden intermittierenden TMZ-Therapie behandelt. Bisher ist die Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit des Ansatzes in der alltäglichen Praxis nicht evaluiert worden.

Die Düsseldorfer Kohorte ist mit der Stupp-Kohorte mit Blick auf die Patientenzahl gut vergleichbar. Allerdings sind die Patienten möglicherweise älter und kränker als die der Stupp-Kohorte (Karnofsky-Index 60-100 vs. 70-100; mittleres Alters 56 vs. 61Jahre). Sowohl der Beginn der komb. RCh als auch die mediane Dauer von 6 Wochen entspricht den Vorgaben nach Stupp. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die empfohlenen Therapievorgaben auch ohne strikte Studienmaßnahmen in der Düsseldorfer Kohorte eingehalten wurden.

Bezüglich der Compliance zeigen sich in der Düsseldorfer Kohorte zu Beginn der intermittierenden Therapie sowie beim Erreichen von 6 TMZ-Zyklen tendenziell bessere Werte als in der EORTC-Studie (83 vs. 78% sowie 61 vs. 47%). Hieraus

dürfte sich auch das längere Gesamtüberleben ergeben. Insgesamt zeigte sich bei der Analyse der Daten der Düsseldorfer Kohorte ein tendenziell besseres medianes Gesamtüberleben von 19 Monaten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, aber auch bereits publizierte Daten aus früheren Analysen der Düsseldorfer Universitätsklinik (Slotty, Siantidis, Beez, Steiger, & Sabel, 2013) verdeutlichen, dass die Standardtherapie, die sich im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien etabliert hat, auch in einer neuroonkologischen Ambulanz bei einer Betreuung durch Neurochirurgen gut und erfolgreich - gemessen am Patienten *Outcome* – durchführbar ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden das Erkrankungsalter und das Ausmaß der Resektion als mögliche Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert. Die statistische Auswertung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen dem Erkrankungsalter und dem OAS (>50 Jahre: 18 Monate vs. <50 Jahre: 43 Monate medianes OAS). Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Resektionsgrad und dem OAS (Biopsie: 10 Monate vs. Teilresektion: 15 Monate vs. Komplettresektion: 20 Monate medianes OAS).

Vorhersehbar war ebenfalls das Rezidivaufreten als ein das Überleben verkürzender Faktor. Es besteht eine starke Korrelation zwischen *PFS* und *OAS*. Dies wird bereits in der Literatur diskutiert und bestätigt. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist demnach ein wichtiges therapeutisches Ziel, um das Gesamtüberleben zu verbessern (Han et al., 2013).

## 4.2 Voraussetzungen und Herausforderungen einer erfolgreich umgesetzten Therapie

**Welche Herausforderungen stellen sich einem Klinikum bei der Umsetzung dieser Therapie? Welche Bedingungen und Voraussetzungen sollten für eine erfolgreiche Therapie gegeben sein?**

Zur Beantwortung der Fragen, die sich einer neurochirurgischen Einheit bei der Planung einer Therapie stellen, wurden retrospektiv mögliche positive und negative Prädiktoren für einen Behandlungserfolg untersucht.

Darüberhinaus erfolgte eine Analyse des Personals und der Abläufe in der neuroonkologischen Ambulanz zur Versorgung der GBM Patienten im adjuvanten Therapieschenkel nach erfolgter Bestrahlung. Das neuroonkologische Team in Düsseldorf besteht aus drei Oberärzten, 2 Medizintechnische Assistenten (MTA) sowie einer Sekretärin. Die Sprechstunden werden eine Woche zuvor vorbereitet. In diesem Rahmen werden ärztlicherseits die zuvor durch die Sekretärin angelegten Arztbriefe ergänzt mit einer Beurteilung der MRT Bilder und einer Festlegung von Therapiekonzepten. In Düsseldorf wird die Chemotherapie durch die MTAs organisiert. Sie bereiten die Laufzettel für die Chemotherapie sowie die notwendigen Rezepte für das Temozolomide vor. Die Sprechstunde findet jeden Dienstag zwischen von 7:00 bis 16:30 Uhr statt und umfasst circa 70 Patienten. Jede Konsultation ist für eine Dauer von 15 Minuten geplant. Die ambulante Vorstellung erfolgt entweder zur Erstvorstellung, zur postoperativen Kontrolle oder zur Besprechung der MRT Verlaufskontrolle und des weiteren Therapieprozedere. Im Anschluss an die ärztliche Konsultation erfolgen durch die MTA die Aufklärung der Einnahme der Chemotherapie, die Laboruntersuchung sowie das Aushändigen von Rezepten und Laufzettel. Der Patient wird mit einem MRT Termin und ambulanten Wiedervorstellungstermin entlassen. Mithilfe von durchstrukturierten und individuell angepassten Therapieabläufen wird eine engmaschige Anbindung der Patienten erreicht, sodass ein frühzeitiges Erkennen einer Tumorprogression im MRT mit einer notwendigen zeitnahen Operation ermöglicht wird.

Die in der Literatur beschriebenen möglichen Nebenwirkungen in den verschiedenen Therapieschenkeln traten auch in der Düsseldorfer Patientenpopulation auf. Insbesondere die Nebenwirkungen Hämatoxizität und reduzierter Allgemeinzustand

stand traten häufiger auf und zeigten sich bei der statistischen Auswertung als signifikante negative Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie und zusätzlich als Hauptursachen für einen Therapieabbruch. Im Vergleich zur Gesamtpopulation sind die Zahlen prozentual jedoch so klein, so dass kein großer Einfluss oder eine Limitation auf die Therapiedurchführung aufgrund dieser Nebenwirkungen besteht.

Auffällig ist die unterschiedliche Rate an Unterbrechungen der Strahlentherapie (Stupp-Kohort>Düsseldorfer Kohorte) aufgrund von progressive disease im konkomittierenden Teil des Schenkels. Ursächlich sind möglicherweise die Anzahl der Biopsien, die in der Düsseldorfer Kohorte geringer war, und die in der Düsseldorfer Kohorte höhere Zahl an Komplettresektionen. Ein möglicherweise weiterer relevanter Aspekt könnte die Definition des Tumorprogresses sein, die in der EORTC-Studie nach den MacDonald Kriterien erfolgte. In der Düsseldorfer Kohorte ist eine Progression nach den RANO-Kriterien definiert worden.

