

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

**Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Hänggi**

**Untersuchungen zum Rezidivmuster nach vollständiger  
Resektion eines Glioblastoma multiforme.**

**Kann eine lokale Kontrolle erreicht werden?**

**Dissertation**

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

Düsseldorf

vorgelegt von

Jessica Bärnreuther

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Michael Sabel

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Marion Rapp, Jessica Baernreuther, Bernd Turowski, Hans-Jakob Steiger, Michael Sabel, Marcel A. Kamp, (2017), Recurrence pattern analysis of primary glioblastoma. World Neurosurg. 2017 Jul;103:733-740.

# Zusammenfassung

Glioblastom (GBM) Rezidive entstehen durch infiltratives Wachstum meist in einem Umkreis von 2 cm des Primärtumors. Durch Verbesserung der Operationstechniken ist eine immer vollständigere und gleichzeitig sichere Resektion möglich. Diese Studie untersucht, ob eine vollständige makroskopische Tumorresektion das Rezidivmuster, hin zu vermehrt distanten Rezidiven, beeinflusst und ob dadurch ein Überlebensvorteil erreicht wird.

In dieser retrospektiven Studie analysierten wir die Daten primärer GBM der Neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf mit histologisch bestätigtem Rezidiv. Alle Patienten erhielten eine fluoreszenzgestützte Resektion, je nach Tumorlage eine Wachoperation/intraoperatives Monitoring und eine konkomitante Radiochemotherapie entsprechend der EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 Studie. Magnetresonanztomographie Bilder wurden prä-/postoperativ und im Verlauf zur Feststellung des Resektionsgrades und Einteilung der Rezidive analysiert: lokal  $\leq 2$  cm vs. distant  $> 2$  cm vs. kombiniertes Rezidiv (lokales und distantes Rezidiv). Die Daten wurden mit molekulargenetischen Faktoren korreliert. Endpunkte waren das progressionsfreie Intervall (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Die Daten von insgesamt 97 Patienten wurden analysiert. In 77,3 % (n=75) konnte eine vollständige Resektion (CR) des Kontrastmittel (KM)-anreichernden Tumors erreicht werden. Eine CR konnte unabhängig von der Tumorlokalisation erreicht werden. Nur in der Gruppe CR konnten wir 10,3 % (n=10) isolierte, distante Tumorrezidive nachweisen (lokale Rezidive 79,4 % (n=77), kombinierte Rezidive 10,3 % (n=10)). Distanten Rezidiven nach CR korrelierten dabei signifikant mit präoperativ kleinen Tumorumfängen ( $p=0,02$ ). Das OS aller Patienten lokal zu distant betrug 19 Monate (M) zu 16 M ( $p=0,089$ ) und das PFS 7 M zu 12 M ( $p=0,54$ ). Der Einfluss molekulargenetischer Faktoren zeigte sich literaturkonform.

Unsere Hypothese einer Veränderung des Rezidivmusters durch CR, mit gleichzeitiger Verlängerung von PFS und OS, konnte in dieser Analyse nicht bestätigt werden. Die Resektion der KM-anreichernden Tumoranteile ist nicht ausreichend, um eine lokale Kontrolle zu erreichen. Es ist deshalb notwendig die Resektionsgrenzen jenseits der KM-Anreicherung neu zu definieren und eine supramarginale Resektion als Verbesserung der CR anzustreben. Eine sichere Resektion und die postoperative Funktionalität sollten der Morphologie übergeordnet werden. Dieser neue Ansatz sollte in weiteren Studien untersucht und weiter diskutiert werden.

# Abstract

Recurrence of Glioblastoma (GBM) is due to the infiltrative growth pattern into normal brain tissue, in most cases up to 2 cm from the original lesion. Because of modified operation techniques a safe and complete resection of GBM is possible. We were interested, if the recurrence pattern can be affected by a complete resection with less local but more distant recurrences and as a result an impact on survival rates.

In this retrospective study we analyzed primary GBM treated in the Department of Neurosurgery of the University of Duesseldorf, with histologically proofed recurrence. All patients were treated with fluorescent guided resection and dependent on tumor localization with awake surgery/intraoperative monitoring followed by concurrent radiochemotherapy after the EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 protocol. Magnetic resonance scans (MRI) were analyzed pre- and postoperative for the extent of resection and follow up scans to identify the recurrence pattern: local  $\leq 2$ cm vs. distant  $>2$ cm vs. combined (local and distant recurrence). The collected data was correlated with molecular aberrations. Endpoints were survival data, progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

From the 97 included patients, 77,3 % (n=75) had a complete resection (CR) of the contrast-enhanced tumor parts defined by MRI. CR was independent from the primary tumor localization. Only in the CR group we detected 10,3 % (n=10) distant recurrences without local recurrence (local recurrence 79,4 % (n=77), combined recurrence 10,3 % (n=10)). In these cases, the improved local tumor control was significantly correlated with preoperative small tumor volume ( $p=0,02$ ). OS of all patients according to the recurrence pattern local vs. distant was 19 months (M) vs. 16 M ( $p=0,089$ ) and PFS 7 M vs. 12 M ( $p=0,54$ ). The impact of molecular aberrations was literature compliant.

The hypothesis of a change in recurrence pattern after CR and as a result improved OS and PFS cannot be confirmed. The resection of the contrast-enhanced tumor parts is not enough to reach a local tumor control. Because of this we think it is necessary to redefine the borders of tumor resection to an improved supramarginal resection. The safety of the resection and the postoperative functionality should be, nevertheless, more important than the morphology. This approach should be analyzed and discussed in further studies.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>5-ALA</b>	5-Aminolävulinsäure	<b>NCIC</b>	National Cancer Institute of Canada
<b>BCNU</b>	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea	<b>NER</b>	Nicht Kontrastmittel-aufnehmender Tumoranteil bzw. non enhancing region
<b>CSF</b>	Zerebrospinale Flüssigkeit/Liquor bzw. cerebrospinal fluid	<b>OS</b>	Gesamtüberleben bzw. overall survival
<b>CR</b>	vollständige Resektion bzw. complete resection	<b>PDT</b>	Photodynamische Therapie
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>PE</b>	Probeentnahme/Biopsie
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie: -MET (C11-Methionin) oder FET (18-Fluoro-O-(2) fluoroethyl-Tyrosin)
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery	<b>PFS</b>	Progressionsfreies Intervall bzw. progression free survival
<b>GBM</b>	Glioblastoma multiforme	<b>RANO</b>	Response Assessment in Neuro-Oncology
<b>IDH</b>	Isozitatdehydrogenase	<b>Rh</b>	Resektionshöhle
<b>KM</b>	Kontrastmittel	<b>SEP</b>	Sensorisch evoziertes Potential
<b>KO</b>	Körperoberfläche	<b>SR</b>	Subtotale Resektion
<b>KPS</b>	Karnofsky-Performance-Status	<b>SVZ</b>	Subventrikuläre Zone
<b>M</b>	Monat	<b>TMZ</b>	Temozolomid
<b>MGMT</b>	O6-Methylguanin-Methyltransferase	<b>TTF</b>	Tumor treating fields
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie	<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation bzw. World Health Organization
<b>MEP</b>	Motorisch evoziertes Potential	<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung .....	1
1.1 Das Glioblastoma multiforme.....	1
1.1.1 Epidemiologie, Prognose .....	1
1.1.2 Histopathologie .....	2
1.2 Diagnose .....	5
1.2.1 Symptome .....	5
1.2.2 Bildgebung .....	6
1.3 Therapie des Glioblastoms .....	7
1.3.1 Resektion .....	7
1.3.2 Radiochemotherapie .....	9
1.4 Das Glioblastom Rezidiv.....	10
1.4.1 Diagnose des Rezidivs.....	11
1.4.2 Therapie des Rezidivs.....	13
1.5 Weitere adjuvante Therapien.....	14
1.6 Fragestellung.....	17
2 Patienten und Methoden.....	18
2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.2 Erhobene Daten.....	18
2.2.1 Tumorresektion .....	19
2.2.2 Adjuvante Therapie .....	19
2.3 Auswertung der Bildgebung.....	19
2.3.1 Bestimmung der Tumorumfänge .....	19
2.3.2 Bestimmung des Resektionsgrades .....	20
2.4 Einteilung des Rezidivmusters.....	20
2.4.1 Rezidivmuster I .....	21
2.4.2 Rezidivmuster II .....	22
2.5 Statistische Analyse.....	24

3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patienten .....	25
3.1.1	Klinische Daten .....	25
3.1.2	Überlebensdaten des Gesamtkollektivs .....	27
3.2	Resektion.....	27
3.2.1	Primärresektion .....	27
3.2.2	Rezidivresektion .....	28
3.2.3	Einfluss der Lokalisation.....	29
3.3	Analyse des Rezidivmusters.....	31
3.3.1	Einfluss des Resektionsgrades .....	34
3.4	Molekulargenetische Faktoren.....	37
3.4.1	MGMT-Promotormethylierung .....	37
3.4.2	IDH-Mutationsstatus.....	39
3.5	Zusammenfassung der Überlebensdaten.....	39
3.6	Analyse der distanten Rezidive .....	41
4	Diskussion .....	43
4.1	Einfluss der Tumorlokalisation .....	48
4.2	Änderung des Rezidivmusters .....	49
4.2.1	Rezidivmuster und Überleben .....	51
4.2.2	Molekulargenetische Faktoren .....	53
4.3	Limitationen der Studie .....	55
4.4	Ausblick .....	56
4.5	Schlussfolgerung .....	61
5	Abbildungsverzeichnis .....	62
6	Tabellenverzeichnis .....	63
7	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	64

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Glioblastoma multiforme

Das Glioblastom (GBM) gehört zu den malignen, nicht heilbaren Tumoren des Gehirns und wird zur Klasse der Gliome gezählt. Es wächst aggressiv und infiltriert durch aktive Migration das umliegende gesunde Gehirngewebe (Burger, Dubois et al. 1983, Burger, Heinz et al. 1988, Halperin, Bentel et al. 1989). Durch eine Resektion können alle in der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellten Tumoranteile entfernt werden (Stummer, Novotny et al. 2000). Das infiltrative Wachstum verhindert jedoch eine Resektion aller Tumoranteile/Zellen, wodurch der Tumor erneut wachsen kann. So entsteht ein Rezidiv des Primärtumors meist innerhalb der Resektionshöhle, oder durch Migration weiter entfernt als distantes Rezidiv (Milano, Okunieff et al. 2010, Chamberlain 2011, De Bonis, Anile et al. 2013).

Um Rezidive möglichst mittels Resektion und adjuvanter Therapie zu vermeiden, finden sich immer neue Resektionstechniken, wie auch adjuvante Therapiemöglichkeiten jeweils mit nachgewiesenem positiven Einfluss auf das progressionsfreie Intervall (PFS – progression free survival) und das Gesamtüberleben (OS – overall survival). Das Muster der überwiegend lokalen Rezidive hat sich bisher durch diese Maßnahmen nicht geändert (Stupp, Mason et al. 2005, Stummer, Pichlmeier et al. 2006, Milano, Okunieff et al. 2010, De Bonis, Anile et al. 2013).

### 1.1.1 Epidemiologie, Prognose

Die häufigsten Tumore des Zentralen Nervensystems (ZNS) sind mit 80 % maligne, hirneigene Gliome. Den größten Anteil stellen mit 46 % die GBM. Die Inzidenz maligner Gliome beträgt jährlich 5 Fälle pro 100 000 Menschen, mit ca. 14 000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr. Die Inzidenz der GBM beträgt 3,19 Fälle pro Jahr (Ostrom, Gittleman et al. 2014). Die Rate der Neuerkrankungen aller Gliome ist in den letzten zwei Dekaden leicht gestiegen, was vermutlich auf verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen ist (Fisher, Schwartzbaum et al. 2007).

Das mediane Alter bei Diagnose eines GBM beträgt 64 Jahre, die Inzidenz ist am höchsten im Alter von 75 bis 84 Jahren. Männer erkranken 1,6-mal häufiger als Frauen, Menschen mit weißer Hautfarbe 2-3-mal häufiger als andere ethnische Gruppen (Ostrom, Gittleman et al. 2014). GBM Patienten haben ein medianes OS von 14,6 Monaten (M) (Stupp et al. 2005). Je nach Literaturstelle wird eine Zweijahresüberlebensrate von 13,6 % - 26,5 % und eine Fünfjahresüberlebensrate von 5 % angegeben (Stupp, Mason et al. 2005, Ostrom, Gittleman et al. 2014).

Der einzige bekannte Risikofaktor ist ionisierende Strahlung (Fisher, Schwartzbaum et al. 2007). 5 % der GBM sind mit seltenen genetischen Syndromen wie Neurofibromatose 1 u. 2 und dem Li-Fraumeni-Syndrom assoziiert (Farrell and Plotkin 2007).

### **1.1.2 Histopathologie**

Gliome, welche aus den Gliazellen (Stützzellen) des Gehirns, den Astrozyten und Oligodendrozyten entstehen, wurden vor Einführung molekulargenetischer Analysen zunächst nach deren Histologie eingeteilt. Es wurden nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO – World Health Organization) vier Malignitätsgrade unterschieden. Von Grad I-IV finden sich zunehmende Malignitätszeichen wie Kernpolymorphismen, proliferative Aktivität und gesteigerte Mitoserate.

Das GBM wird als Grad IV Gliom klassifiziert. Es finden sich streifenförmige Nekrosen, die dicht von Tumorzellen umgeben sind (Pseudopalisaden), sowie pathologische Blutgefäße im Tumor, die vor allem Nekrose-assoziiert auftreten und für Tumorblutungen und pathologische Kontrastmittel (KM)-Aufnahme verantwortlich sind (Louis, Ohgaki et al. 2007). Im Bereich des Tumorrandes finden sich vermehrt Tumorzellen, die sogenannte hyperzelluläre Region, an welche sich die Infiltrationszone mit gesundem Gehirngewebe und vereinzelt Tumorzellen anschließt (Burger 1983, Kelly, Daumas-Duport et al. 1987, Burger, Heinz et al. 1988, Halperin, Bentel et al. 1989, Louis, Ohgaki et al. 2007).

2016 wurde die Einteilung der Gliome schließlich um den Genotyp erweitert (Tab. 1) (Louis, Perry et al. 2016).

WHO-Grad	Astrozyten	Oligodendrozyten	Genetische Marker	
I	Pilozystisches Astrozytom Subependymales Riesenzellastrozytom		BRAF Duplikation  TSC1/TSC2 Mutation	
II	Diffuses Astrozytom	Diffuses Oligodendrogliom	IDH-Wildtyp/Mutation ATRX Mutation TP53 Mutation	IDH-Wildtyp/Mutation 1p/19q Deletion
III	Anaplastisches Astrozytom	Anaplastisches Oligodendrogliom	IDH-Wildtyp/Mutation ATRX Verlust TP53 Mutation	IDH-Wildtyp/Mutation 1p/19q Deletion
IV	Glioblastom Gliosarkom Riesenzellglioblastom Diffuses Mittellinien-Gliom		IDH-Wildtyp/Mutation  H3K27M-Mutation	

Tabelle 1: **Darstellung der Einteilung maligner Gliome:** nach Histologie, WHO Grad und molekularer Parameter bzw. unter Berücksichtigung des Phäno- und Genotyps nach (Louis, Perry et al. 2016).

GBM können de novo (ca. 90 %) entstehen oder sich sekundär aus niedrig malignen Gliomen entwickeln (Abb. 1) (Ohgaki and Kleihues 2013). Zur Differenzierung spielen neben der Isozytratdehydrogenase (IDH)-Mutation, die TP53/ATRX-Mutation und die 1p/19q-Deletion (spezifisch für sekundäre GBM) sowie die EGFR-Amplifikation und die PTEN-Mutation (spezifisch für primäre GBM) eine Rolle (Aldape, Zadeh et al. 2015). Die kombinierte Deletion der Chromosomenarme 1p/19q ist charakteristisch für einen oligodendroglialen Ursprung (Riemenschneider, Louis et al. 2013) und ATRX/TP53 Mutationen für einen astrozytären Ursprung (Wiestler, Capper et al. 2013).