Statistisch konnten keine sicheren prädiktiven Faktoren für positive Ergebnisse während einer adj. TMZ-Therapie eruiert werden. Einen bedeutenden Einfluss auf eine adj. TMZ-Therapie hatte insbesondere eine erfolgreiche komb. RCh, welche positiv mit der Anzahl der TMZ-Zyklen korreliert, während die TMZ-Dosis während der intermittierenden TMZ-Therapie keinen großen Einfluss hatte. Keinen Einfluss auf die adj. TMZ-Therapie hatten der Resektionsgrad und eine Dosisoptimierung. Die adjuvante Therapie hatte einen relevanten Einfluss auf den klinischen Zustand. Bei einer erfolgreichen adjuvanten Therapie konnte ein besseres KPS als bei einem Therapieabbruch beobachtet werden. Unklar blieb, ob die komb. RCh oder die adj. TMZ-Therapie zur klinischen Verschlechterung führte.

## 4.3 Die Rolle der Toxizität

**Welche (Hämato-)Toxizitäten treten tatsächlich auf und wie schwerwiegend sind diese? Wie werden Toxizitäten behandelt? Was sind die Konsequenzen schwerer (Hämato-)Toxizitäten und welche Therapien werden alternativ bei Unverträglichkeit oder Abbruch der Standardtherapie angewendet?**

Während ein Tumorprogress die Hauptursache für den Abbruch einer adj. TMZ-Therapie war, hatte eine auftretende Toxizität kaum Einfluss auf die Fortsetzung der Therapie. Toxizität trat insbesondere während der komb. RCh (5,8 vs. 1,6%) auf. Häufigste Toxizitätsarten waren Thrombozytopenien (12,7%) und Leukozytopenien (7,4%).

Die Untersuchung des weiteren Procedere bei einem Therapieabbruch verdeutlicht sehr individuell angepasste Therapieindikationen. Bei der genaueren Analyse der Therapieverläufe zeigte sich, dass bei einer Unterbrechung der Therapie wegen TMZ-Unverträglichkeit im kombinierten Schenkel die TMZ-Gabe in der darauf folgenden intermittierenden Therapie häufig ebenfalls eine Toxizität auslöste und erneut abgesetzt werden musste. Hieraus lässt sich schließen, dass bei ausgeprägten Toxizitätserscheinungen während einer komb. RCh eine ähnliche Reaktion im intermittierenden Schenkel zu erwarten ist und aus diesem Grund die Entscheidung zur erneuten TMZ-Gabe erst nach Dringlichkeit und genauer Evaluation getroffen werden sollte. Lediglich ein Patient hat nach dem Abbruch der konkomitanten TMZ-Einnahme 8 Zyklen adj. TMZ vertragen. Vermutlich ist in diesem Fall die TMZ-Einnahme in der Initialtherapie vorzeitig beendet worden, anstatt die Therapie durch eine Reduzierung der Dosis oder durch eine Unterbrechung der TMZ-Gabe mit geringerer Toxizitätsbelastung fortzusetzen.

Es zeigte sich ein gehäuftes Auftreten der Grad 3/4-Toxizität im komb. Therapieschenkel. Bei einer nicht auftretenden Toxizität in diesem Schenkel hat der Patient auch im darauf folgenden intermittierenden Schenkel die TMZ-Gabe gut vertragen. Verschiedene statistische Analysen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die TMZ-Einnahme bei allgemeinem Toxizitätsauftreten.

Bei der näheren Betrachtung der Toxizitätsarten traten Leukozytopenien, Lymphozytopenien, darunter die Neutropenie, sowie Anämie und Lebertoxizität, insbesondere aber Thrombozytopenien gehäuft auf.

Eine Thrombozytopenie, die in der Literatur als die häufigste und schwerwiegendste Komplikation bei einer TMZ-Einnahme sehr kontrovers diskutiert wird, stellt ein ubiquitäres Problem der kompletten Therapie dar. Insbesondere im adjuvanten Therapieschenkel muss entschieden werden, ob die Chemotherapie bei längerfristig reduzierten Blutzellwerten abgebrochen werden soll. Andererseits besteht das Risiko einer Tumorprogression, sodass bei gegebener Konstellation ein gewisser Grad an Toxizität akzeptiert und die Therapie fortgesetzt wird. In der Literatur wurde bislang stärker auf den Schweregrad der Hämatotoxizität fokussiert und weniger auf die Dauer sowie die Konsequenz der Thrombozytopenie, vor dessen Folgen jedoch gewarnt wird. Viel gefährlicher ist eine lang andauernde Hämatotoxizität, von der sich der Patient oft nur schwer erholt. Beobachtet wurden Thrombozytopenien mit einer Länge von 32 Tagen sowie das gehäufte Auftreten während der komb. RCh. Es traten schwere Folgekomplikationen auf, sodass neben dem Schweregrad eher die Dauer der Toxizität von entscheidender Bedeutung ist (Gerber et al., 2007).

Zudem liegen verschiedene Case-reports zu Einzelfällen vor, in denen schwere lebensbedrohliche Myelosuppression beobachtet wurden oder aplastische Anämien aufgetreten sind (Jalali, Singh, Menon, & Gujral, 2007; Singhal, Selva-Nayagam, & Brown, 2007, Villano, Collins, Manasanch, Ramaprasad, & van Besien, 2006). Hiernach wird die bedenkenlose konkomittante Einnahme von TMZ zur Bestrahlung infrage gestellt. Zudem wurde bestätigt, dass TMZ insbesondere toxisch auf die Thrombozyten mit der Folge andauernder Thrombozytopenien wirkt und Transfusionen über Monate erforderlich sind (Nagane et al., 2009).

Auch Niewald beschreibt ein gehäuftes Auftreten einer Toxizität durch die TMZ-Einnahme. Lediglich 89% der Patienten konnten in seiner Studie mit der geplanten Dosis bestrahlt werden und nur 56,5% der Patienten haben die komplette Chemotherapie konkomittant zur Bestrahlung absolviert. 43% von ihnen mussten die Therapie insbesondere aufgrund einer Toxizität beenden. Dabei trat bei 17% der Patienten eine Grad 3/4-Thrombozytopenie auf und eine Leukozytopenie in 15% der

Fälle mit einer mittleren Dauer von 64 bzw. 20 Tagen. 20% der Patienten benötigten Erythrozyten-Konzentrate aufgrund einer therapieinduzierten symptomatischen Anämie. Weitere Gründe für einen Therapieabbruch waren reduzierter AZ oder erhöhte Leberwerte.

**Tab. 20** stellt eine Zusammenfassung der bisher publizierten Arbeiten zum ubiquitären Auftreten der Toxizität einer komb. RCh dar (Niewald et al., 2011).

Authors	Number of patients	Toxicity 3/4° leucocytes	Toxicity 3/4° thrombocytes	Remarks I	Remarks II
<b>Randomized trials</b>					
Athanassiou et al. 2005	130	3.5%	5.2%	1 pat. died of sepsis	
Stupp et al., 2005	573	4%	3%	Severe infections in 3%	
<b>Retrospective analyses</b>					
Armstrong 2008	203	Clinically significant lymphopenia in 45% of women and 6% of men	Abstract		
Combs et al. 2005	53	2%	0	no severe late effects	temozolomide 50 mg/m <sup>2</sup>
Combs et al. 2008	160	Hematologic toxicity 5% (50 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 14% (75 mg/m <sup>2</sup> )	Premature discontinuation 6.5% vs. 14%	Comparison temozolomide 50 vs. 75 mg/m <sup>2</sup>	
Fiorica et al. 2010	42	0	5%		
Gerber 2007	52	Neutro-penia in 18%	15%	Mean duration 332 days [1-389 days]	10% required platelet transfusions, 67% discontinued radiochemo-therapy
Gerstein et al. 2009	51	Hematologic toxicity 14%	Premature discontinuation in 41%		
Jeon 2009	79	Hematologic toxicity 7.5%	1 pat. with severe lung infection		
Kimple 2010	32	3%	0		
Minniti et al. 2008	32	3%	3%	Pneumonia in 3%	
Our data	46	15%	17%		43% discontinued treatment

**Tabelle 20: TMZ Toxizität, adaptiert nach Niewald et al. Radiation Oncology 2011**

Ein Vergleich der verschiedenen Analysen zeigt eine gewisse Patientenselektion. Das heißt, wenn von hoher Toxizität berichtet wird, handelt es sich zumeist um kleine Patientenpopulationen (siehe Gerber, Gerstein und Niewald). Studien mit einer großen Patientenzahl haben ähnliche Toxizitätshäufigkeiten wie in der Stupp-Therapie. Combs empfiehlt zur Vermeidung bzw. Verringerung der Toxizität eine geringere TMZ-Dosis, jedoch erbrachte die geringere TMZ-Dosis von 50mg/qm keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu 75mg/qm (Combs et al., 2008). Letztendlich kann Niewald keine Begründung für die Diskrepanzen zwischen seiner und den anderen Studien nennen. Nahliegend ist die Tatsache, dass die Therapie bei einem Toxizitätsauftreten allzu schnell abgebrochen wurde. Zudem fanden Kontrollen lediglich zweimal im Jahr statt. Niewald postuliert das strenge Einhalten der Studienvorgaben der EORTC und vermerkt, dass eine gewisse Toxizität dabei in Kauf genommen werden muss (Niewald et al., 2011).

Bei den Patienten der Düsseldorfer Kohorte traten zwar auch länger andauernde Thrombozytopenien auf und ebenfalls gehäuft während der komb. RCh, jedoch im Vergleich zur beschriebenen Literatur (Gerber et al., 2007) in kürzeren Zeiträumen (32 vs. 22 Tage). Trotz aufgetretener Toxizität haben die Patienten im Mittel 7 Zyklen TMZ eingenommen. Statistisch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Toxizität und der Einnahme von TMZ gefunden werden. Zudem konnten kaum schwerwiegende Konsequenzen beobachtet werden und nur in seltenen Fällen musste die Therapie aufgrund einer Toxizität (9 Patienten, 5%) abgebrochen werden. Stattdessen wurde entweder die TMZ-Gabe unterbrochen oder mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt. Wenn sich der Patient trotz niedriger Thrombozytenwerte nach der TMZ-Einnahme vor dem Beginn des nächsten Zyklus erholte, konnte die Therapie unbeeinflusst fortgeführt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein potenzielles Toxizitätsrisiko bei einer TMZ-Einnahme besteht. Jedoch ist durch regelmäßige Blutkontrollen mit Wiedervorstellung in der Ambulanz sowie durch eine Optimierung der TMZ-Dosis eine suffiziente Kontrolle der von TMZ ausgelösten Toxizität möglich.

## 4.4 Hauptursache für den Therapieabbruch

**Welche Ursachen führen tatsächlich zum Abbruch der Therapie und wie hätten diese vermieden werden können?**

In der Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt sich der Tumorprogress, der bei der Diagnose GBM nach einer gewissen Zeit kaum beeinflussbar auftritt, als die zentrale Ursache für den Therapieabbruch oder die ausgebliebene adj. TMZ-Therapie.

Während die Toxizität und der reduzierte AZ als Hauptnebenwirkungen während einer komb. RCh auftraten sowie ursächlich einen vorzeitigen Abbruch der komb. RCh darstellten, war der Tumorprogress der Hauptgrund für den Verzicht auf die Einleitung der adj. TMZ-Therapie. Zudem führte der Verdacht auf einen Tumorprogress häufig zum Abbruch der adj. TMZ Therapie. Der Tumorprogress stellt eine wichtige Therapielimitierung dar und wird im Folgenden näher diskutiert.

Statistisch besteht eine signifikante Korrelation nach Pearson zwischen dem Auftreten einer Tumorprogression und dem Erkrankungsalter: Je älter der Patient, desto früher tritt das Rezidiv auf. Jedoch zeigte sich bei einer durchgeführten MANOVA-Analyse kein signifikanter Zusammenhang mehr. Ferner besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Progressverhalten und den TMZ-Zyklen: Je mehr TMZ-Zyklen durchlaufen wurden, desto später trat ein Progress auf. Eine signifikante Korrelation ergab sich ebenfalls zwischen der operativen Maßnahme und dem Progressverhalten. Es zeigte sich, dass der Resektionsgrad elementar für das Progressverhalten ist.