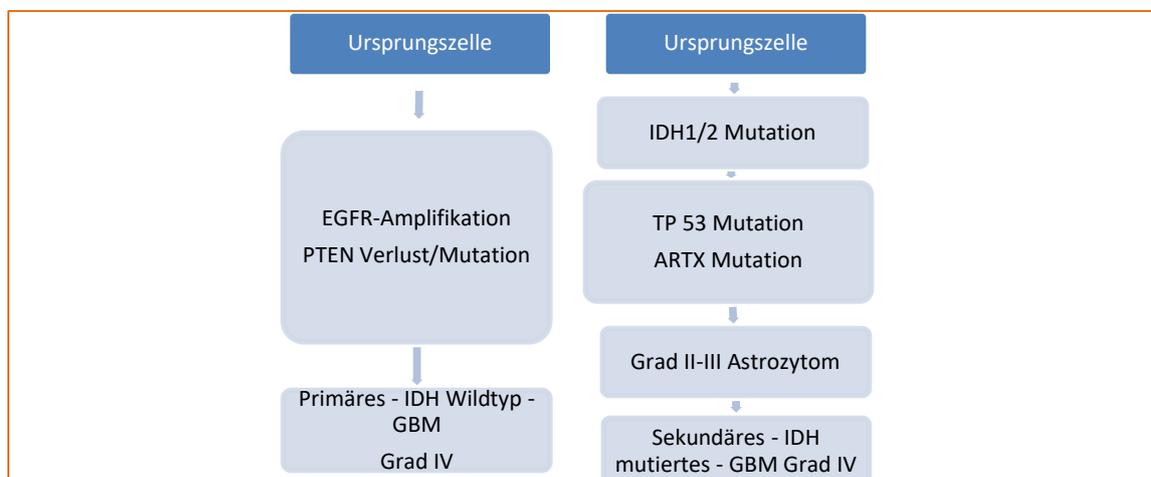


Abb. 1: **Entstehung von IDH-Wildtyp und IDH-mutierten Gliomen:** modifiziert nach (Ohgaki and Kleihues 2013, Aldape, Zadeh et al. 2015, Louis, Perry et al. 2016).

Das IDH-Gen ist ein diagnostischer sowie ein prognostischer Marker und kommt als Wildtyp, Typ-1 oder Typ-2 Mutation vor. Es handelt sich um eine Punktmutation in Kodon 132 (IDH1) und in Kodon 172 (IDH2) (Aldape, Zadeh et al. 2015). Als Gain-of-function-Mutation übernimmt das mutierte Gen andere Aufgaben als der Wildtyp. Mutierte IDH-Proteine katalysieren die Reduzierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu 2-Hydroxyglutarat, anstatt Isozitat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat zu decarboxylieren. Dies führt zu einer Veränderung der DNA und zu einer Histonmethylierung. Diagnostisch ist die IDH-Mutation hilfreich zur Abgrenzung diffuser Gliome zu anderen Hirntumoren. Sie findet sich vor allem in Grad II und III-Gliomen und in ca. 90 % der sekundären GBM, sowie bei jüngeren Gliom Patienten. Prognostisch zeigt sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit einem anaplastischen Gliom oder einem GBM mit IDH1- oder IDH2-Mutation (Parsons, Jones et al. 2008, Weller, Felsberg et al. 2009, Yan, Parsons et al. 2009, Xu, Yang et al. 2011).

Eine hohe klinische Relevanz hat die MGMT-Promotormethylierung. Das O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) Gen ist auf Chromosom 10q26 lokalisiert und kodiert für ein DNA-Reparaturenzym, welches Alkylgruppen von der Position O6 des Guanins entfernt. Dies wirkt in aktivem Zustand den zytotoxischen Effekten von Chemotherapeutika entgegen, welche durch Alkylierung der DNA, deren Synthese und Transkription hemmen. Durch eine Promotor-Hypermethylierung wird das Gen inaktiviert und das MGMT-Reparaturprotein kann nicht mehr synthetisiert werden (Liu, Markowitz et al. 1996, Friedman, McLendon et al. 1998, Gerson 2004, Riemenschneider, Hegi et al. 2010). Das dies eine Auswirkung auf das Outcome der GBM Patienten hat, zeigte Hegi et al. in einer wegweisenden Studie zur adjuvanten Behandlung mit dem Alkylanz Temozolomid (TMZ). Patienten mit einer MGMT-Promotormethylierung haben ein signifikant verlängertes PFS und OS durch die Behandlung mit TMZ gegenüber Patienten ohne Methylierung (Hegi, Diserens et al. 2005).

Die Methylierung findet sich bei ungefähr 40 % der primären und bei ca. 70 % der sekundären GBM (Hegi, Diserens et al. 2005, Weller, Felsberg et al. 2009).

Die wichtigsten molekulargenetischen Marker werden in Tab. 2 dargestellt.

Molekularer Marker	Klinische Signifikanz
MGMT-Status	Prädiktiver Marker für das Therapieansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika sowie Radiatio.
IDH-Mutation	- Diagnostischer Marker für diffuse Gliome WHO Grad II und III und für sekundäre GBM. - Positiv prognostischer Marker bei Nachweis einer IDH-Mutation in malignen Gliomen
1p/19q Deletion	-Diagnostischer Marker zur Differenzierung von Astrozytomen/Oligodendrogliomen - Positiv prognostischer Marker für Patienten mit oligodendroglialen Tumoren -Positiv prädiktiver Marker für Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren
BRAF Duplikation	Diagnostischer Marker für pilozystische Astrozytome, v.a. zur Abgrenzung zu diffusen Astrozytomen.
H3F3A Mutation	Diagnostischer Marker für pädiatrische hochgradige Astrozytome

Tabelle 2: **Übersicht über die wichtigsten molekulargenetischen Marker:** nach (Dietmaier, Lorenz et al. 2015, Louis, Perry et al. 2016).

## 1.2 Diagnose

### 1.2.1 Symptome

Die Symptome von GBM können je nach Größe und Lokalisation des Tumors sehr unterschiedlich sein. Durch das rasch progrediente Wachstum besteht eine kurze Anamnese und die Diagnose der primären GBM erfolgt im Median nach ca. 3 - 5 M (Walther 2001). Tab. 3 zeigt eine Übersicht über die Symptome (McKeran and DGT 1980). Bei erhöhtem Hirndruck können Kopfschmerzen von Übelkeit und Erbrechen begleitet sein (Wen and Kesari 2008). Quantifiziert wird die klinische Verfassung mit Hilfe des Karnofsky-Performance-Status (KPS) auf einer Skala von 0 (Tod) - 100 (keine Einschränkung) (Karnofsky DA 1949).

Symptom	Häufigkeit in %	Symptom	Häufigkeit in %
Kopfschmerz	71	Erbrechen	32
Epilepsie	54	Dysphasie	27
Wesensänderungen	52	Bewusstseinsstörung	25
Papillenödem	52	Sehstörung	18
Parese	43	Hemihypästhesie	14

Tabelle 3: **Darstellung der klinischen Symptome des GBM nach Häufigkeit:** nach (McKeran and DGT 1980).

## 1.2.2 Bildgebung

Der Goldstandard der Hirntumordiagnostik ist die Durchführung eines MRT mit und ohne KM. Das GBM stellt sich als inhomogene, ringförmig KM-aufnehmende Raumforderungen mit zentralen Nekrosen und perifokalem Ödem in der T1-Wichtung dar (Abb. 2).

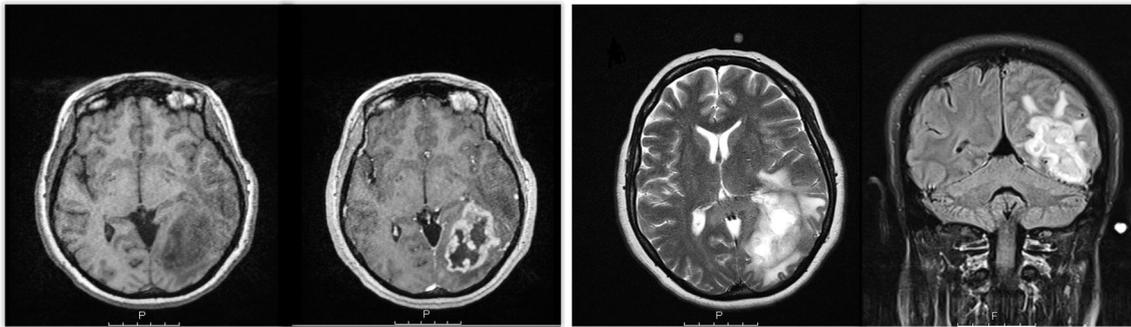


Abb. 2: **Darstellung eines GBM im MRT:** Man erkennt eine ringförmige KM-Aufnahme temporookzipital links mit zentraler Nekrose in T1+KM, sowie das perifokale Ödem v.a. in der T2 und FLAIR-Wichtung (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

In den Sequenzen T2/FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) stellt sich durch eine Signalsteigerung (hyperintense Region) insbesondere die Ausbreitung des perifokalen Ödems dar, wodurch näherungsweise die Infiltrationszone bzw. die Infiltration der Tumorzellen in das umliegende Gehirngewebe dargestellt werden kann (Kelly, Daumas-Duport et al. 1987, Thomas J. Vogl 2011).

Um eine einheitliche Interpretation der Bildgebung zu ermöglichen, wurden von Macdonald et al. im Jahr 1990 objektive radiologische Kriterien zur Primärdiagnostik maligner Gliome, sowie zur Bewertung des Therapieansprechens entwickelt (Macdonald, Cascino et al. 1990). Auf Grund einiger Limitationen dieser Kriterien, wie z.B. die alleinige Betrachtung der KM-aufnehmenden Tumoranteile (Sorensen, Batchelor et al. 2008), wurden 2010 die „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) Kriterien erarbeitet. Die RANO Kriterien berücksichtigen zusätzlich die MRT-T2-Wichtung sowie die FLAIR-Wichtung zur Beurteilung der nicht KM-aufnehmenden Tumoranteile. Sie werden neben der Primärdiagnostik ebenfalls zur Verlaufskontrolle und Diagnostik von Rezidiven verwendet (Wen, Macdonald et al. 2010). Nach den RANO Kriterien werden verschiedene Parameter immer geltend für vier Wochen evaluiert (Tab. 4).

Kriterien	Complete response	Partial Response	Stable Disease
T1 + KM	Nicht vorhanden	Zunahme > 50 %	< 50 % aber Zunahme um > 25 %
T2/FLAIR	Stabil oder abnehmend	Stabil o. abnehmend	Stabil o. abnehmend
Neue Läsionen	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
Kortikosteroide	Nein	Stabil o. abnehmend	Stabil o. abnehmend
Klinischer Status	Stabil oder verbessernd	Stabil o. verbessernd	Stabil o. verbessernd

Tabelle 4: **Kriterien nach RANO für das Therapieansprechen von GBM:** Complete response, d.h. komplette Therapieansprache. Partial response, d.h. inkomplette Therapieansprache. Stable disease, d.h. stabile klinische Situation nach (Wen, Macdonald et al. 2010).

## 1.3 Therapie des Glioblastoms

Die Therapie des GBM setzt sich aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Therapie zusammen. Bis heute gibt es keine effektive Therapie zur kompletten und dauerhaften Eradikation aller Tumorzellen. Therapielimitierend ist vor allem das infiltrative Wachstum der GBM (Abb. 3) und deshalb Angriffspunkt vieler Studien.

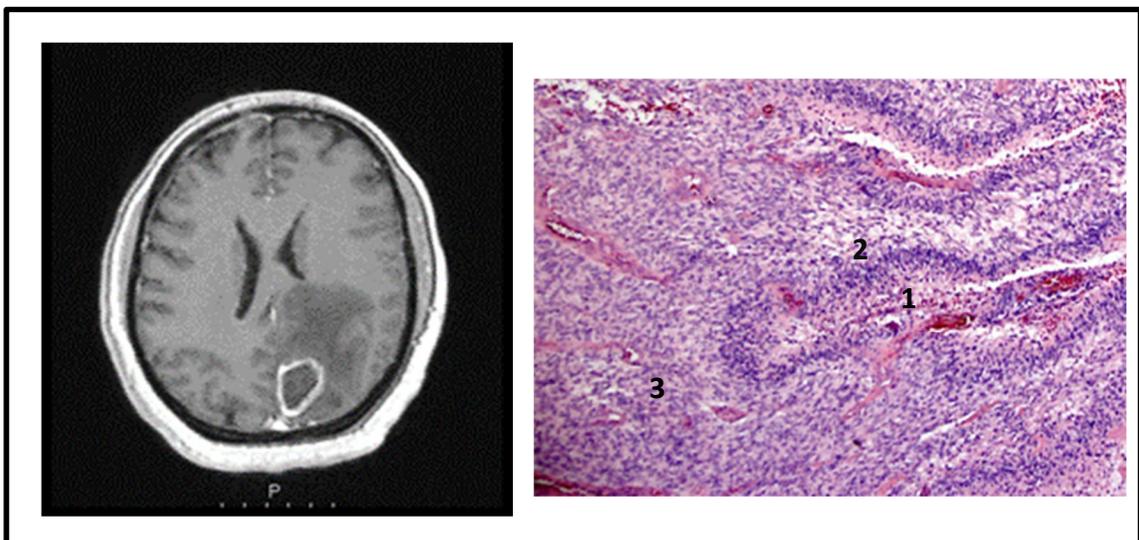


Abb. 3: **Darstellung der Infiltrationszone des GBM:** MRT T1-Wichtung (linkes Bild) mit KM: es zeigt sich eine zystische, KM-anreichernde Läsion mit perifokalem Ödem, dazu das histologische Korrelat (rechtes Bild) in Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit näherungsweise 1) Nekrosezone, 2) Palisade aus Tumorzellen, 3) infiltrierende Tumorzellen. MRT-Bild: Universitätsklinikum Düsseldorf. Histologisches Bild mit Genehmigung von PD Dr. med. J. Felsberg, Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf.

### 1.3.1 Resektion

Mit Einführung der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) konnten Stummer et al. einen Überlebensvorteil von GBM Patienten

durch eine vollständige Resektion (CR – complete resection) der KM-aufnehmenden Tumoranteile im 72 h postoperativ durchgeführten MRT-T1 nachweisen (NCT00241670) (Stummer, Novotny et al. 2000, Stummer, Pichlmeier et al. 2006).

5-ALA ist ein Vorläufermolekül der Häm-Biosynthese, das dem Patienten drei Stunden präoperativ in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht wird. Es wird im Tumorgewebe zu dem fluoreszierenden Protoporphyrin IX umgesetzt und stellt so die Hauptproliferationsmasse des Tumors intraoperativ visuell dar. Mit Hilfe von modifizierten Mikroskopen, welche zwischen Xenon Weißlicht und blau-violettem Schwarzlicht wechseln können, kann der Tumor dargestellt und reseziert werden (Stummer, Stocker et al. 1998, Stummer, Novotny et al. 2000). Durch die bessere Visualisierung konnte eine signifikante Erhöhung der CR Rate (65 %) gegenüber der Kontrollgruppe (36 %) erreicht werden, was zu einem signifikant verbesserten PFS, sowie OS (PFS 9,5 M vs. 6,7 M, OS 16,7 M vs. 11,8 M) führte (Stummer, Pichlmeier et al. 2006, Stummer, Reulen et al. 2008). Aufgrund dieser Daten wird das Resektionsziel für maligne Gliome als Resektion der KM-anreichernden Tumoranteile definiert (Stummer, Reulen et al. 2008).

Um eine CR zu erreichen und gleichzeitig permanente neurologische Defizite zu minimieren, ist eine intraoperative Identifizierung und Kontrolle eloquenter Hirnareale essenziell. Eloquente Areale sind definiert als kortikale oder subkortikale Gehirnregionen, bei welchen nach intraoperativer Stimulation eine neurologische Veränderung (in Bezug auf Sprache, Bewegung und Sensibilität) oder eine elektrophysiologische Antwort der entsprechenden zugehörigen Areale zu erwarten wäre (Sawaya, Hammoud et al. 1998, Kamp, Dibue et al. 2012). Dies lässt sich durch intraoperatives Monitoring (IOM) mittels sensorisch evozierter Potentiale (SEPS) und motorisch evozierter Potentiale (MEPS) zum Kartographieren von eloquenten Arealen (Brain Mapping) erreichen (Szelenyi, Bello et al. 2010) und/oder im Rahmen einer Wachoperation durchführen. Eine Meta-Analyse verglich die Resektion mit oder ohne IOM. Mit IOM konnten 75 % CR mit nur 3,4 % postoperativen Defiziten erreicht werden. Ohne IOM wurden nur 58 % der Gliome komplett reseziert, mit einer Defizitrate von 8,2 % (De Witt Hamer, Robles et al. 2012). Sanai et al. implizierten, dass mit Hilfe des Sprach-

Mappings unter den Kautelen einer Wachoperation, Tumorresektionen in oder in der Nähe von sprachrelevanten Arealen mit nur 1,6 % permanenten Sprachdefiziten durchgeführt werden können (Sanai, Mirzadeh et al. 2008). Inzwischen ist das Wach-Mapping von sprach- und motorisch relevanten Arealen für eine sichere Resektion gut etabliert (De Benedictis, Moritz-Gasser et al. 2010, Duffau 2010, Hervey-Jumper, Li et al. 2015, Hervey-Jumper and Berger 2016). Von Patientenseite wird eine Wachoperation in Bezug auf Schmerzen und Komfort des Operationssettings ebenfalls gut toleriert (Beez, Boge et al. 2013).

### 1.3.2 Radiochemotherapie

In der randomisierten, multizentrischen EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 Studie wiesen Stupp et al. einen Überlebensvorteil durch eine postoperative, kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender intermittierender TMZ Chemotherapie nach. Das Studienprotokoll (Abb. 4) sieht eine fraktionierte Bestrahlung mit 1,8 Gy bis zu einer Zieldosis von 60 Gy, kombiniert mit 75 mg TMZ pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) oral pro Tag, über einen Zeitraum von 6 Wochen vor. Anschließend erfolgt die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen TMZ (150 bis 200 mg/m<sup>2</sup>KO) für 5 Tage im 28 Tage Zyklus. Das mediane OS sowie das 2 Jahres-OS der Studiengruppe (konkomitante Radiochemotherapie mit nachfolgender intermittierender Chemotherapie) ist gegenüber der Kontrollgruppe (nur Radiotherapie) mit 14,6 M vs. 12,1 M bzw. 26,5 % vs. 10,4 % signifikant verlängert (Stupp, Mason et al. 2005). Seither stellt die konkomitante Radiochemotherapie den Goldstandard der adjuvanten GBM Therapie dar und zeigt auch gute Langzeitergebnisse (Stupp, Hegi et al. 2009).

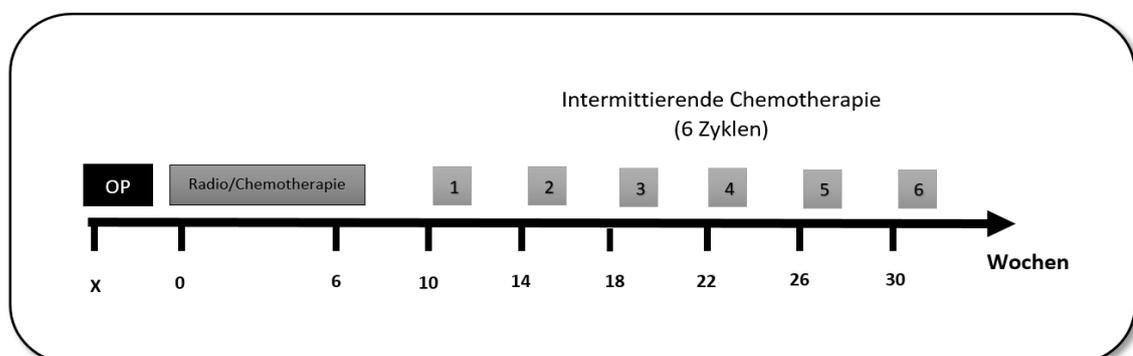


Abb. 4: **EORTC Therapie Schema:** TMZ 75mg/m<sup>2</sup>KO p. o. täglich an 7d/w während der gesamten Radiotherapie, anschließend intermittierende TMZ-Therapie: 150-200mg/m<sup>2</sup> KO p. o. täglich an 5d/w in 28d Zyklen nach (Stupp, Mason et al. 2005).

Die Gabe von TMZ über 6 Zyklen hinaus wird ebenfalls durchgeführt. Ein signifikanter Einfluss auf PFS und OS wurde bisher nicht nachgewiesen (Gilbert, Wang et al. 2013, Blumenthal, Gorlia et al. 2017, Gramatzki, Kickingeder et al. 2017). Nach den Leitlinien von 2017 werden molekulargenetische Marker in der Therapieentscheidung zusätzlich berücksichtigt. Patienten mit IDH-mutiertem GBM erhalten eine konkomitante Radiochemotherapie mit adjuvanter TMZ-Therapie. Bei IDH-Wildtyp GBM wird je nach Alter und MGMT-Status entschieden: < 70 Jahren erfolgt die konkomitante Radiochemotherapie mit adjuvanter TMZ-Therapie, > 70 Jahren erhalten die Patienten mit MGMT-methyliertem GBM die gleiche Therapie; die Patienten mit MGMT-unmethyliertem GBM eine alleinige Radiotherapie (Weller, van den Bent et al. 2017).

## 1.4 Das Glioblastom Rezidiv

In post mortem Studien konnten Tumorzellen in allen Gehirnarealen unabhängig von der primären Tumorlokalisierung nachgewiesen werden (Burger 1983, Burger, Heinz et al. 1988, Halperin, Bentel et al. 1989). Neben lokalen Rezidiven, welche durch residuale Tumorzellen des Primärtumors entstehen, geht man davon aus, dass die Tumorzellen entlang verschiedener Strukturen des ZNS wie Faserbahnen migrieren oder via Liquorflüssigkeit (CSF – cerebrospinal fluid) streuen (Abb. 5) und so auch distante Rezidive entstehen (Louis 2006).

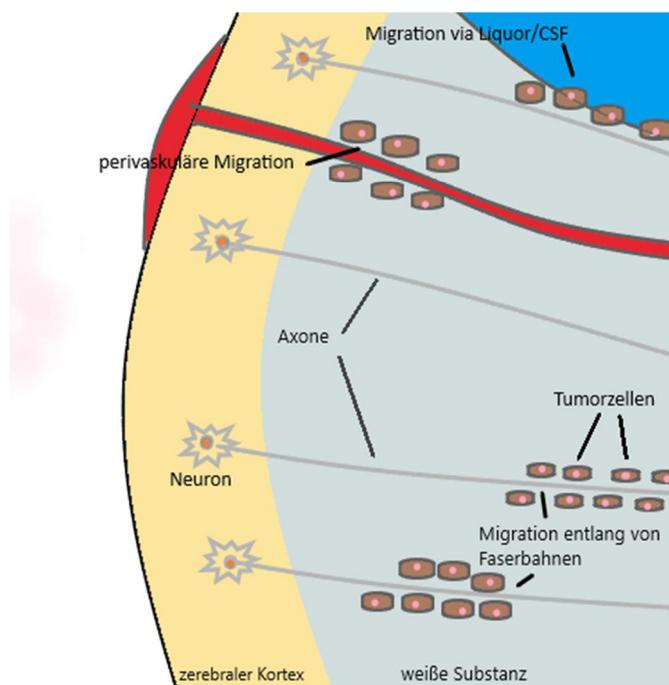


Abb. 5: **Ausbreitungswege von Tumorzellen** bzw. Gliomzellen im Gehirn nach (Louis 2006).

Im Median werden Rezidive nach 6,9 M detektiert (Stupp, Mason et al. 2005), in neueren Studien schwankt das PFS zwischen 7 - 18 M (Milano, Okunieff et al. 2010) und 9 - 21 M (De Bonis, Anile et al. 2013). Trotz maximaler Therapie befinden sich die Rezidive bis zu 90 % innerhalb von 2 cm des ursprünglichen Resektionssitus. Im Gegensatz hierzu finden sich auch periphere Rezidive, ohne offensichtliche Verbindung zum Primärtumor, die sogenannten distanten Rezidive. Bei distanten Rezidiven kann es sich auch um eine Zweitmanifestation eines primären GBM handeln (van Nifterik, Elkhuizen et al. 2006). Eine Veränderung dieses Rezidivmusters konnte trotz immer neuer Therapie bisher nicht beobachtet werden (Milano, Okunieff et al. 2010, Chamberlain 2011, De Bonis, Anile et al. 2013, Petrecca, Guiot et al. 2013).

### **1.4.1 Diagnose des Rezidivs**

Nach den RANO Kriterien ist das Rezidiv definiert durch (Abb. 6):

- 1) > 25 % Zuwachs von KM-anreichernden Läsionen bei stabilen/steigenden Kortikosteroid Gaben.
- 2) Einen signifikanten Anstieg der nicht KM-anreichernden Läsionen in den Wichtungen T2/FLAIR bei stabilen oder steigenden Kortikosteroid Gaben.
- 3) Das Auftreten neuer Läsionen.
- 4) Klare Progression vorher nicht messbarer Läsionen (d.h. Läsion mit maximalem Durchmesser < 10 mm wächst um > 5 mm im maximalen Durchmesser).
- 5) Klinische Verschlechterung, welche nicht durch andere Ursachen erklärbar ist.

Eine sichere Unterscheidung von Tumorprogress und therapieinduzierten Veränderungen, Nekrosen oder Pseudoprogession, ist nicht immer möglich und sollte mittels kurzfristiger MRT Kontrollen (Re-Evaluation alle 4 Wochen) verlaufsbeobachtet werden (Wen, Macdonald et al. 2010).

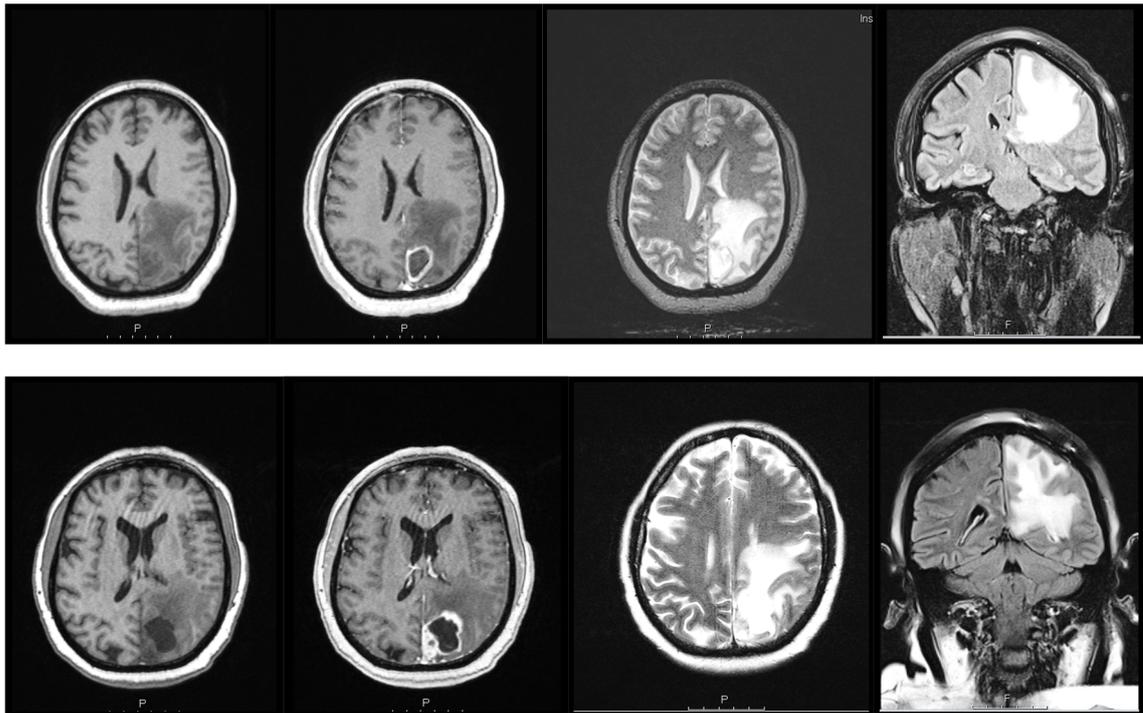


Abb. 6: **Beispiel eines lokalen GBM Rezidivs:** Die obere Reihe zeigt den Primärtumor im Jahr 12/2011, die untere Reihe zeigt das Tumorrezidiv mit deutlichen, neuen KM-Anreicherungen (siehe 2tes Bild von links T1+KM) im Jahr 01/2014 (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

Die Pseudoprogession beschreibt eine Progression der KM-anreichernden Areale (MRT-T1-Wichtung), bzw. vermehrte Hyperintensitäten (T2-Wichtung), die nicht vitalem Tumorgewebe entsprechen. Man geht davon aus, dass vermehrtes Tumorzellsterben sekundäre Reaktionen wie Ödeme oder abnorme Blutgefäßpermeabilität verursacht und zusätzlich zu therapieinduzierten Nekrosen eine Tumorprogression vortäuscht. Aus diesem Grund erfolgt das postoperative MRT max. 72 Stunden nach Beendigung der Resektion, um sekundäre Veränderungen durch die Operation nicht mit abzubilden. Pseudoprogession ist bei bis zu 20 - 30 % der Patienten zu finden und scheint häufiger bei Patienten mit einer MGMT-Promotormethylierung vorzukommen (Brandes, Franceschi et al. 2008, Brandsma, Stalpers et al. 2008). Bei Verdacht einer Pseudoprogession ist die Positronen Emissions Tomographie (PET) als weiteres bildgebendes Verfahren (Abb. 7) die Methode der Wahl (Gotz and Grosu 2013, Galldiks, Dunkl et al. 2015). Das PET stellt den Tumormetabolismus durch die Aufnahme von Aminosäure-Markern wie MET (C11-Methionin) oder FET (18-Fluoro-O-(2)Fluoroethyl-Tyrosin) dar. Beide Marker sind in Bezug auf Sensitivität und Spezifität vergleichbar (Heiss, Mayer et al. 1999, Weber, Wester et al. 2000, Grosu, Astner et al. 2011).

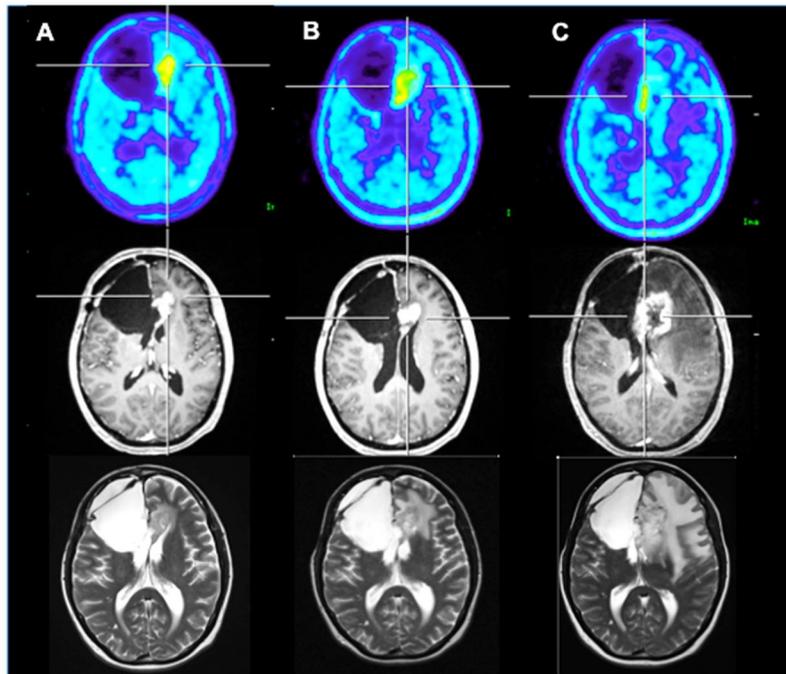


Abb. 7: <sup>18</sup>F-FET PET und MRT Bildgebung im Verlauf: (A) 6 Wochen, (B) 10 Wochen und (C) 14 Wochen nach Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie. Auf den MRT-T1 (mittlere Reihe) Bildern ist eine Zunahme der KM-aufnehmenden Tumoranteile, sowie auf den T2 Bildern (untere Reihe) eine Zunahme des perifokalen Ödems zu erkennen, was nach den RANO Kriterien einer Tumorprogression entspricht. Dagegen zeigen die <sup>18</sup>F-FET PET Bilder (obere Reihe) einen Rückgang der <sup>18</sup>F-FET Aufnahme als Ergebnis einer erfolgreichen Therapie. Bild: Mit Genehmigung von PD Dr. Marion Rapp (Rapp 2014).

## 1.4.2 Therapie des Rezidivs

Im Gegensatz zur standardisierten Primärtherapie des GBM gibt es keine eindeutige Leitlinie zur Therapie von Rezidiven (Weller, Cloughesy et al. 2013, Weller, van den Bent et al. 2017). Die Therapie ist abhängig von der Vortherapie, dem klinischen Zustand des Patienten, sowie dem MGMT-Status. Die einzelnen Therapieoptionen sind in erster Linie eine erneute Tumorresektion (Oppenlander, Wolf et al. 2014, Ringel, Pape et al. 2015), eine sekundäre Strahlen- (Combs, Debus et al. 2007, Ryu, Buatti et al. 2014) und/oder Chemotherapie (Wick, Felsberg et al. 2007, Wick, Pascher et al. 2009, Weller, Tabatabai et al. 2015).