Als signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer Progression erwies sich statistisch eine erfolgreich absolvierte adj. TMZ-Therapie sowie die Zahl der durchlaufenden TMZ-Zyklen. Jedoch lässt sich hieraus keine eindeutige Aussage ableiten. Zwar kann argumentiert werden, dass ohne TMZ-Einnahme der Tumor nachwächst, jedoch wurde auch aufgrund eines Progressverdachts die Therapie unterbrochen. Wegen einer fehlenden histopathologischen Untersuchung aufgrund einer nicht durchführbaren Operation konnte ein Tumorverdacht nicht in allen Fällen bestätigt werden. Andererseits wurde bei einem negativen FET-PET Befund und Verdacht auf eine Pseudoprogession keine OP-Indikation getroffen. Die Differen-

zierung zwischen Tumor und Pseudoprogression ist elementar für die weitere Therapie. Die Frage, wie mit der Problematik einer Pseudoprogression umgegangen werden kann, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion.

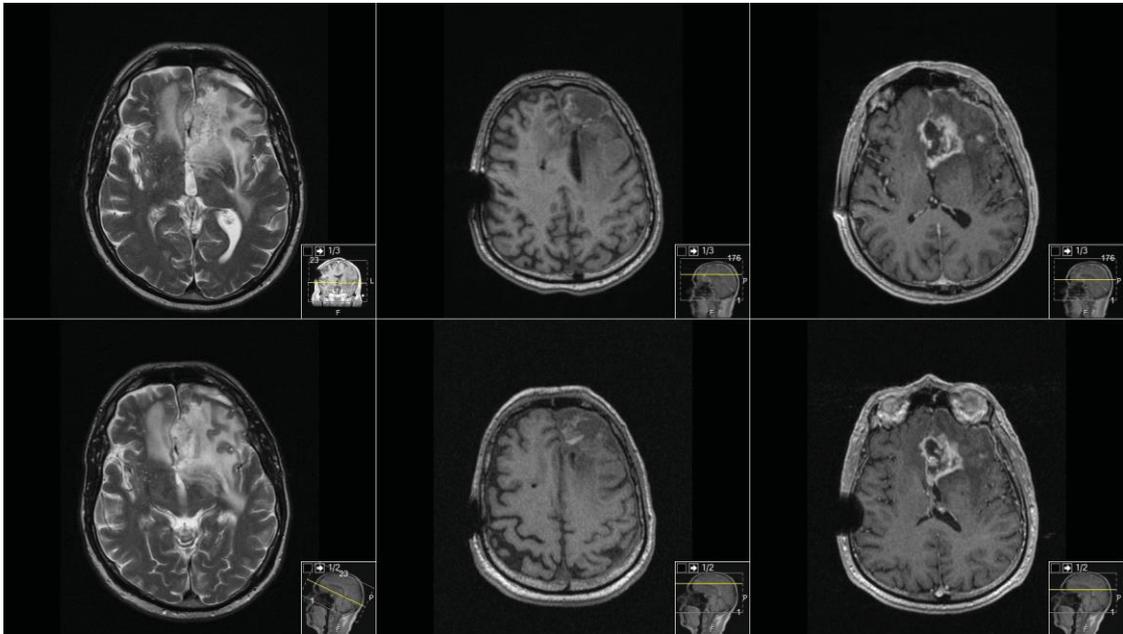
Eine Pseudoprogression wird als eine subakute Reaktion beschrieben, mit Inflammation, Ödem und abnormal erhöhter Gefäßpermeabilität. Dieser Prozess zeigt sich im MRT durch eine gesteigerte Kontrastmittelanreicherung, oft begleitet von einem perifokalen Ödem, aber mit fehlender gesteigerter Tumoraktivität (Knudsen-Baas, Moen, Fluge, & Storstein, 2013). Die gesteigerte KM-Anreicherung erklärt sich durch die strahleninduzierte Zerstörung der Blut-/Hirnschranke.

Die Radionekrose ist kein seltenes Phänomen und tritt oft bei GBM-Patienten nach einer Stupp-Therapie auf. Im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung ist die Inzidenz von 1 auf 8% bei komb. RCh gestiegen, wobei das TMZ die strahlenempfindliche Wirkung auszulösen scheint. Zudem wurde herausgefunden, dass Patienten mit Pseudoprogression ein längeres Gesamtüberleben im vgl. zu Patienten mit echtem Tumorprogress zeigten und dementsprechend die RCh-Therapie bei diesen Patienten effektiver wirkte (Peca et al., 2009).

Die beobachtete Inzidenz einer Pseudoprogression liegt in einer Spanne von 12 bis 64%, das Auftreten zeigt sich meist 3 Monate nach der komb. RCh. Beobachtet wurden aber auch Fälle innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten. Trotz technischer Fortschritte durch MRT-Perfusion und PET-Untersuchungen gibt es bisher kein valides bilddiagnostisches Verfahren zur sicheren Detektion von Pseudoprogressionen. Somit wäre eine klare Definition einer Progression umso bedeutungsvoller. Eine Progression wird nach den RANO-Kriterien definiert als „Jede gesteigerte T1 KM-Enhancement  $\geq 25\%$  bzw. eine Steigerung im T2/Flair plus reduzierter klinischer Zustand, wobei eine neu auftretende Läsion oder Kortikosteroid Einnahme ausgeschlossen werden sollten“ (Linhares, Carvalho, Figueiredo, Reis, & Vaz, 2013). **Abbildung 30** dient als illustrierendes Beispiel.

Die Daten der Düsseldorfer Kohorte verdeutlichen die große Relevanz der Definition von Pseudoprogressionen. Auch in dieser Kohorte sind Therapien abgebrochen worden, bei denen ein Verdacht auf Pseudoprogression naheliegend war. Möglicherweise wäre das alleinige Beobachten des Prozesses schon ausreichend gewesen. Im Einzelnen wurde der Therapieverlauf in Abhängigkeit vom klinischen

Zustand des Patienten sehr individuell bestimmt. Lediglich 11 von 33 Patienten wurden aggressiv mit anschließender Verifizierung des Verdachtes operiert. Wie bereits auch in der Literatur beschrieben, sollten GBM-Patienten mit KM-Anreicherungen im MRT, aber fehlender bzw. geringer klinischer Symptomatik, zunächst abwartend beobachtet werden.



**Abb. 30: Bildgebung: Pseudoprogression**

MRT-Befund:

*Zunahme der Ausdehnung der T2 Signalveränderungen insbesondere links temporookzipital sowie auch eine geringe Volumenzunahme des anreichern- den Tumoranteils.*

OP am 04.07.2012:

*ZNS-Gewebe mit teils flächigen Strahlennekrosen und ausgeprägten reakti- ven Veränderungen sowie herdförmig kleine Anteile von zellarmen astrozytä- ren Rezidivgliomgewebe.*

Die notwendige Therapie sollte fortgesetzt und in 2-3 Monaten die nächste MRT durchgeführt werden. Dieses Vorgehen zeigte sich auch bei den Patienten der Düsseldorfer Kohorte als effizient. Aufgrund der unzureichenden bzw. unspezifi- schen Macdonald-Kriterien empfiehlt sich deshalb die Beurteilung einer Progressi- on anhand der RANO-Kriterien.

Bei den beschriebenen 14 Patienten der lost to follow up Gruppe besteht eine ge- wisse Unsicherheit hinsichtlich der Therapieentscheidung. Bei einer fehlenden Kontrolle hätte der Therapieverlauf nicht wesentlich optimiert werden können,

nichtsdestotrotz hätte eine Fortführung der Chemotherapie bei den 4 klinisch stummen Patienten ein verbessertes Gesamtüberleben ermöglichen können.

Zusammengefasst erscheint die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Pseudoprogression elementar, ein ubiquitäres Problem, dass nur durch Einzelfallentscheidungen lösbar ist.

## **4.5 Fortsetzung der Chemotherapie nach 6 Zyklen TMZ Einnahme**

Die Rolle der adjuvanten TMZ-Chemotherapie und ihr Einfluss auf das Überleben wurden bereits vielfach in der Literatur untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten, die mindestens 6 Zyklen absolvierten, wobei bei Patienten mit einer geringeren Zahl von Zyklen eine kürzere Lebensdauer beobachtet wurde (28 vs. 7 Monate; Tezcan & Koc, 2011). Es sind mindestens 6 Zyklen TMZ-Chemotherapie notwendig, um im adjuvanten Schenkel einen Therapievorteil zu erzielen (Tezcan & Koc, 2011). Eine multizentrische randomisierte Studie bestätigte sogar den signifikant verbesserten Überlebensvorteil bei einer Administration von TMZ vor (d.h. nach der OP), während und nach der Bestrahlung. In dieser Studie war die Toxizität nicht therapielimitierend, sodass insbesondere MGMT positive Patienten vom positiven Effekt der TMZ-Einnahme profitierten (Szczepanek et al., 2013).

Weitere Studien verglichen die Effekte einer konkomittanten Chemotherapie mit der einer adjuvanten TMZ-Einnahme. Die adjuvante TMZ-Einnahme hatte dabei einen größeren Therapieeffekt. Im kombinierten Therapieschenkel steht der Effekt der Bestrahlung im Vordergrund, während die TMZ-Einnahme eine verstärkende Wirkung erzielen soll (Balducci et al., 2013).

Die Langzeiteinnahme von adjuvanter TMZ wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. In einer publizierten Arbeit wurden bei über 50% der Patienten mehr als 6 TMZ-Zyklen indiziert, um den stabilen Zustand mit aufrechter Tumorkontrolle beizubehalten. Es zeigte sich dabei, dass die TMZ-Nebenwirkungen während der Anfangszyklen auftreten und bei verlängerter TMZ-Einnahme keine kumulative Toxizität verursacht wird. In dieser Studie wird als wichtigster Faktor

zur Beeinflussung der progressionsfreien Zeit die Anzahl der TMZ-Zyklen identifiziert. Der Resektionsgrad hatte keinen relevanten Einfluss (Seiz et al., 2010).

Eine weitere retrospektive Analyse zeigt bei verlängerter TMZ-Gabe nicht nur eine gute Toleranz, sondern darüber hinaus einen positiven Einfluss auf das *PFS* und das *OAS* (Darlix et al., 2013).

Mit den Daten der Düsseldorfer Kohorte konnten diese Erkenntnisse größtenteils bestätigt werden. Durch eine adjuvante TMZ-Gabe konnte ein Therapiebenefit mit verbessertem *PFS* und *OAS* im Vergleich mit einer abgebrochenen bzw. ausgebliebenen Chemotherapie erreicht werden.

Bisher wurde die *salvage Chemo*, d.h. die Fortsetzung der Chemotherapie mit TMZ nach dem 5/28 Schema, als eine erfolgreiche Therapie bei den nicht operablen rezidivierenden GBM angesehen. In der Düsseldorfer Kohorte haben zudem Patienten mit kernspintomografisch festgestelltem Tumorrest und zur besseren Tumorkontrolle die TMZ-Einnahme weiter fortgeführt. Bei der längeren TMZ-Einnahme konnte keine gesteigerte Toxizität festgestellt werden und die Einnahme wurde von den Patienten gut vertragen.

Die Datenauswertung zeigte jedoch interessanterweise keine signifikante Steigerung im Überleben bei mehr als 6 TMZ-Zyklen (26 vs. 35 Monate bei 6 Zyklen TMZ). Zwar leben Patienten mit 6 Zyklen signifikant länger als die mit weniger als 6 Zyklen (35 vs. 7 Monate), jedoch ergab sich kein besseres OAS bei einer verlängerten TMZ-Einnahme.

Diese Erkenntnis ist in einer jüngst publizierten Arbeit im Rahmen einer multizentrischen randomisierten prospektiven Phase III Studie nachgewiesen. Aufgrund des fehlenden Therapieeffekts wird eine prolongierte TMZ Therapie nicht empfohlen (Blumenthal et al., 2017).

Eine weitere publizierte Studie zur verlängerten TMZ Einnahme konnte keinen signifikanten Einfluss auf das PFS oder OAS bei Patienten mit Einnahme von mehr als 6 Zyklen TMZ nachweisen (Gramatzki et al., 2017).

## **5 Schlussfolgerung**

Zur zentralen Fragestellung lässt sich zusammenfassend sagen, dass das Stupp-Protokoll außerhalb des Settings einer prospektiv-randomisierten Studie angewendet werden kann. Die Therapiequalität als auch die therapeutischen Ergebnisse lassen sich gut miteinander vergleichen. Mithilfe der Daten der Düsseldorfer Kohorte konnte veranschaulicht werden, dass das Stupp-Protokoll im Setting einer neurochirurgischen und neuroonkologischen Einheit auf Studienniveau umsetzbar ist. Die Voraussetzung hierfür ist eine engmaschige Anbindung der Patienten im Rahmen eines interdisziplinären Patientenmanagements. Dass in der Düsseldorfer Kohorte weniger vergleichbare Toxizitäten auftraten, eine potenziell höhere Compliance und vermutlich ein leicht verbessertes Überleben feststellbar ist, unterstützt das Konzept einer neuroonkologischen Neurochirurgie.