Zusätzlich steht der monoklonale VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Antikörper Bevacizumab zur Verfügung. Er hemmt die Tumorangio-genese und kann als Monotherapie, oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verabreicht werden. GBM-Rezidive zeigen gute Ansprechraten bei Monotherapie mit einem 6-monatigen PFS von 29 - 42.6 % und einem OS von 8,5 – 9,2 M in verschiedenen Studien (Friedman, Prados et al. 2009, Kreisl, Kim et al. 2009, Chamberlain and Johnston 2010). Ein weiteres Therapeutikum ist Lomustin aus

der Gruppe der Nitroseharnstoffe, ein lipophiles DNA Alkylanz, welches aktuell hauptsächlich als Sekundärtherapie (Therapieversagen der Primärtherapie) oder für die Therapie von GBM-Rezidiven eingesetzt wird (Batchelor, Mulholland et al. 2013, Weller, Cloughesy et al. 2013, Weller, van den Bent et al. 2017). Eine Kombination von Bevacizumab und Lomustin ließ eine Verbesserung des OS vermuten (BELOB Trial) (Taal, Oosterkamp et al. 2014), konnte jedoch durch darauffolgende Studien nicht bestätigt werden (NCT01290939) (Wick, Gorlia et al. 2017).

Die multimodale Therapie des GBM-Rezidivs sollte individuell mit Bedacht auf Patientenalter, klinische Verfassung/KPS, Tumorgröße und -lokalisierung, Zeit seit Diagnose, Patientenwunsch und initialer Ersttherapie gewählt werden.

## **1.5 Weitere adjuvante Therapien**

Neue therapeutische Ansätze sind Gegenstand aktueller klinischer Studien zur Erweiterung der First-Line, Second-Line sowie Rezidivtherapie.

Ein Ansatzpunkt ist die Immuntherapie, bzw. die Vakzinierungstherapie mit autologen dendritischen Zellen. Dendritische Zellen sind Antigen-präsentierende Zellen, welche T-Zellen aktivieren und so eine tumorspezifische Immunantwort induzieren (Lipscomb and Masten 2002). Rapp et al. zeigten, dass eine Behandlung mit dendritischen Zellen unabhängig von der Vortherapie und der daraus resultierenden Immunsuppression bei Patienten mit malignen Gliomen effektiv möglich ist (Rapp, Ozcan et al. 2006). Erste Ergebnisse einer klinischen Phase-III-Studie (NCT00045968) mit über 300 Patienten vermuten ein verbessertes OS durch Kombination der Vakzinierungstherapie (vs. Plazebo) mit der Standard Radiochemotherapie nach Resektion bei neu diagnostizierten GBM (Liau, Ashkan et al. 2018). Aktuell wird die Wirksamkeit und Sicherheit in einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (GlioVax, NCT03395587) getestet, um die Effektivität der Therapie zu bestätigen (Rapp, Grauer et al. 2018).

Ein weiterer neuer Ansatzpunkt ist eine Therapie mit niedrig dosiertem Wechselstrom (200 kHz), genannt TTF (tumor treating fields), welcher nicht invasiv direkt über der Schädelkalotte abgegeben wird und so die Mitose der Tumorzellen beeinträchtigen soll. Es konnte ein signifikant besseres PFS und OS bei kombinierter TMZ/TTF-Therapie im Gegensatz zur alleinigen TMZ-Therapie

nach erfolgter Resektion/Biopsie mit anschließender konkomitanter Radiochemotherapie erreicht werden (Stupp, Taillibert et al. 2015, Stupp, Taillibert et al. 2017). Eine aktuelle Studie überprüft die Möglichkeiten einer routinemäßigen klinischen Nutzung (TIGER/ NCT03258021).

Möglich ist auch eine Kombination der Standard-Radiochemotherapie bei neu diagnostizierten GBM (methylierter MGMT-Status) mit Lomustin (Herrlinger, Rieger et al. 2006). Aktuelle Studienergebnisse (CeTeG/NOA-9/NCT01149109) vermuten einen positiven Einfluss auf das OS durch eine kombinierte Lomustin-TMZ-Therapie. Auf Grund der kleinen Patientenzahl (n=129) sollten die Ergebnisse jedoch unter Vorbehalt interpretiert werden, sind jedoch eine Möglichkeit zur weiteren Optimierung der adjuvanten Kombinationstherapien (Herrlinger, Tzaridis et al. 2019).

Eine Auswahl aktueller Studien ist in Tab. 5 zusammengefasst.

<b>Studientitel</b>	<b>Primärtherapie</b>
NOA-16 <sup>1</sup>	Untersuchung einer IDH1-R132H-Mutation spezifischen Peptidvaccine in Kombination mit einer prim. Radiotherapie bei Grad III/IV-Gliomen: Eine multizentrische Phase-I-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität.
Intelligence1	Randomisierte, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem GBM und EGFR-Amplifikation zur Effektivität von ABT-414 (Depatuzizumab) zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie mit TMZ (AbbVie 2015).
GlioVax	Phase-II-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung primärer GBM mit körpereigenen dendritischen Zellen integriert in die Standard-Radiochemotherapie (Heinrich-Heine-University 2017).
TIGER	Gebrauch von TTF im klinischen Alltag für neu diagnostizierte GBM Patienten (NovoCureLtd 2017).
BMS CA-209-548	Randomisierte Phase-III-Studie zur Therapie von neu diagnostizierten GBM mit MGMT-Methylierung: kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ plus Nivolumab oder Plazebo (Bristol-MyersSquibb 2016).
BMS CA-209-498	Randomisierte, multizentrische Studie zur Therapie für neu diagnostizierte GBM mit unmethyliertem MGMT-Pomotoargen: kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ vs. Radiotherapie mit Nivolumab (Bristol-MyersSquibb 2015).

<b>Studientitel</b>	<b>Primärtherapie</b>
NOA20 <sup>1</sup>	Umbrella Studie für Phase-Ib/Ila-Studien: Ziel ist eine schnelle Priorisierung für neue Wirksubstanzen für neu diagnostizierte GBM ohne MGMT-Methylierung im klinischen Alltag.
5-ALA/iMRI	Multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Resektionsergebnisse von intraoperativ MRT gestützter Resektion zur 5-ALA-Resektion (UniversityHospitalTuebingen 2015).
	<b>Rezidivtherapie</b>
CIDH305X2101	Phase-I-Studie zur Sicherheit und Tolerabilität einer Behandlung mit IDH305 (Studienmedikament zur Blockierung der IDH1-Mutation) bei Patienten mit rezidivierten Gliomen mit IDH1-Mutation (NovartisPharmaceuticals 2015).
Intelligence 2	Randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich der ABT-414 Monotherapie oder ABT-414 plus TMZ Kombinationstherapie vs. Lomustin oder TMZ-Therapie für GBM-Rezidive (AbbVie 2015).
VXM01-02-DE	Eine offene Phase-I-Studie zur Sicherheit, Tolerabilität und Immunogenität einer DNA-Vakzinierung gegen VEGFR-2 (VXM01) bei Patienten mit operablem GBM-Rezidiv (VaximmGmbH 2016).
VXM01-AVE-04-INT	Offene, multizentrische Phase-I/II-Studie zur Kombination von VXM01 und Avelumab für GBM-Rezidive nach erfolgter Standardbehandlung (VaximmGmbH 2018).
NOA-21/AMPLIFY-NEOVAC <sup>1</sup>	Multizentrische, randomisierte Phase-I-Studie zum Vergleich der mutationsspezifischen IDH-Peptidvakzine (NOA-16) in Kombination mit Avelumab zu einer alleinigen Avelumab Therapie.
NOA-12/GlioCave <sup>1</sup>	Multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie der Resektionshöhle. Vergleich 36 Bestrahlungen a 3Gy zu 46 a 2 Gy.

*Tabelle 5: Auswahl an aktuellen Studien zur GBM-Therapie: aktuelle Studien zur Primär- und Rezidivtherapie. <sup>1</sup>(Deutsche Krebsgesellschaft e. V 2014).*

## 1.6 Fragestellung

Durch die Kombination, der in den Kapiteln 1.3 bis 1.4 beschriebenen Therapieansätze, wird versucht eine Optimierung der Tumortherapie mit daraus resultierender Verlängerung der Überlebenszeit von Glioblastompatienten zu erreichen. Verlaufsbestimmend ist aber weiterhin das Auftreten der Rezidive, die nach einem mittleren PFS von 6,9 Monaten (Stupp, Mason et al. 2005), in neueren Studien zwischen 7 - 18 M (Milano, Okunieff et al. 2010) und 9 - 21 M (De Bonis, Anile et al. 2013), in bis zu 90 % innerhalb von 2 cm der ursprünglichen Resektionshöhle als lokales Rezidiv auftreten.

Fragestellung dieser Arbeit war daher, ob sich durch die optimierte, maximal aggressive Resektion mit Hilfe einer Kombination aus 5-ALA-Fluoreszenz gestützter Resektion, Neuromonitoring und/oder Wach-Monitoring mit anschließender konkomitanter Radiochemotherapie auch das Rezidivmuster der Tumore ändert.

H0-Hypothese: Durch die aggressivere und gleichzeitig sichere Resektion kann eine vollständige Entfernung der KM-anreichernden Tumoranteile erreicht werden. Hieraus ergibt sich:

- Eine verbesserte lokale Kontrolle der primären Läsionen, wodurch die Rate der lokalen Rezidive gesenkt werden kann.
- Eine Verbesserung des Outcomes, insbesondere eine Verlängerung des medianen PFS und OS.
- Vermehrt distante Rezidive durch gute lokale Kontrolle.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von Patienten aus der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit der Diagnose eines primären GBM analysiert. Die Einschlusskriterien waren:

- 1) Primäre Tumorresektion mit prä- und früh (< 72 h) postoperativen MRT-Bildern (T1 +/- KM).
- 2) Nachfolgende Therapie anlehnend an die EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 Studie. Mindestens abgeschlossene konkomitante Radiochemotherapie. Anschließende intermittierende TMZ-Therapie.
- 3) Histologisch bestätigtes Rezidiv.

### 2.2 Erhobene Daten

Zu den jeweiligen Patienten wurden neben den oben beschriebenen Einschlusskriterien zusätzlich personenbezogene Daten, insbesondere Alter, Geschlecht und Todeszeitpunkt bestimmt. In Bezug auf die Erkrankung erhoben wir zudem, Zeitpunkt der Diagnose und Zeitpunkt des Rezidivs. Den Tumor betreffende Daten sind morphologische Kriterien wie initiales Tumolvolumen, Lokalisation des Tumors (Hemisphäre, eloquente/nicht eloquente Lage), sowie molekulargenetische Veränderungen. Die Daten wurden anhand der jeweiligen Patientenakte, sowie der zugehörigen MRT-Bilder erhoben. Die erhobenen Daten sind in Tab. 6 aufgelistet.

Patientendaten	den Tumor betreffende Daten	Molekulardiagnostische Daten	Endpunkte
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- KPS</li> <li>- Zeitpunkt Diagnose</li> <li>- Zeitpunkt Rezidiv</li> <li>- Todesdatum/ letzte Konsultation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumorlokalisierung bei Diagnose:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Hemisphäre</li> <li>2.Eloquente</li> <li>3.Nicht eloquente Lage</li> </ol> </li> <li>- Initiales Tumolvolumen</li> <li>- Operationstechnik</li> <li>- Tumorlokalisierung bei Rezidiv</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MGMT-Status</li> <li>- IDH-Status</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resektionsgrad</li> <li>- Rezidivmuster</li> <li>- PFS</li> <li>- OS</li> </ul>

*Tabelle 6: Patientencharakteristika und erhobene Daten.*

Die Durchführung der Studie wurde durch ein Ethikkommissionsvotum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Nummer 3995) genehmigt.

### **2.2.1 Tumorresektion**

Die Resektionen wurden fluoreszenzgestützt durchgeführt. Alle Patienten erhielten drei Stunden präoperativ 20 mg 5-ALA pro kg Körpergewicht oral (Stummer, Pichlmeier et al. 2006). Bei eloquenter Tumorlokalisation wurde eine Wachoperation mit oder ohne IOM geplant. Die Entscheidung welche Methoden angewendet wurden, erfolgte individuell je nach klinischer Symptomatik, Lokalisation des Tumors und anamnestischer Daten. Die relevanten Informationen wurden den jeweiligen Operationsberichten entnommen.

### **2.2.2 Adjuvante Therapie**

Postoperativ erhielten die Patienten die Therapie nach dem EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 Protokoll mit konkomitanter Radiochemotherapie und anschließend sechs intermittierenden TMZ -Chemotherapie Zyklen (hierzu siehe Kapitel 1.3.2) (Stupp, Mason et al. 2005).

Es musste zum Einschluss mindestens der konkomitante Therapieteil beendet worden sein.

## **2.3 Auswertung der Bildgebung**

Die initiale Bildgebung erfolgte im Universitätsklinikum Düsseldorf oder in einer anderen Einrichtung/Radiologie. Erfolgte die Bildgebung Auswärts mussten die Bilddateien zur Auswertung vorliegen. Alle Patienten erhielten ein prä- und postoperatives MRT mit und ohne KM. Das postoperative MRT wurde innerhalb von 72 Stunden angefertigt. Zur Auswertung wurden die axialen, koronaren und sagittalen MRT-Schnitte in der T1-Wichtung mit und ohne KM gesichtet und jeweils prä- zu postoperativ und im Verlauf, teils unter Zuhilfenahme von (Lanfermann, Raab et al. 2015), verglichen.

### **2.3.1 Bestimmung der Tumorumfänge**

Die Volumina aller KM-aufnehmender Läsionen wurden gemäß der Formel für Ellipsoide mittels des jeweils größten Durchmessers (D) in drei Ebenen ( $(D1 \times D2 \times D3/2)$ ) berechnet (Shah, Kesari et al. 2006, Mandonnet, Pallud et al.

2008). Dies erfolgte präoperativ zur Bestimmung der initialen Tumorgröße und postoperativ zur Bestimmung des Resektionsgrades.

### 2.3.2 Bestimmung des Resektionsgrades

Gewertet wurden vollständige Resektionen, sowie als Vergleichsgruppe Patienten mit residualen KM-anreichernden Tumoranteilen.

- CR: definiert als vollständige Entfernung der im MRT in der T1-Wichtung KM-aufnehmenden Läsionen (Abb. 8).
- SR: die subtotale Resektion ist definiert durch im frühpostoperativen MRT-Bild nachweisbare residuale KM-Anreicherungen.

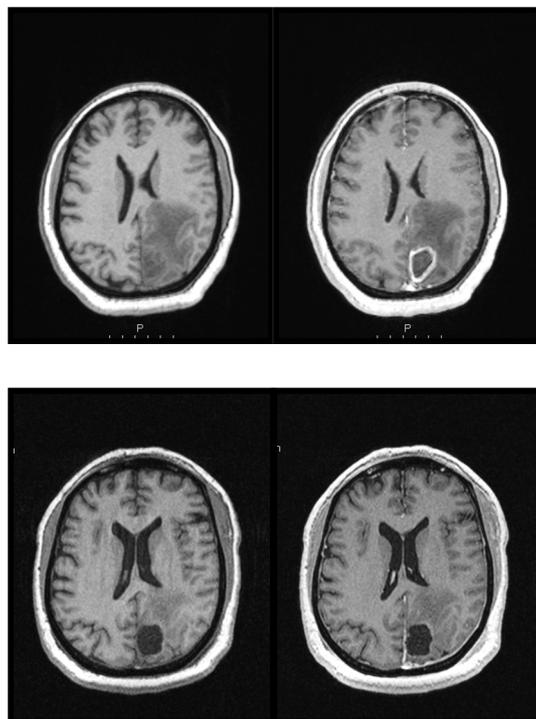


Abb. 8: **Beispiel einer CR eines GBM:** Die obere Reihe zeigt den Primärtumor prä-OP links okzipital, die untere Reihe zeigt das Resektionsergebnis post-OP. Es ist keine residuale KM-Anreicherung zu erkennen. (von links: T1-/+ KM, axiale Schnitte). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

## 2.4 Einteilung des Rezidivmusters

Die Tumornachsorge mittels MRT-Bildgebung wurde sechs Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie, sowie im Intervall von drei Monaten evaluiert und nach den RANO Kriterien, d.h. insbesondere bezüglich neuer KM-Anreicherung und/oder neuer Läsionen, beurteilt. Die Zeit bis zum Tumorrezidiv, PFS, wurde vom Zeitpunkt der ersten Tumorresektion bis zum Auftritt des Rezidivs im MRT gemessen.

## 2.4.1 Rezidivmuster I

Bei der Definition des Rezidivmusters wurde zwischen lokalen und distanten Rezidiven unterschieden.

- Lokale Rezidive im Umkreis von maximal 2 cm der ursprünglichen Läsion ( $\leq 2$  cm) (Hochberg and Pruitt 1980) (Abb. 6).
- Distant Rezidive in einer Entfernung von mehr als 2 cm ohne Kontakt zur Primärläsion ( $> 2$  cm) (Wallner KE et al 1989) (Abb. 9).