## 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Einteilung der malignen Gliome nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Hirntumore (adaptiert nach Louis et al., 2016) .....	2
Abb. 2: Bildgebung: GBM parietotemporal links dargestellt im MRT und CT .....	7
Abb. 3: FET-PET Untersuchung: Verdacht auf einen Tumorprogress mit maligner Entartung .....	8
Abb. 4: Makroskopische und histopathologische Befunde eines Glioblastoms (WHO-Grad IV).....	9
Abb. 5: 5-ALA Fluoreszenz beim GBM .....	11
Abb. 6: Neuronavigationssystem .....	12
Abb. 7: Intraoperatives Monitoring (IOM).....	13
Abb. 8: Mapping durch direkte kortikale und subkortikale Stimulation mit einem 60 Hz bipolaren Stimulator .....	14
Abb. 9: Wach-Operation .....	15
Abb. 10: Stupp-Schema.....	18
Abb. 11: Schema PFS bei Stupp .....	19
Abb. 12: Schema OAS bei Stupp .....	19
Abb. 13: Musterlaufzettel .....	23
Abb. 14: Nebenwirkungen der Chemotherapie .....	26
Abb. 15: Tumorlokalisation .....	31
Abb. 16: Resektionsgrad .....	31
Abb. 17: Ausbleibende Temozolamid Therapie .....	37
Abb. 18: Varianzanalyse zu TMZ Zyklen .....	38
Abb. 19: Häufigkeit der Toxizitätsarten .....	40
Abb. 20: Auswirkung der Toxizität .....	42
Abb. 21: Therapieerfolg .....	43
Abb. 22: ANOVA zum Therapieeffekt von TMZ .....	44
Abb. 23: Kaplan-Meier zu PFS .....	45
Abb. 24: Kaplan Meier zu OAS nach Progress .....	46
Abb. 25: Kaplan Meier zum Gesamtüberleben .....	46
Abb. 26: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen von Erkrankungsalter .....	47
Abb. 27: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen vom Resektionsgrad .....	48
Abb. 28: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in verschiedenen Stufen von TMZ-Zyklen .....	49
Abb. 29: Einfluss der <i>Salvage Chemo</i> auf das Überleben .....	55
Abb. 30: Bildgebung: Pseudoprogression.....	66

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definierte Referenzbereiche.....	22
Tabelle 2: Hämatotoxizitäten: Wertebereich .....	25
Tabelle 3: Verschiedene Definitionen der Progression .....	28
Tabelle 4: Patienten Charakteristika .....	31
Tabelle 5: OP/KPS.....	32
Tabelle 6: Kombinierte Radiochemotherapie .....	32
Tabelle 7: Adjuvante TMZ Therapie.....	33
Tabelle 8: Aufgetretene Nebenwirkungen.....	34
Tabelle 9: Abbruch/Verzögerung .....	36
Tabelle 10: Ursachen für Abbruch .....	39
Tabelle 11: Toxizität und Folgen.....	40
Tabelle 12: Auftreten von Toxizitäten .....	41
Tabelle 13: Anzahl TMZ Zyklen– Einfluss auf OAS .....	49
Tabelle 14: Vergleich mit EORTC.....	50
Tabelle 15: Vergleich Compliance .....	50
Tabelle 16: Vergleich Abbruchrate.....	51
Tabelle 17: Vergleich Toxizität.....	52
Tabelle 18: Vergleich Outcome.....	52
Tabelle 19: Grad 3/4 Thrombozytopenie – Dauer und Konsequenz für die weitere Therapie .....	53
Tabelle 20: TMZ Toxizität, adaptiert nach Niewald et al. Radiation Oncology 2011 6:141 (doi:10.1186/1748 717X-6-141) .....	62

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Arber, A., Faithfull, S., Plaskota, M., Lucas, C., & de Vries, K. (2010). A study of patients with a primary malignant brain tumour and their carers: symptoms and access to services. *Int J Palliat Nurs*, 16(1), 24-30. doi: 10.12968/ijpn.2010.16.1.46180
- Balducci, M., Fiorentino, A., De Bonis, P., Chiesa, S., Mangiola, A., Mattiucci, G. C., . . . Valentini, V. (2013). Concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy schedules for glioblastoma : Hypotheses based on two prospective phase II trials. *Strahlenther Onkol*, 189(11), 926-931. doi: 10.1007/s00066-013-0410-6
- Blumenthal, DT., Gorlia, T., Gilbert, MR., Kim, MM., Burt Nabors, L., Mason, WP., Hegi, ME., ...(2017) Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol*. 19(8):1119-1126.doi. 10.1093
- Burger, P. C., Heinz, E. R., Shibata, T., & Kleihues, P. (1988). Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*, 68(5), 698-704.
- Castel, J. C., & Caille, J. M. (1989). Imaging of irradiated brain tumours. Value of magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol*, 16(2), 81-132.
- Champ, C. E., Siglin, J., Mishra, M. V., Shen, X., Werner-Wasik, M., Andrews, D. W., . . . Shi, W. (2012). Evaluating changes in radiation treatment volumes from post-operative to same-day planning MRI in High-grade gliomas. *Radiat Oncol*, 7, 220. doi: 10.1186/1748-717X-7-220
- Chinot, O. L., Macdonald, D. R., Abrey, L. E., Zahlmann, G., Kerloeguen, Y., & Cloughesy, T. F. (2013). Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(5), 347. doi: 10.1007/s11910-013-0347-2
- Choe, G., Park, J. K., Jouben-Steele, L., Kremen, T. J., Liao, L. M., Vinters, H. V., . . . Mischel, P. S. (2002). Active matrix metalloproteinase 9 expression is associated with primary glioblastoma subtype. *Clin Cancer Res*, 8(9), 2894-2901.
- Collins, V. P. (2004). Brain tumours: classification and genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 Suppl 2, ii2-11.
- Combs, S. E., Wagner, J., Bischof, M., Welzel, T., Edler, L., Rausch, R., . . . Schulz-Ertner, D. (2008). Radiochemotherapy in patients with primary glioblastoma comparing two temozolomide dose regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(4), 999-1005. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.064