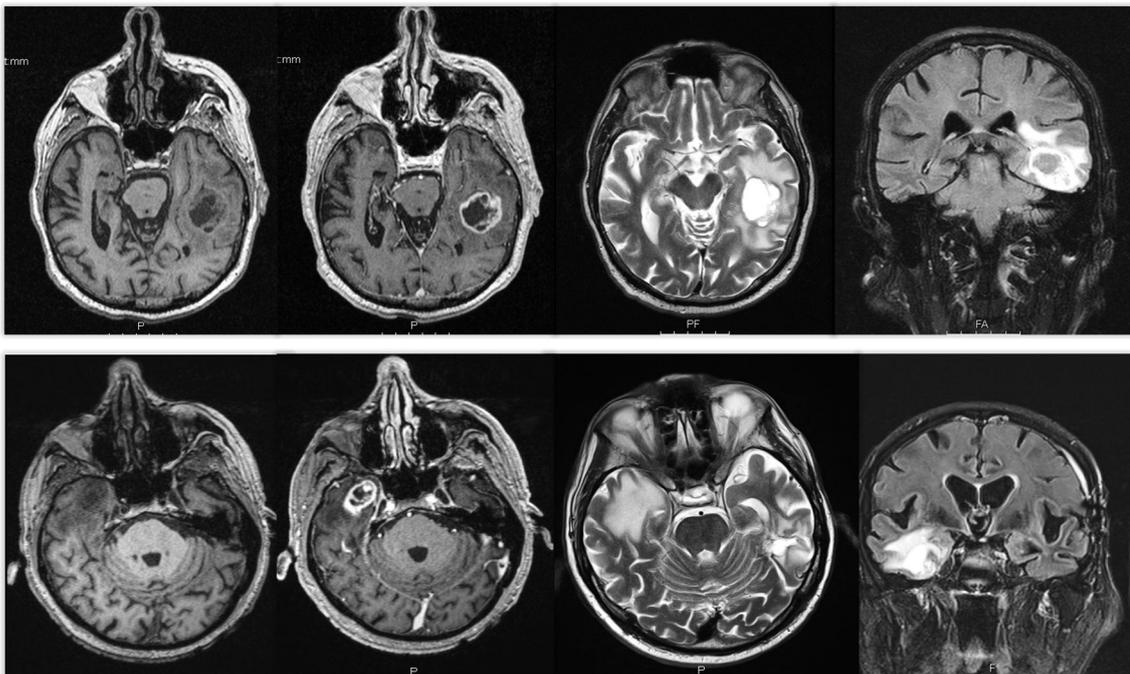


Abb. 9: **Beispiel eines distanten Rezidivs:** Beispiel lokaler Kontrolle mit Entwicklung einer de novo Manifestation. Die obere Reihe zeigt den Primärtumor lokalisiert in der linken Großhirnhemisphäre im Jahr 04/2012, die untere Reihe zeigt das Tumorrezidiv lokalisiert in der rechten Großhirnhemisphäre im Jahr 04/2013 (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

In unserer Studie zeigte sich, dass einige GBM lokal rezidierten mit gleichzeitigem Nachweis einer distanten Läsion. So ergaben sich die Gruppen der: 1. lokalen Rezidive, 2. distanten Rezidive und 3. eine Gruppe mit lokalem Progress kombiniert mit zusätzlichem distanten Rezidiv (lokal & distant = kombiniertes Rezidiv).

## 2.4.2 Rezidivmuster II

Zur weiteren Beurteilung der distanten Rezidive wurden vier weitere Untergruppen anhand des möglichen Streuweges definiert.

1. Subependymales Rezidiv (Abb. 10): Rezidiv im Bereich der Ventrikel, in der subependymalen Zone (Tamura, Ohye et al. 1993, Milano, Okunieff et al. 2010).
2. Rezidiv über CSF (Abb. 11): Tumorzellen streuen innerhalb des Liquorsystems (Arita, Taneda et al. 1994).
3. Rezidiv entlang von Faserbahnen (Abb. 12): Tumorzellen wandern entlang der Axone (Louis 2006).
4. De novo Manifestation (Abb. 9): mehr als 2 cm vom Primärtumor auftretende neue Läsion ohne Hinweis auf einen Ausbreitungsweg.

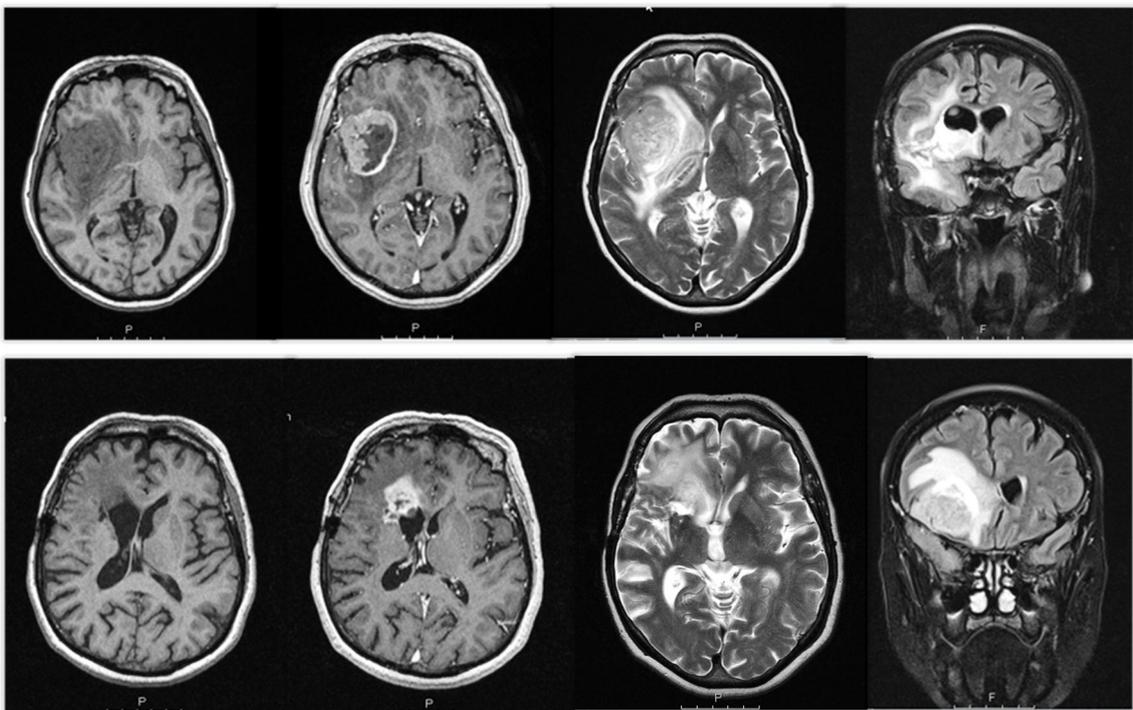


Abb. 10: **Beispiel eines subependymalen Rezidivs**: Die obere Reihe zeigt den Primärtumor lokalisiert in der rechten Großhirnhemisphäre im Jahr 12/2007, die untere Reihe zeigt das Tumorrezidiv lokalisiert in der subependymalen Zone am Ventrikelrand im Jahr 03/2010 (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

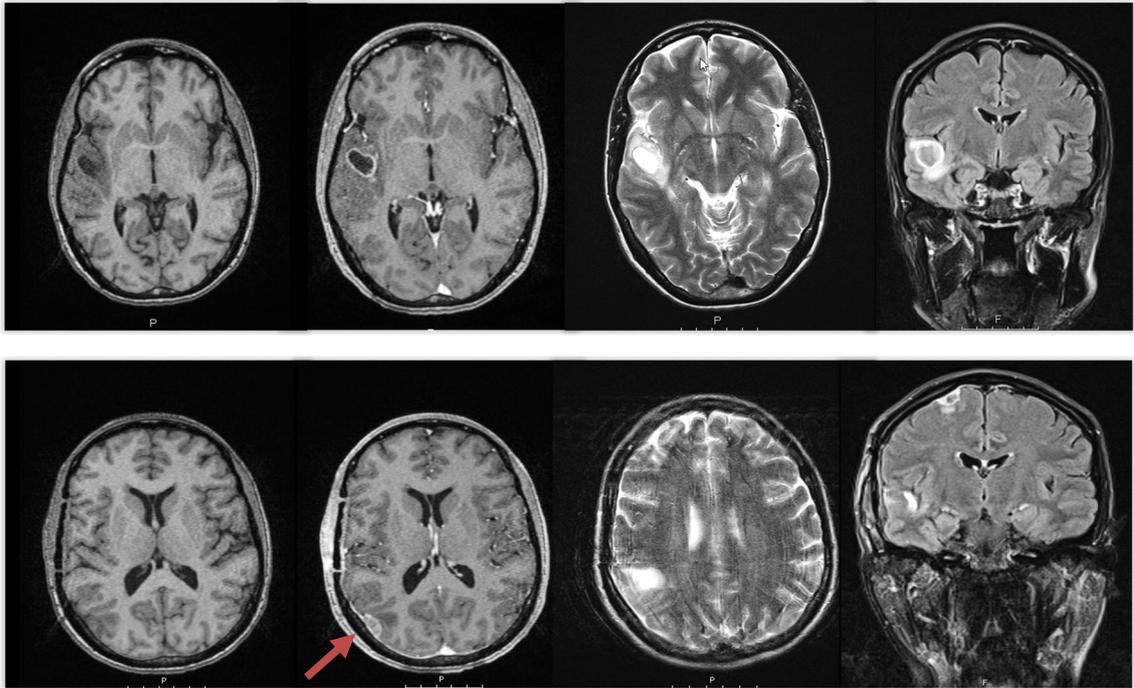


Abb. 11: **Beispiel eines Rezidivs über CSF:** Die obere Reihe zeigt den Primärtumor lokalisiert in der rechten okzipitalen Großhirnhemisphäre im Jahr 12/2012, die untere Reihe zeigt das Tumorrezidiv lokalisiert an der Dura Mater (roter Pfeil) im Jahr 04/2013 (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

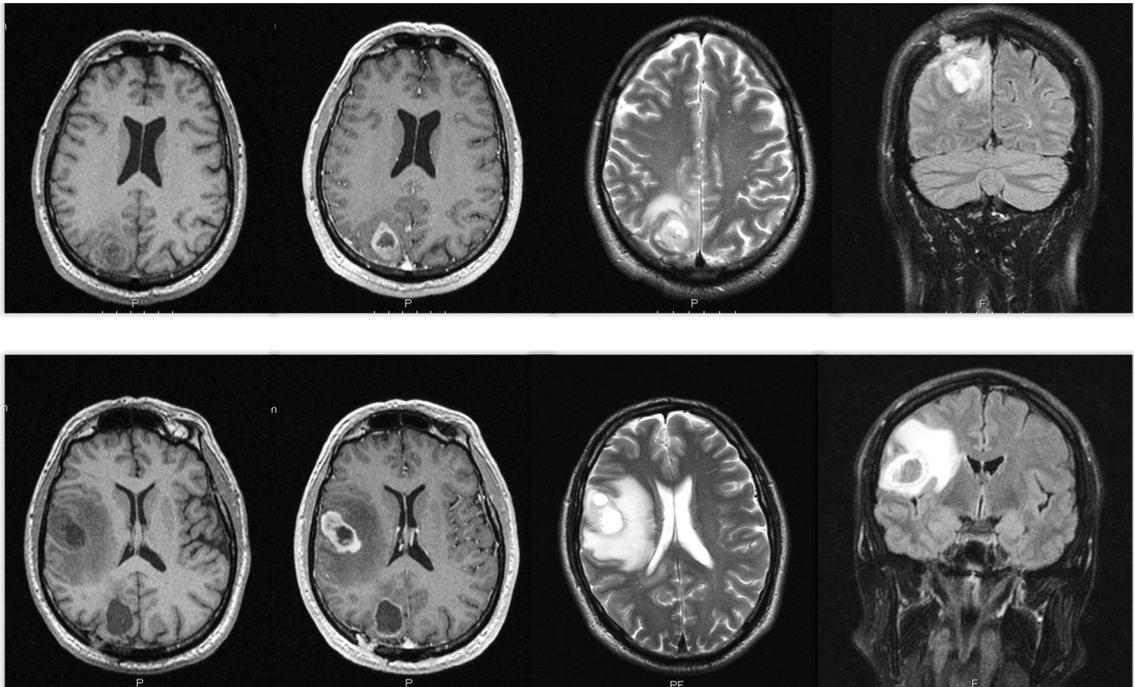


Abb. 12: **Beispiel eines Rezidivs entlang von Faserbahnen:** Die obere Reihe zeigt den Primärtumor lokalisiert in der rechten okzipitalen Großhirnhemisphäre im Jahr 01/2012, die untere Reihe zeigt das Tumorrezidiv parietal in der rechten Hemisphäre im Jahr 05/2012. Man erkennt keine neuen KM--Anreicherungen an der alten Resektionshöhle (von links: T1-/+ KM, T2, FLAIR, T1/T2 axiale Schnitte, FLAIR koronarer Schnitt). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM-SPSS Statistics (Version 19). Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden Häufigkeiten, Anzahl, Maximalwert und Minimalwert, Medianwert und Mittelwert analysiert und anschließend in tabellarischer Form aufgearbeitet.

Zur Signifikanzanalyse wurden auf Grund nicht normalverteilter Daten (Kolmogorov-Smirnov-Test), nichtparametrische Testverfahren angewendet. Dies sind insbesondere der Man-Whitney-U und der Kruskal-Wallis Test. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei  $p < 0,05$  festgelegt. Ein positiver Trend mit Hinweis auf eine signifikante Korrelation wurde definiert als  $p < 0,1$  und  $p > 0,05$ .

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mittels des Kaplan-Meier-Schätzer. Das OS wurde vom Datum der primären Diagnose (erste operative Resektion) bis zum, wenn bereits eingetreten, Todeszeitpunkt berechnet. Das PFS wurde in Monaten vom Zeitpunkt der ersten Resektion bis zum Auftritt des Rezidivs im MRT berechnet.

Die Daten zu PFS und Überleben werden im Folgenden jeweils als Medianwert angegeben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Zwischen Januar 2007 und Oktober 2014 wurde bei 387 Patienten der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf ein primäres GBM diagnostiziert. Aufgrund fehlender histologisch bestätigter Rezidive (keine weitere operative Behandlung) (n=126), nicht vorhandenen Nachuntersuchungen (n=60), fehlender Daten, auswärtiger Erstoperationen oder Teilnahme an anderen Studien (n=69) mussten 255 Patienten ausgeschlossen werden. Bei 35 Patienten lag bis Ende der Datenerhebung kein Rezidiv vor, so dass letztendlich 97 Patienten in diese Arbeit eingeschlossen werden konnten.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 64 Männern und 33 Frauen mit einem medianen Alter von 58 Jahren zusammen. Zum Zeitpunkt der Analyse waren vom Gesamtkollektiv 85 Patienten verstorben und 12 lebend. Insgesamt zeigten 57 Patienten einen Tumor in der rechten und 38 in der linken Hemisphäre. Ein sogenanntes Schmetterlingsgliom über beide Hemisphären (verbunden über den Balken) zeigte sich bei 2 Patienten. Von der Gesamtzahl der GBM lagen 67 % in einem eloquenten Areal. Das mediane Tumolvolumen präoperativ lag bei 23 cm<sup>3</sup> (2-106 cm<sup>3</sup>). Die erhobenen Daten zum Patientenkollektiv sind Tab. 7 zu entnehmen.

#### 3.1.1 Klinische Daten

Präoperativ zeigten 80,4 % der Patienten einen KPS von über 90 Punkten (medianer KPS = 90). Der Wert blieb postoperativ unverändert und wurde weder durch die Art der Resektion (p=0,197) noch den Resektionsgrad (p=0,371) beeinflusst. Das OS betrug bei Patienten mit einem postoperativen KPS > 90 Punkte 19 M (17,2 - 20,8 M), bei Patienten mit einem KPS < 90 Punkte 17 M (10,2 - 23,9 M) (p=0,68).

		Median	Anzahl	Anzahl in %
<b>Patienten:</b>				
Alter in Jahren		58 (33 - 82)		
Geschlecht	M		64	66,0
	W		33	34,0
zum Zeitpunkt der Analyse:				
	verstorben		85	87,6
	lebend		12	12,4
KPS		90		
Beobachtungszeitraum in M		14 (2-81)		
<b>Lokalisation:</b>				
Hemisphäre	Rechts		57	58,8
	Links		38	39,2
	Beidseits		2	2,1
Eloquente Lage	Ja		65	67,0
	Nein		32	33,0
Tumorzvolumen prä-op. in cm <sup>3</sup>		23 (2-106)		
<b>Therapie:</b>				
Operation	wach		41	42,3
	nicht wach		55	56,7
	fehlender Wert		1	1,0
IOM	Ja		44	45,4
	Nein		52	53,6
	fehlender Wert		1	1,0
IOM und Wach-Operation			31	30
Konkom. Radio/Chemo			97	100
Intermitt. TMZ-Zyklen		6 (0 - 52)		
<b>Molekulare Marker:</b>				
MGMT-Status	unmethyliert		61	62,9
	methyliert		22	22,7
	fehlender Wert		14	14,4
IDH-Status	Wildtyp		63	64,9
	Mutation positiv		5	5,2
	fehlender Wert		29	29,9

Tabelle 7: Zusammenfassung der erhobenen Daten: Personenbezogene Daten, Tumorlokalisierung, Therapie, molekulare Marker.

### 3.1.2 Überlebensdaten des Gesamtkollektivs

Das mediane PFS betrug bei allen Patienten 8 M, das OS 17 M (16 – 20 M). Insgesamt waren 12 Patienten zum Zeitpunkt der Analyse noch lebend und sind somit in den Überlebensanalysen als zensiert angegeben.

Der mediane Beobachtungszeitraum des Kollektivs betrug 14 M (2 – 81 M).

## 3.2 Resektion

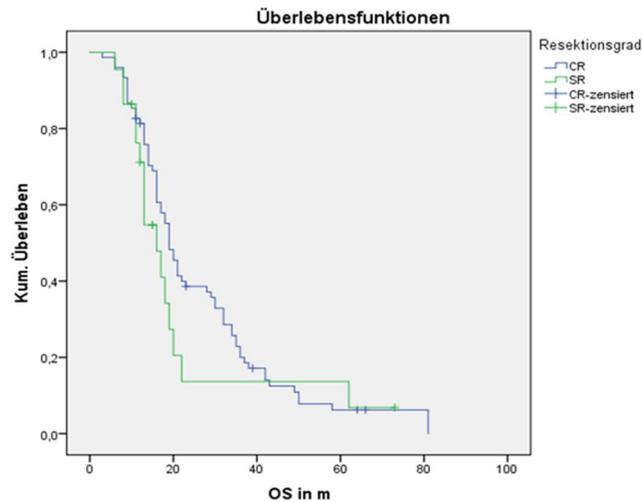
### 3.2.1 Primärresektion

Insgesamt konnte bei 75 Patienten (77,3 %) eine CR erreicht werden, 22 Patienten (22,7 %) wurden subtotal reseziert (Abb. 13).



Abb. 13: **Darstellung des Resektionsgrades nach primärer Tumoroperation:** jeweils Anzahl der resezierten Patienten nach Resektionsgrad.

Nach CR betrug das PFS 9 M im Vergleich zu 6 M nach SR ( $p=0,049$ ). Das OS betrug nach CR 19 M (16,5 – 21,5 M) und nach SR 16 M (12,2 – 18,8 M) ( $p=0,30$ ) (Abb. 14). In der Gruppe CR waren 6 Patienten (8 %) zensiert, in der Gruppe SR ebenfalls 6 Patienten (27,3 %).



Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					Mediane für die Überlebenszeit				
Resektionsgrad	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Resektionsgrad	Schätzer	Std.-Fehler	Median 95%-Konfidenzintervall	
			N	Prozent				Untere Grenze	Obere Grenze
CR	75	69	6	8,0%	CR	19,000	1,273	16,506	21,494
SR	22	16	6	27,3%	SR	16,000	1,960	12,158	19,842
Gesamt	97	85	12	12,4%	Gesamt	19,000	1,150	16,746	21,254

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 14: Darstellung des OS nach Resektionsgrad: CR und SR.

### 3.2.2 Rezidivresektion

Von den initial 97 behandelten Patienten erhielten 85 Patienten im weiteren Verlauf eine Rezidivresektion. Es konnte bei 49 Patienten (50,5 %) eine CR und bei 36 (37,1 %) eine SR erreicht werden. Die restlichen 12 Patienten wurden nicht erneut operiert. 1 Patient erhielt eine Photodynamische Therapie (PDT – Lichttherapie des Tumors) und 11 Patienten eine Probeentnahme (PE) (11,3 %) zur histologischen Sicherung des Rezidivs. Ein weiteres, zweites Rezidiv wurde bei insgesamt 56 Patienten (57,7 %) detektiert, hiervon wurden 15 Patienten erneut operiert. Es wurden nur subtotale Resektionsergebnisse erzielt.

Die Patienten, welche eine Rezidivresektion erhielten, zeigten bei CR ein OS von 20 M (4,5 – 15,5 M) und bei SR ein OS von 17 M (12,6 – 21,3 M) ( $p=0,164$ ). Zur Übersicht siehe hierzu Tab. 8.

	Gesamt	Resektionsgrad Rezidivresektion		Andere	
		CR	SR	PDT	PE
<b>1 Rezidiv Anzahl/(Prozent)</b>	97	49 (50,5 %)	36 (37,1 %)	1 (1,03 %)	11 (11,3 %)
<b>OS in Monaten</b>		20 (15,5 – 24,5)	17 (12,6 – 21,3)	17 (10,4 – 23,5)	
<b>2 Rezidiv Anzahl/(Prozent)</b>	56	/	15 (26,8 %)		

Tabelle 8: **Übersicht über 1. und 2. Rezidive:** Darstellung des Resektionsgrades des 1. Rezidives nach CR und SR mit OS und Anzahl 2ter Rezidive.

### 3.2.3 Einfluss der Lokalisation

Insgesamt zeigte sich in 67 % der Fälle (n=65) eine eloquente und in 33 % (n=32) eine nicht eloquente Lokalisation des Primärtumors. Von den insgesamt 65 Patienten mit eloquenter Tumorlokalisation wurden 41 wach operiert und 44 mittels IOM überwacht, 31 Patienten erhielten eine Kombination aus beiden intraoperativen Monitoring Verfahren. Patienten ohne eloquente Tumorlage erhielten in unserer Kohorte insgesamt zweimal ein intraoperatives Monitoring, kein Patient erhielt eine Wachoperation.

Von den 65 Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren, konnten mit Hilfe des Monitorings insgesamt 77 % (n=50) CR reseziert werden. Bei den 32 Patienten mit nicht eloquenter Lokalisation des Primärtumors konnten insgesamt 78 % (n=25) CR reseziert werden. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisation auf den Resektionsgrad des Primärtumors nachgewiesen werden (p=0,11).

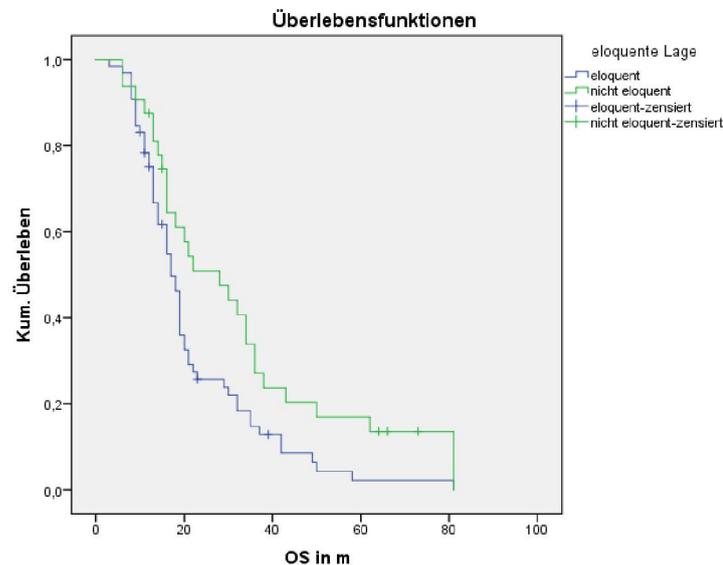
Bei der Resektion der Rezidive konnten die eloquenten Tumore ebenfalls zu 46 % (n=30) vollständig reseziert werden, die nicht eloquent gelegenen Tumore zu 59 % (n=19) (p=0,24).

Zur Übersicht der Resektionsergebnisse für die Primär- und Rezidivresektion nach Lokalisation siehe Tab. 9.

		eloquent		Nicht eloquent	
		Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Resektionsgrad Primärresektion</b>	CR	50	77	25	78
	SR	15	23	7	22
<b>Resektionsgrad Rezidivresektion</b>	CR	30	46	19	59
	SR	27	41,5	9	28
	Andere (PDT/PE)	8	12,5	4	13

Tabelle 9: **Darstellung der Verteilung der Resektionsergebnisse:** (Primärresektion und Rezidivresektion) nach primärer Tumorlokalisation.

Im Gesamtkollektiv (CR und SR) betrug das PFS der Patienten mit eloquenter Tumorlokalisation 7 M, bei nicht eloquenter Lokalisation 9 M ( $p=0,13$ ). Das OS aller Patienten betrugt 17 M (14,5 – 19,5 M) bei eloquenter Lokalisation verglichen mit 28 M (14,8 – 41,2 M) bei nicht eloquenter Lokalisation ( $p=0,02$ ) (Abb. 15).



Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					Median				
eloquente Lage	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		eloquente Lage	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			N	Prozent				Untere Grenze	Obere Grenze
eloquent	65	58	7	10,8%	eloquent	17,000	1,250	14,550	19,450
nicht eloquent	32	27	5	15,6%	nicht eloquent	28,000	6,721	14,826	41,174
Gesamt	97	85	12	12,4%	Gesamt	19,000	1,150	16,746	21,254

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 15: **Darstellung des OS nach Lokalisation:** eloquent und nicht eloquent gelegene Tumore.

Für die Gruppe CR (n=75) beträgt das PFS der Gruppe eloquent 8 M (n=50) und der Gruppe nicht eloquent 11 M (n=25) (p=0,44), sowie das OS der Gruppe eloquent 19 M (16,5 – 21 M) und 28 M (11,7 – 44,3 M) der Gruppe nicht eloquent (p=0,14) (Abb. 16). In der Gruppe CR kann kein Vorteil der nicht eloquent gelegenen Tumore nachgewiesen werden, hier zeigten die beiden Gruppen im OS keinen signifikanten Unterschied.

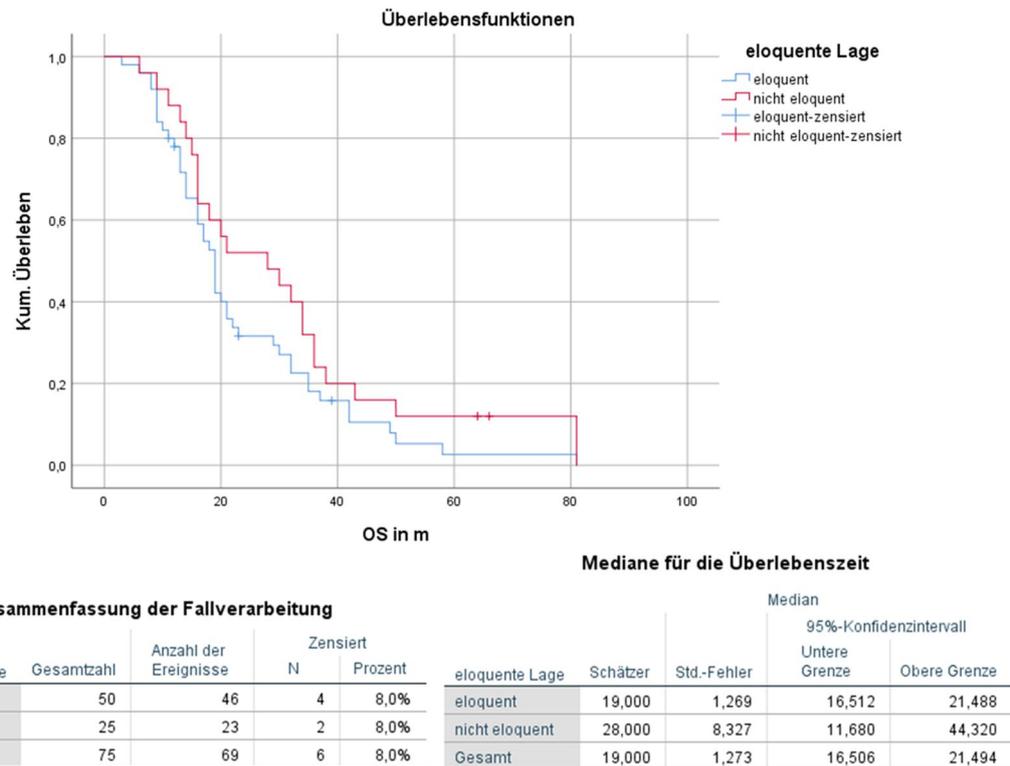


Abb. 16: **Darstellung des OS der Gruppe CR nach Lokalisation:** eloquent und nicht eloquent gelegene Tumore, welche initial komplett reseziert wurden.

Im Hinblick auf die Rezidivresektion kamen wir zu folgender Verteilung: Nicht eloquente Tumore wurden bei Rezidiv zu 59 % (n=19) vollständig reoperiert, eloquente Tumore zu 46 % (n=30). Hier konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Resektionsgrad des Rezidivs nachgewiesen werden (p=0,184). Nach einer CR des Rezidivs betrug das OS 20 M und nach SR 17 M ohne signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (p=0,26).

### 3.3 Analyse des Rezidivmusters

Nach initialer Therapie wurde in unserer Kohorte (n=97) im Median nach 8 M ein Rezidiv diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 77 Patienten (79,4 %) ein lokales Rezidiv und bei 10 Patienten (10,3 %) ein rein distantes Rezidiv ohne Progress

der Primärläsion detektiert. Die restlichen 10 Patienten (10,3 %) zeigten eine Kombination aus lokalem Progress und distantem Rezidiv (Tab. 10).

### Rezidivmuster I:

	Anzahl	Anzahl in Prozent
Lokal	77	79,4
Distant	10	10,3
Lokal & Distant	10	10,3

Tabelle 10: Zusammenfassung der Rezidive nach Rezidivmuster I: lokal, distant, und lokal & distant.

Die weitere Analyse ergab 8 (8,2 %) subependymale, 5 (5,2 %) via Faserbahnen, 8 (8,2 %) über CSF und 7 (7,2 %) de novo Rezidive (Tab. 11). Es ist anzumerken, dass sich alle als „subependymal“ klassifizierten Rezidive innerhalb eines Umkreises von 2 cm der ursprünglichen Tumorlokalisierung befanden. Für die Überlebensanalyse fügten wir daher die subependymalen Rezidive der Gruppe der lokalen Rezidive hinzu.

### Rezidivmuster II:

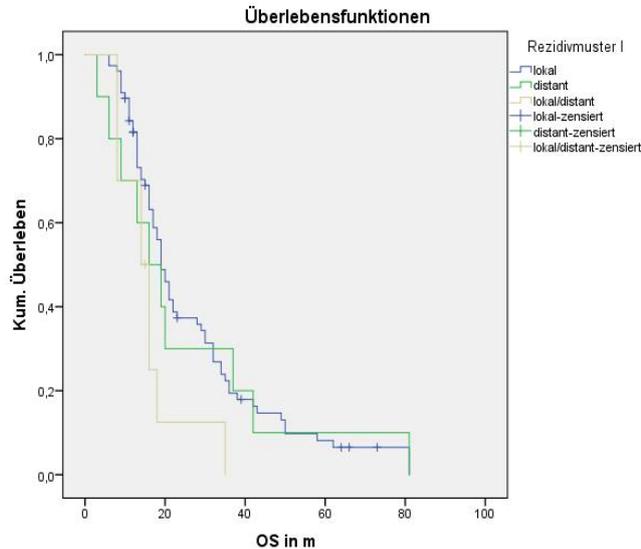
Rezidivmuster	lokal		Distant	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
subependymal	8	8,2		
Faserbahn			5	5,2
CSF			8	8,2
De novo			7	7,2

Tabelle 11: Zusammenfassung der Rezidive nach Rezidivmuster II: Unterteilung nach „lokal“ und „distant“ sowie der Streuungswege (=Rezidivmuster II).

### Überlebenstatistik Rezidivmuster I:

Das PFS der Patienten mit lokalem Tumorrezidiv betrug 7 M, mit distantem Rezidiv 12 M. Patienten mit kombiniertem Rezidiv zeigten ein PFS von 8 M. Zwischen den drei Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,54$ ).

Das OS bei lokalem Rezidiv betrug 19 M (16,6 – 21,4 M), bei distantem 16 M (6,7 – 25,3 M) und beider Formen (lokal & distant) 14 M (8,5 – 19,5 M) ( $p=0,089$ ) (Abb. 17).



Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					Median				
1. Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		1. Rezidiv	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			N	Prozent				Untere Grenze	Obere Grenze
lokal	77	66	11	14,3%	lokal	19,000	1,238	16,573	21,427
distant	10	10	0	0,0%	distant	16,000	4,743	6,703	25,297
lokal/distant	10	9	1	10,0%	lokal/distant	14,000	2,811	8,491	19,509
Gesamt	97	85	12	12,4%	Gesamt	19,000	1,150	16,746	21,254

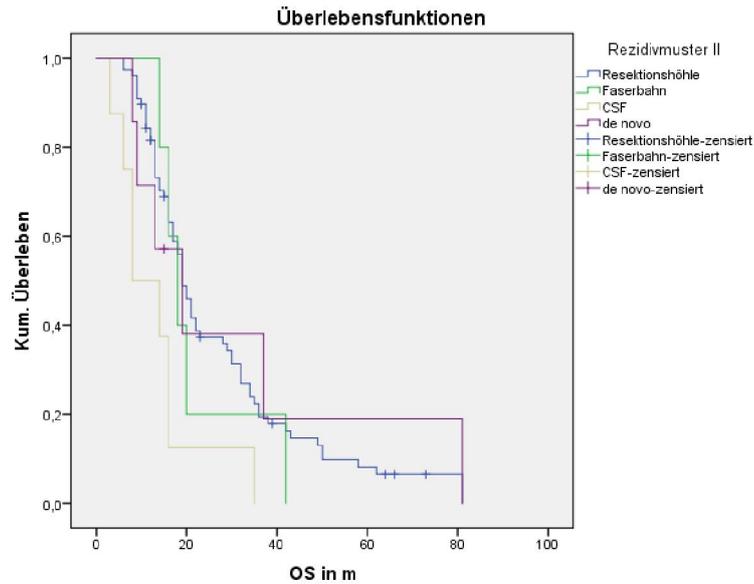
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 17: Darstellung des OS nach Rezidivmuster I: lokale, distante und lokale & distante Rezidive.

### Überlebensstatistik Rezidivmuster II:

In dieser Gruppe galten die lokalen Rezidive als Referenzgruppe und wurden mit „Resektionshöhle“ (Rh) bezeichnet. Es ergab sich ein PFS von 13 M für Rezidive via Faserbahn, 8 M für CSF und 12 M für de novo Rezidive, (Rh 7 M) ( $p=0,79$ ).

Das OS (Abb. 18) der Rezidive via Faserbahn betrug 18 M (13,7 – 22,3 M), für Rezidive via CSF 8 M (0,6 – 15,4 M) und für de novo 19 M (6,7 – 31,3 M) (Rh 19 M) ( $p=0,034$ ).



Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Rezidivmuster	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Resektionshöhle	77	66	11	14,3%
Faserbahn	5	5	0	0,0%
CSF	8	8	0	0,0%
de novo	7	6	1	14,3%
Gesamt	97	85	12	12,4%

Rezidivmuster	Schätzer	Standardfehler	Median	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Resektionshöhle	19,000	1,238	16,573	21,427
Faserbahn	18,000	2,191	13,706	22,294
CSF	8,000	3,771	,608	15,392
de novo	19,000	6,279	6,693	31,307
Gesamt	19,000	1,150	16,746	21,254

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 18: Darstellung des OS nach Rezidivmuster II: OS nach Faserbahn, CSF, de novo. Referenzgruppe alle Rezidive der Resektionshöhle.

### 3.3.1 Einfluss des Resektionsgrades

#### Rezidivmuster I:

In der Gruppe CR (n=75) konnte in 78,7 % (n=59) ein lokales, in 13,3 % (n=10) ein distantes und in 8 % (n=6) ein lokal & distantes Rezidiv nachgewiesen werden. Verglichen hierzu zeigten sich in der Gruppe SR nur lokale (82 %, n=18) und kombinierte Rezidive (18 %, n=4). Rein distante Rezidive kamen nach SR nicht vor (Abb. 19).

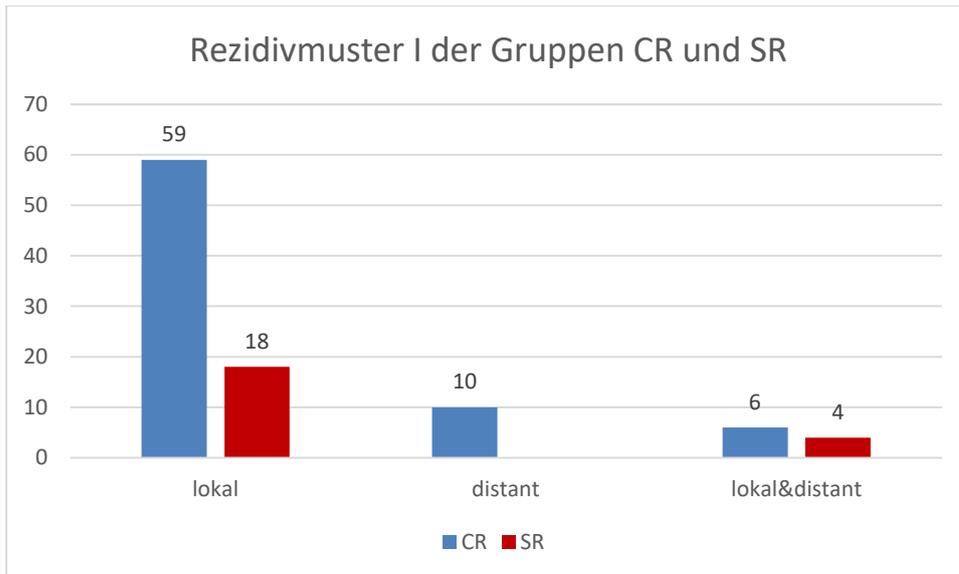
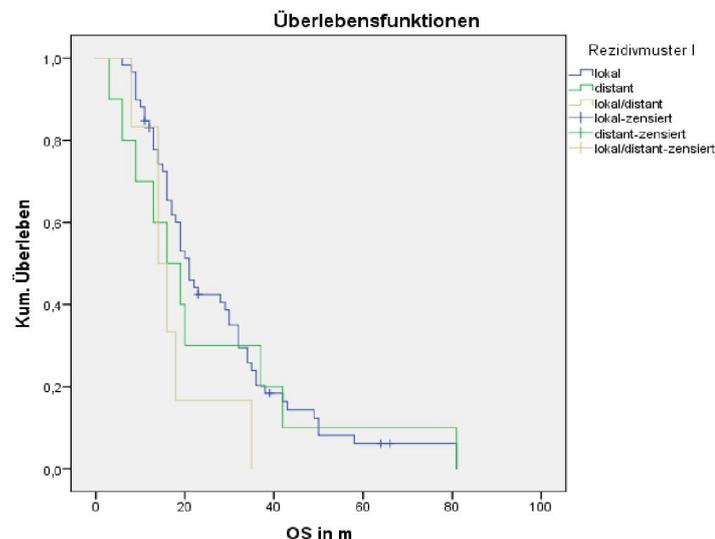


Abb. 19: Anzahl der beobachteten Rezidive nach Rezidivmuster I: mit lokalen, distanten und kombinierten Rezidiven.

Das PFS der Gruppe CR betrug für lokale Rezidive 9 M, für distante 12 M und für lokal & distante Rezidive 9 M, ( $p=0,73$ ). Das OS (Abb. 20) der lokalen Tumorzidive betrug 21 M (17,7 – 24,3 M), der distanten 16 M (6,7 – 25,3 M) und der lokal & distanten 14 M (7,6 – 20,4 M) ( $p=0,25$ ).



Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Rezidivmuster I	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
lokal	59	53	6	10,2%
distant	10	10	0	0,0%
lokal/distant	6	6	0	0,0%
Gesamt	75	69	6	8,0%

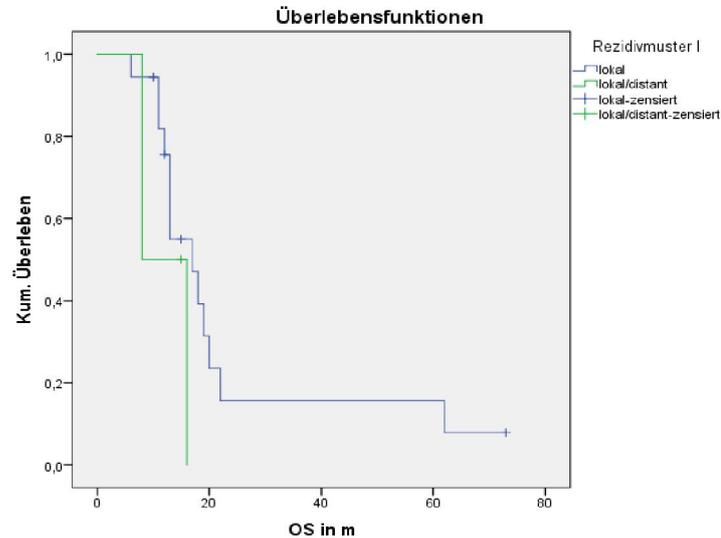
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Rezidivmuster I	Schätzer	Standardfehler	Median	
			Untere Grenze	Obere Grenze
lokal	21,000	1,661	17,744	24,256
distant	16,000	4,743	6,703	25,297
lokal/distant	14,000	3,266	7,599	20,401
Gesamt	19,000	1,273	16,506	21,494

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 20: Darstellung des OS für die Gruppe CR nach Rezidivmuster I: lokal, distant, lokal & distant.

In der Gruppe SR betrug das PFS für lokale Rezidive 5 M und für lokal & distante Rezidive 6 M ( $p=0,96$ ). Das OS (Abb. 21) der lokalen Tumorrezidive betrug 17 M (12,7 – 21,3 M) und der lokal & distanten Tumorrezidive 8 M ( $p=0,17$ ).



Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					Median				
Rezidivmuster I	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Rezidivmuster I	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			N	Prozent				Untere Grenze	Obere Grenze
lokal	18	13	5	27,8%	lokal	17,000	2,172	12,744	21,256
lokal/distant	4	3	1	25,0%	lokal/distant	8,000	.	.	.
Gesamt	22	16	6	27,3%	Gesamt	16,000	1,960	12,158	19,842

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 21: Darstellung des OS der Gruppe SR nach Rezidivmuster I: lokal, distant, lokal & distant.

### Rezidivmuster II:

Die weitere Analyse des Rezidivmusters zeigte in der Gruppe CR in 5 Fällen (6,7 %) eine Ausbreitung entlang von Faserbahnen, in 6 Fällen (8 %) eine Streuung via CSF und in 5 Fällen (6,7 %) wurde eine de novo Manifestation beobachtet.

In der Gruppe SR zeigten sich 2 (9,1 %) Rezidive via CSF und 2 (9,1 %) de novo Manifestationen. Rezidive entlang von Faserbahnen wurden hingegen nicht beobachtet (Abb. 22).

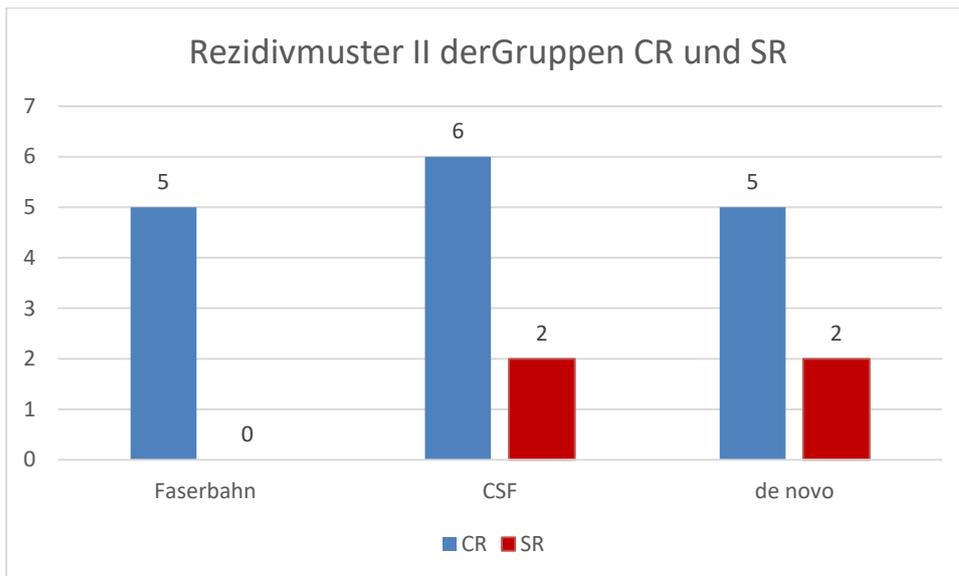
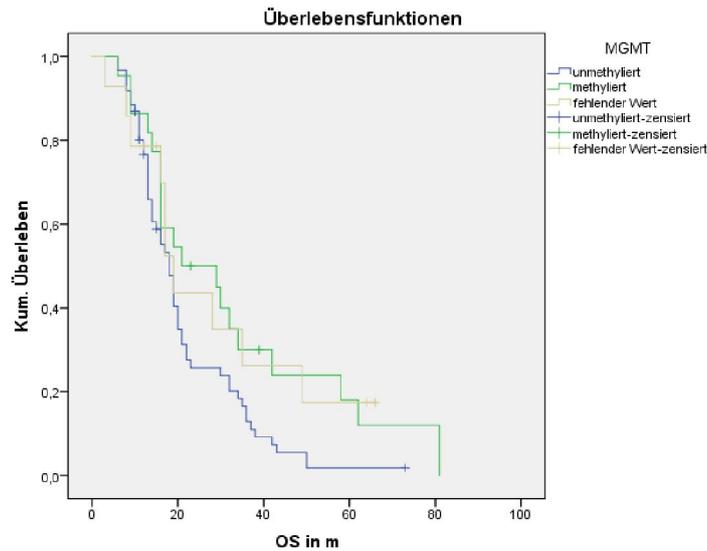


Abb. 22: Anzahl der beobachteten Rezidive nach Rezidivmuster II: mit Rezidiven über Faserbahnen, CSF und de novo der Gruppe CR im Vergleich zur Gruppe SR.

## 3.4 Molekulargenetische Faktoren

### 3.4.1 MGMT-Promotormethylierung

Patienten mit MGMT-Promotormethylierung (n=22) zeigten ein PFS von 10 M, im Gegensatz zu 8 M bei Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotorstatus (n=61) (p=0,032). Das OS (Abb. 23) betrug 21 M (1,7 – 40,3 M) bei methyliertem vs. 18 M (15,3 – 20,7 M) (p=0.072) bei unmethyliertem MGMT-Status. Insgesamt fehlten für die Analyse 14 (14,4 %) MGMT-Status.



Mediane für die Überlebenszeit

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					Median				
MGMT	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		MGMT	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			N	Prozent				Untere Grenze	Obere Grenze
unmethyliert	61	55	6	9,8%	unmethyliert	18,000	1,358	15,339	20,661
methyliert	22	20	2	9,1%	methyliert	21,000	9,835	1,724	40,276
fehlender Wert	14	10	4	28,6%	fehlender Wert	19,000	1,646	15,774	22,226
Gesamt	97	85	12	12,4%	Gesamt	19,000	1,150	16,746	21,254

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abb. 23: Darstellung des OS nach MGMT-Promotormethylierungsstatus: eingeschlossen ist das gesamte Patientenkollektiv.

In der Gruppe CR zeigte das PFS in Bezug auf den MGMT-Status 9 M für einen unmethylierten und 8 M für einen methylierten Status ( $p=0,14$ ). Das OS betrug bei Patienten mit methylierten Status 21 M (0,24 – 41,8 M) und bei unmethylierten Status 19 M (16,9 – 21,1 M) ( $p=0,082$ ).

In der SR Patientengruppe betrug das PFS 14 M bei Patienten mit methyliertem ( $n=2$ ) im Vergleich zu 5 M bei Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotorstatus ( $n=15$ ) ( $p=0,24$ ). Hinsichtlich des OS konnte in dieser Subgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (16 M methyliert vs. 13 M unmethyliert ( $p=0,8$ )).

Beim Vergleich des MGMT-Promotorstatus mit der Tumorlokalisierung der Rezidive erhielt man bei methyliertem Status 20 lokale/ 1 distantes/ 1 kombiniertes, bei unmethyliertem Status 46 lokale/ 8 distantes/ 7 kombinierte Rezidive ( $p=0,509$ ). Zur Veranschaulichung siehe Abb. 24.

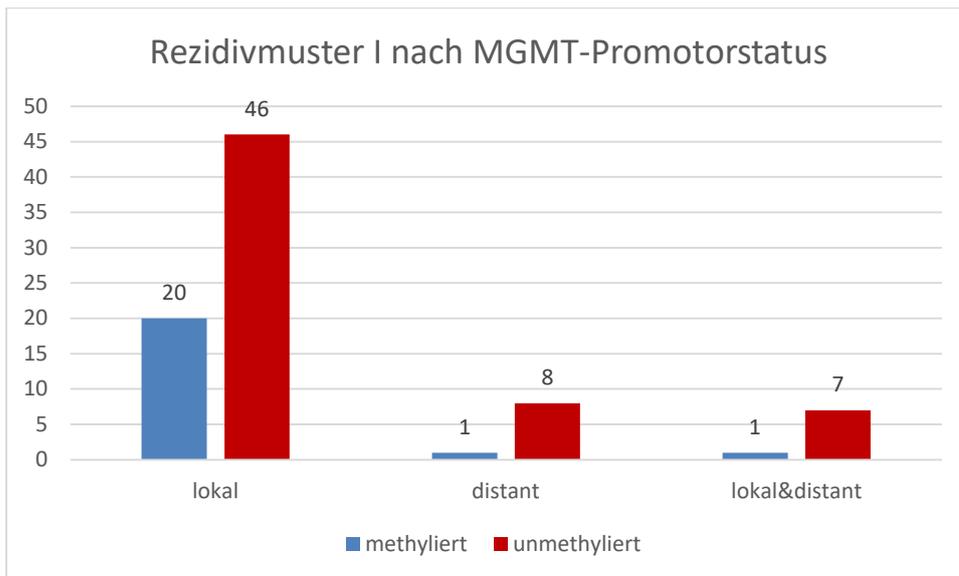


Abb. 24: Anzahl der beobachteten Rezidive nach MGMT-Promotormethylierungsstatus.