- Crocetti, E., Trama, A., Stiller, C., Caldarella, A., Soffiatti, R., Jaal, J., . . . group, R. w. (2012). Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*, 48(10), 1532-1542. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.013
- Darlix, A., Baumann, C., Lorgis, V., Ghiringhelli, F., Blonski, M., Chauffert, B., . . . Taillandier, L. (2013). Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res*, 33(8), 3467-3474.
- Deltour, I., Auvinen, A., Feychting, M., Johansen, C., Klaeboe, L., Sankila, R., & Schuz, J. (2012). Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. *Epidemiology*, 23(2), 301-307. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182448295
- Duffau, H., Peggy Galtiquol, ST., Mandonnet, E., Capelle, L., Taillandier, L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg*, 1D9(3):461-71. doi: 10.3171/JNS/2008/109/9/D461.
- Forsyth, P. A., & Posner, J. B. (1993). Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*, 43(9), 1678-1683.
- Gerber, D. E., Grossman, S. A., Zeltzman, M., Parisi, M. A., & Kleinberg, L. (2007). The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol*, 9(1), 47-52. doi: 10.1215/15228517-2006-024
- Godard, S., Getz, G., Delorenzi, M., Farmer, P., Kobayashi, H., Desbaillets, I., . . . Hegi, M. E. (2003). Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res*, 63(20), 6613-6625.
- Gramatzki, D., Kickingereeder, P., Hentschel, B., Felsberg, J., Herrlinger, U., Schackert, G., Tonn, JC., Westphal, M., Sabel, M., Wick, W., Pietsch, T., Reifenberger, G., Loeffler, M., Bendszus, M., Weller, M. (2017). Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 88(15):1422-1430. doi:10.1212/WNL.
- Han, K., Ren, M., Wick, W., Abrey, L., Das, A., Jin, J., & Reardon, D. A. (2013). Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol*. doi: 10.1093/neuonc/not236
- Jalali, R., Singh, P., Menon, H., & Gujral, S. (2007). Unexpected case of aplastic anemia in a patient with glioblastoma multiforme treated with Temozolomide. *J Neurooncol*, 85(1), 105-107. doi: 10.1007/s11060-007-9398-z
- Jiang, Y., & Uhrbom, L. (2012). On the origin of glioma. *Ups J Med Sci*, 117(2), 113-121. doi: 10.3109/03009734.2012.658976

- Karcher, S., Steiner, H. H., Ahmadi, R., Zoubaa, S., Vasvari, G., Bauer, H., . . . Herold-Mende, C. (2006). Different angiogenic phenotypes in primary and secondary glioblastomas. *Int J Cancer*, *118*(9), 2182-2189. doi: 10.1002/ijc.21648
- Kim, S. M., Kim, S. H., Seo, D. W., & Lee, K. W. (2013). Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. *J Korean Med Sci*, *28*(9), 1261-1269. doi: 10.3346/jkms.2013.28.9.1261
- Kleihues, P., & Ohgaki, H. (1999). Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol*, *1*(1), 44-51.
- Kloosterhof, NK., Bralten, LB., Dubbink, HJ., French, PJ., van den Bent, MJ. (2011) Isocitrate dehydrogenase-1 mutations:a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol*. *12*(1): 83-91. doi:10.1016/S1470-2045(10)70053- X.
- Knudsen-Baas, K. M., Moen, G., Fluge, O., & Storstein, A. (2013). Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl*(196), 31-37. doi: 10.1111/ane.12047
- Laperriere, N., Zuraw, L. & Cairncross, G. (2002). Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site, G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*, *64*(3), 259-273.
- Leibel, S. A., & Sheline, G. E. (1987). Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg*, *66*(1), 1-22. doi: 10.3171/jns.1987.66.1.0001
- Linhares, P., Carvalho, B., Figueiredo, R., Reis, R. M., & Vaz, R. (2013). Early Pseudoprogression following Chemoradiotherapy in Glioblastoma Patients: The Value of RANO Evaluation. *J Oncol*, *2013*, 690585. doi: 10.1155/2013/690585
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., . . . Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, *114*(2), 97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis, D.N., Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*,*131*(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Lucena Rde, C., de Mello, R. J., Lessa, J. R., Jr., Cavalcante, G. M., & Ribeiro, M. (2006). [Clinical topographic findings in glioblastoma multiforme and the relation with motor impairment]. *Arq Neuropsiquiatr*, *64*(2B), 441-445.
- Malzkorn, B., Felsberg, J., Reifenberger, G. (2015) Integrierte histologische und molekulare Diagnostik von Gliomen. *Trillium Krebsmedizin*, Band 24 Heft 5

- Mornex, F., Nayel, H., & Taillandier, L. (1993). Radiation therapy for malignant astrocytomas in adults. *Radiother Oncol*, 27(3), 181-192.
- Nagane, M., Nozue, K., Shimizu, S., Waha, A., Miyazaki, H., Kurita, H., . . . Shiokawa, Y. (2009). Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly diagnosed glioblastoma--analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neurooncol*, 92(2), 227-232. doi: 10.1007/s11060-008-9754-7
- Niewald, M., Berdel, C., Fleckenstein, J., Licht, N., Ketter, R., & Rube, C. (2011). Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide--a retrospective evaluation. *Radiat Oncol*, 6, 141. doi: 10.1186/1748-717X-6-141
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res*. 1;15(19):6DD2-7.doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0715.
- Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P. L., . . . Kleihues, P. (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*, 64(19), 6892-6899. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1337
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64(6), 479-489.
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2013). The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 19(4), 764-772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
- Pauleit, D., Floeth, F., Hamacher, K., Riemenschneider, M. J., Reifenberger, G., Muller, H. W., . . . Langen, K. J. (2005). O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*, 128(Pt 3), 678-687. doi: 10.1093/brain/awh399
- Peca, C., Pacelli, R., Elefante, A., Del Basso De Caro, M. L., Vergara, P., Mariniello, G., . . . Maiuri, F. (2009). Early clinical and neuroradiological worsening after radiotherapy and concomitant temozolomide in patients with glioblastoma: tumour progression or radionecrosis? *Clin Neurol Neurosurg*, 111(4), 331-334. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.11.003
- Rapp M, Sadat H, Slotty P J, Steiger H J, Budach W, Sabel M (2015)  
Feasibility of the EORTC/NCIC Trial Protocol in a Neurosurgical Outpatient Unit: The Case for Neurosurgical Neuro-Oncology. *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery* (76:298-302).
- Rapp, M., Heinzl, A., Galldiks, N., Stoffels, G., Felsberg, J., Ewelt, C., . . . Langen, K. J. (2013). Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly

- diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med*, 54(2), 229-235. doi: 10.2967/jnumed.112.109603
- Ravn, S., Holmberg, M., Sorensen, P., Frokjaer, J. B., & Carl, J. (2014). Presurgical functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors. *Acta Radiol*. doi: 10.1177/0284185114562992
- Riemenschneider, M. J., & Reifenberger, G. (2009). Molecular neuropathology of gliomas. *Int J Mol Sci*, 10(1), 184-212. doi: 10.3390/ijms10010184
- Scott, J. N., Rewcastle, N. B., Brasher, P. M., Fulton, D., Hagen, N. A., MacKinnon, J. A., . . . Forsyth, P. (1998). Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. *Can J Neurol Sci*, 25(3), 197-201.
- Seewald, D. (2011). [Reirradiation of recurrent glioblastoma]. *Wien Med Wochenschr*, 161(1-2), 22-25. doi: 10.1007/s10354-010-0862-6
- Seiz, M., Krafft, U., Freyschlag, C. F., Weiss, C., Schmieder, K., Lohr, F., . . . Tuettenberg, J. (2010). Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136(11), 1691-1695. doi: 10.1007/s00432-010-0827-6
- Senft, C., Bink, A., Franz, K., Vatter, H., Gasser, T., & Seifert, V. (2011). Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 12(11), 997-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6
- Senft, C., Schoenes, B., Gasser, T., Platz, J., Bink, A., Franz, K., & Seifert, V. (2011). Feasibility of intraoperative MRI guidance for craniotomy and tumor resection in the semisitting position. *J Neurosurg Anesthesiol*, 23(3), 241-246. doi: 10.1097/ANA.0b013e31821bc003
- Singhal, N., Selva-Nayagam, S., & Brown, M. P. (2007). Prolonged and severe myelosuppression in two patients after low-dose temozolomide treatment-case study and review of literature. *J Neurooncol*, 85(2), 229-230. doi: 10.1007/s11060-007-9403-6
- Slotty, P. J., Siantidis, B., Beez, T., Steiger, H. J., & Sabel, M. (2013). The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 155(6), 959-963; discussion 963. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1
- Stummer, W., Meinel, T., Ewelt, C., Martus, P., Jakobs, O., Felsberg, J., & Reifenberger, G. (2012). Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *J Neurooncol*, 108(1), 89-97. doi: 10.1007/s11060-012-0798-3
- Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ, Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-

induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients, *J Neurosurg.* 93, pp. 1003-1013, 2000

- Stummer, W., Novotny, A., Stepp, H., Goetz, C., Bise, K., & Reulen, H. J. (2000). Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 93(6), 1003-1013. doi: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., . . . National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Szczepanek, D., Marchel, A., Moskala, M., Krupa, M., Kunert, P., & Trojanowski, T. (2013). Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study. *Neurol Neurochir Pol*, 47(2), 101-108.
- Szelenyi, A., Bello, L., Duffau, H., Fava, E., Feigl, GC., Galanda, M., Neuloh, G., Signorelli, F., Sala, F. (2010). Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus*, 28(2):E7. doi: 10.3171/2009.12.
- Tezcan, Y., & Koc, M. (2011). 3-D conformal radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma multiforme and evaluation of prognostic factors. *Radiol Oncol*, 45(3), 213-219. doi: 10.2478/v10019-011-0019-2
- Tolnay, M Neuropathologie glialer Hirntumoren. *Schweiz Med Forum*, 29/30, 698-703
- Villano, J. L., Collins, C. A., Manasanch, E. E., Ramaprasad, C., & van Besien, K. (2006). Aplastic anaemia in patient with glioblastoma multiforme treated with temozolomide. *Lancet Oncol*, 7(5), 436-438. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70696-9
- Walker, M. D., Alexander, E., Jr., Hunt, W. E., MacCarty, C. S., Mahaley, M. S., Jr., Mealey, J., Jr., . . . Strike, T. A. (1978). Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*, 49(3), 333-343. doi: 10.3171/jns.1978.49.3.0333
- Watanabe, K., Tachibana, O., Sata, K., Yonekawa, Y., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (1996). Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol*, 6(3), 217-223; discussion 223-214.
- Wedge, S. R., Porteous, J. K., Glaser, M. G., Marcus, K., & Newlands, E. S. (1997). In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs*, 8(1), 92-97.

- Wrench, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., & Berger, M. S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*, 4(4), 278-299.
- Xie, D., Zeng, Y. X., Wang, H. J., Wen, J. M., Tao, Y., Sham, J. S., & Guan, X. Y. (2006). Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *Br J Cancer*, 94(1), 108-114. doi: 10.1038/sj.bjc.6602904

# Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich vor allem bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Sabel und meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. Marion Rapp bedanken. Herr Prof. Dr. med. Sabel hat mich nicht nur im Rahmen der Dissertation mit seiner hohen fachlichen Kompetenz unterstützt, sondern förderte mich mit großem Engagement in meiner medizinischen Ausbildung und verschaffte mir tiefe Einblicke in die Neuroonkologie. Er bestärkte mich in meinem Berufswunsch und weckte meine Leidenschaft zur Neurochirurgie. Frau Priv.-Doz. Dr. med. Rapp hat mich stets mit größtem Engagement und wertvollen Diskussionen bei der Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellungen unterstützt und motiviert.

Herrn Prof. Dr. med. H. J. Steiger, dem Leiter der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf, danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Detlef Fickermann gebührt eine große Dankbarkeit für seine großartige, für ihn selbstverständliche Unterstützung. Ohne ihn wäre diese Arbeit sicherlich nicht zustande gekommen.

Dr. Sebastian Ahmadi möchte ich für den Einstieg in die komplexe Welt der Statistik danken. Er war stets hilfsbereit bei allen Fragen und technischen Problemen.

Besonderer Dank gilt Julia Steinmann und Ursula Tokhi, die mit mir zusammen die Leidenschaft zur Neurochirurgie teilen. Die konstruktive Zusammenarbeit mit den beiden Kolleginnen in der Klinik hat vieles vereinfacht.

Meinen geliebten Eltern und Geschwistern gebührt an dieser Stelle besonderer Dank für die grenzenlose Unterstützung und Geduld in jeglicher Hinsicht. Danke, dass ihr an mich geglaubt habt und mir das Erreichen meiner Ziele ermöglicht habt.