### 3.4.2 IDH-Mutationsstatus

Die Datenanalyse bezogen auf den IDH-Mutationsstatus zeigte ein PFS von 14 M für Patienten mit positivem Mutationsstatus (n=5) und 8 Monate bei bestehendem IDH-Wildtyp (n=63) (p=0,55). Das OS für Patienten mit mutiertem IDH-Gen betrug 19 M (7,2 – 30,8 M), für jene mit Wildtyp 17 M (14,0-20,0 M) (p=0,92).

Die Subgruppenanalyse für die Gruppe CR ergab ein PFS von 14 M für IDH-Mutationen (n=3) und 9 M für den IDH-Wildtyp (n=49) (p=0,99). Das OS für die Gruppe CR betrug für die IDH-Mutation 19 M (1,4 – 36,6 M) und für den Wildtyp 18 M (14,7 – 21,3 M) (p=0,80).

Für die Gruppe SR beläuft sich das PFS auf 10 M beziehungsweise 5 M für Patienten mit IDH-mutiertem Gen (n=2) und IDH-Wildtyp (n=14) (0,25) und das OS auf 19 M und 16 M (p=0,29).

## 3.5 Zusammenfassung der Überlebensdaten

Die Überlebensdaten (OS, PFS) zu den einzelnen untersuchten Gruppen sind in Tabelle 12 zusammengefasst (zur einfacheren Darstellung wurde die Gruppe der kombinierten Rezidive nicht tabellarisch mit dargestellt).

<b>Überlebensdaten (in M)</b>				
<b>Patientenkollektiv</b>	<b>97</b>			
<b>OS</b>	17 (16 – 20)			
<b>PFS</b>	8			
<b>Beobachtungszeitraum</b>	14 (2 – 81)			
<b>Resektionsgrad</b>	<b>CR</b>	<b>SR</b>	<b>P-Werte</b>	
Anzahl	75	22		
OS	19 (16,5 – 21,5)	16 (12,2 – 18,8)	p=0,30	
PFS	9	6	p=0,049	
<b>Rezidivmuster I</b>	<b>Lokal</b>	<b>Distant</b>		
Anzahl	77	10		
OS	19 (16,57 – 21,43)	16 (6,7– 25,3)	p=0,089	
PFS	7	12	p=0,54	
<b>Rezidivmuster II</b>	<b>Faserbahn</b>	<b>CSF</b>	<b>De novo</b>	
Anzahl	5	8	7	
OS	18	8	19	p=0,034
PFS	13	8	12	p=0,79
<b>Rezidivmuster der Gruppe CR</b>	<b>Lokal</b>	<b>Distant</b>		
Anzahl	59	10		
OS	21 (17,7 – 24,3)	16 (6,7 – 25,3)	p=0,25	
PFS	9	12	p=0,73	
<b>Lokalisation</b>	<b>Eloquent</b>	<b>Nicht eloquent</b>		
Anzahl	65	32		
OS	17 (14,5 – 19,5)	28 (14,8 – 41,2)	p=0,02	
PFS	7	9	p=0,13	
<b>MGMT-Status</b>	<b>methyliert</b>	<b>unmethyliert</b>		
Anzahl	22	61		
OS	21 (1,7 – 40,3)	18 (15,3 – 20,7)	p=0,072	
PFS	10	8	p=0,032	

IDH-Status	Positive Mutation	Wildtyp	
Anzahl	5	63	
OS	19 (7,2 – 30,8)	17 (14,0 – 20,0)	p=0,92
PFS	14	8	p=0,55

Tabelle 12: **Zusammenfassung der Überlebensdaten:** PFS und OS Daten zu den einzelnen untersuchten Gruppen jeweils in M: Resektionsgrad, Rezidivmuster, Lokalisation und molekulare Marker.

### 3.6 Analyse der distanten Rezidive

Unsere Ergebnisse zeigten, dass rein distante Rezidive nur nach vollständiger Resektion und nicht nach subtotaler Resektion auftraten. Deshalb analysierten wir mögliche Faktoren für ein isoliertes distantes Tumorrezidiv. Als Vergleichsgruppe galten alle anderen Patienten der Gruppe CR. Das mediane Alter der Patienten mit isoliertem distantes Rezidiv betrug 60 a (58 a in der Kontrollgruppe; p=0,4). Das Verhältnis weiblich zu männlich setzte sich wie folgt zusammen: distant 1:1, Kontrollgruppe 1: 2,6. Das PFS betrug 13 M im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem PFS von 9 M (p=0,5). Das OS betrug 16 M (7-25 M) zu 19 M (16-22 M) (p=0,4). Das mediane präoperative Tumolvolumen zeigte sich signifikant kleiner bei Patienten mit isoliertem distantes Rezidiv (p=0,02). Der MGMT-Status setzte sich aus methyliert zu unmethyliert 1 zu 7 zusammen. Bei 2 Patienten der Gruppe mit rein distantes Rezidiv war der Status unbekannt. Die distanten Rezidive setzten sich aus insgesamt 5 de novo Rezidive, 3 via Faserbahnen und 2 via CSF zusammen. Zusammenfassung der Daten siehe Tab. 13.

	Distante Rezidive	Kontrollgruppe
<b>Patientenanzahl</b>	10	65
<b>Alter in Jahren</b>		
Median	60 (42 – 78)	58 (33 – 82)
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	5	18
männlich	5	47
Verhältnis	1:1	1:2.6

	<b>Distante Rezidive</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Präoperatives Tumorvolumen in cm<sup>3</sup></b>		
Median	7 (3 - 30)	22 (2 – 106)
<b>MGMT-Status</b>		
methyliert	1	19
unmethyliert	7	39
Fehlender Wert	2	7
<b>PFS in M</b>	13 (6 - 23)	9 (8 - 14)
<b>OS</b>	16 (7 - 25)	19 (16 - 22)

*Tabelle 13: Vergleich der rein distanten Rezidive mit der Kontrollgruppe.*

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte das Rezidivmuster von GBM nach vollständiger Entfernung der KM-anreichernden Tumoranteile mit der Hypothese, dass durch lokale Kontrolle die Rate der lokalen Rezidive verringert und gleichzeitig mehr distante Rezidive beobachtet werden können. Die untersuchten Endpunkte waren das Progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben.

In unserer Studie fanden wir folgende Erkenntnisse:

1) eine komplette Resektion konnte unabhängig von der Tumorlokalisierung erreicht werden, 2) keine signifikante Veränderung des Rezidivmusters nach kompletter Resektion, 3) nach subtotaler Tumorsektion erlitten alle Patienten ein lokales oder ein kombiniertes Rezidiv, 4) nach vollständiger Resektion der KM-anreichernden Tumoranteile konnten wir 10,3 % isolierter, distanter Tumorzidive ohne lokalem Rezidiv nachweisen, 5) verbesserte lokale Tumorkontrolle zeigte sich nach kompletter Resektion in Zusammenhang mit präoperativ, im Vergleich, kleinen Tumorumfängen.

Durch die Einführung der 5-ALA-fluoreszenzgestützten Resektion konnte die Anzahl an Operationen mit vollständiger Entfernung der KM-anreichernden Tumoranteile signifikant verbessert werden. Hierdurch konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von GBM Patienten erreicht werden (Stummer, Reulen et al. 2008). Die Entfernung der Infiltrationszone kann dabei häufig aus funktionellen Gründen nicht erfolgen, ist aber essenziell zur Vermeidung von lokalen Tumorzidiven. Im adjuvanten Sektor erreichte man vor allem mit der Einführung der adjuvanten Radiochemotherapie mittels TMZ signifikante Verbesserungen im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Stupp, Mason et al. 2005).

Aufgrund des aggressiven Infiltrationsverhaltens in das umliegende gesunde Gehirngewebe werden Rezidive vor allem innerhalb von 2 cm der ursprünglichen Läsion beschrieben (Hochberg and Pruitt 1980, Burger 1983, Halperin, Bentel et al. 1989, Oppitz, Maessen et al. 1999, Milano, Okunieff et al. 2010, De Bonis, Anile et al. 2013). Die nach Resektion verbliebenen postoperativen Resttumorzellen über die KM-definierten Grenzen in der MRT-Bildgebung und ALA-Fluoreszenz in Situ sichtbaren Tumorgrenzen hinaus, sind einerseits

limitierender Faktor und andererseits Zielpunkt aktueller Therapien. Die Auswirkung moderner chirurgischer, sowie adjuvanter Therapien auf das Rezidivmuster von GBM, sowie im Endpunkt auf das Gesamtüberleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Im adjuvanten Sektor erhoffte man sich ein besseres Überleben durch das Einlegen des Nitroseharnstoff-Derivats BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea) direkt in die Resektionshöhle. Man vermutete eine bessere lokale Tumorkontrolle durch die direkt intrakraniell eingebrachte Chemotherapie mit unmittelbarer Wirkung auf die verbliebenen Tumorzellen. Es konnte eine Verbesserung des OS durch BCNU bei Primär-GBM (Westphal, Hilt et al. 2003) sowie GBM-Rezidiven (Brem, Piantadosi et al. 1995) gezeigt werden. Eine Veränderung des Rezidivmusters stellte sich jedoch nicht ein (Giese, Kucinski et al. 2004, Dorner, Mustafa et al. 2013).

Kontrovers wurde der Einfluss einer Therapie mit Bevacizumab auf das Rezidivmuster diskutiert. Die Hemmung der Tumorangiogenese sollte anti-invasiv, d.h. ebenfalls auf verbliebene Tumorzellen wirken. In einzelnen Studien wurde ein Einfluss auf das Rezidivmuster hin zu vermehrt distanten Rezidiven beschrieben (Iwamoto, Abrey et al. 2009, Shields, Kadner et al. 2013). Eine Bestätigung dieser Daten konnte jedoch durch weitere Studien nicht gezeigt werden (Wick, Wick et al. 2011, Bloch, Safaee et al. 2013, Niyazi, Jansen et al. 2014).

Mit einer intensivierten lokalen Radiotherapie (90 Gy) konnten Nakagawa et al. vermehrt distante Rezidive (lokal/distant – 4/9) beobachten, ohne jedoch das OS zu verbessern (Nakagawa, Aoki et al. 1998). In aktuellen Studien zur Radiotherapie bei therapeutischen Dosen von 60 Gy fanden sich keine Änderungen des Rezidivmusters. Es überwiegen ebenfalls lokale Rezidive (Minniti, Amelio et al. 2010, Gebhardt, Dobelbower et al. 2014, Paulsson, McMullen et al. 2014).

Auch molekulargenetische Faktoren wurden auf einen Zusammenhang mit dem Rezidivmuster untersucht. Vor allem die MGMT-Promotormethylierung, welche bei methyliertem Status zu bewiesener verbesserter Chemotherapeutika Sensibilität führt (Hegi, Diserens et al. 2005), war Ziel der Untersuchungen. Eine

Studie von Nyazi et al. konnte einen Zusammenhang vermehrt distanter Rezidive mit dem MGMT-Promotorstatus nachweisen. In der genannten Studie wurden Patienten mittels FET-PET nach kombinierter Radiochemotherapie mit TMZ auf Prädiktionsfaktoren für distante Rezidive untersucht. Es zeigte sich, dass deutlich mehr Patienten mit MGMT-Promotormethylierung an einem distanten Rezidiv erkrankten als Patienten mit unmethyliertem Status (methyliert 20.7 % zu unmethyliert 8 %,  $p=0,15$ ) (Niyazi, Schnell et al. 2012).

Abweichend vom Einfluss unterschiedlicher Therapien gibt es Studien, die einen Zusammenhang des Rezidivmusters und dem Kontakt des Primärtumors mit der Subventrikulären Zone (SVZ) vermuteten. Lim et al. zeigten, dass Tumore welche primär in Kontakt mit der SVZ standen, eher distant oder multizentrisch rezidierten. Im Gegensatz hierzu rezidierten Tumore, welche nicht in Kontakt mit der SVZ standen, immer lokal (Lim, Cha et al. 2007). Grundlage dieser Vermutung ist die Annahme, dass die SVZ neuronale Stammzellen und potentielle Tumorstammzellen enthält, welche für die Gliom Entstehung verantwortlich sind (Galli, Binda et al. 2004, Singh, Hawkins et al. 2004, Zhu, Guignard et al. 2005).

In Vorgängerstudien (Tab. 14) zur Untersuchung des Rezidivmusters nach vollständiger chirurgischer Resektion, fanden sich ebenfalls Hinweise auf vermehrt distante Rezidive. Konishi et al. und de Bonis et al. zeigten Rezidiv Raten lokal zu distant von 51 % vs. 18,6 % und 68 % vs. 17 % (Konishi, Muragaki et al. 2012, De Bonis, Anile et al. 2013). Ähnliche Ergebnisse wurden von Murakami et al. und Tejada et al. publiziert (Murakami, Hirai et al. 2012, Tejada, Aldave et al. 2014). Die Korrelation des Rezidivmusters zum PFS und OS erwies sich jedoch als widersprüchlich. Einige Autoren vermuteten ein geringeres OS in Assoziation mit distanten Rezidiven (Pope, Sayre et al. 2005, Konishi, Muragaki et al. 2012), andere wiesen ein verbessertes OS bei distanten Rezidiven nach (Brandes, Tosoni et al. 2009, De Bonis, Anile et al. 2013, Tejada, Aldave et al. 2014). Weitere Studien zeigten, dass sich das überwiegend lokale Rezidivmuster der GBM (80 – 100 %) durch die bisherigen Therapien letztendlich nicht maßgeblich veränderte (Milano, Okunieff et al. 2010, Chamberlain 2011, McDonald, Shu et al. 2011, Petrecca, Guiot et al. 2013).

Im Bereich der chirurgischen Therapie beschäftigten sich Studien mit der sogenannten supramarginalen Resektion, wie sie bereits aus der Metastasen (Kamp, Dibue et al. 2012) und niedrig malignen Gliom (Yordanova, Moritz-Gasser et al. 2011) Therapie bekannt ist. Ziel ist es über die im MRT definierten Tumorgrenzen hinaus zu reseziieren, um ein besseres Überleben durch lokale Kontrolle zu erreichen. In Bezug auf die Resektion von GBM bedeutet dies, mehr als die KM-aufnehmenden Tumoranteile zu reseziieren. Duffau zeigte das Beispiel eines supramarginal resezierten GBMs, teils eloquent gelegen, welches 6 Jahre rezidivfrei blieb, bei zu akzeptierenden neurologischen Einschränkungen (hier Hemianopsie) und unterstützt damit die Möglichkeit einer erweiterten Resektion auch bei GBM (Duffau 2014).

Tab. 14 stellt die wichtigsten Vorgängerstudien zum Rezidivmuster von GBM dar und soll Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zu unserer Studie aufzeigen. Dies betrifft v.a. Fallzahlen, Resektionsergebnis und adjuvante Therapie.

Studie	Patienten	Behandlung	Rezidiv-muster	mPFS in M	mOS in M
<b>(Brandes, Tosoni et al. 2009)</b>	95; 79 Rezidive	Resektion: CR+SR  -Kombinierte RT/CT + adjuvante CT mit TMZ	L: 57; 72,2 %  D: 17; 21,5 %  Distant: Außerhalb des RT- Feldes	L: 9,2 D: 14,9 P=0,02	L: 17.3 D: 26.1 P=0,013
<b>(Milano, Okunieff et al. 2010)</b>	54; 39 Rezidive	-Biopsie 39%, -SR 30%, -CR 31%  Kombinierte RT/CT + adjuvante CT. mit TMZ	L: 31; 80 %  D: 8; 20 %  Distant: außerhalb der 95% Isodosen-linie	L: 7 D.:11	Alle: 17
<b>(Chamberlain 2011)</b>	80	-Resektion  -Kombinierte RT/CT + adjuvante CT. mit TMZ	L: 80 %  D: 7.5 %	Alle: 8	/
<b>(Konishi, Muragaki et al. 2012)</b>	43; 33 Rezidive	Nur CR  RT u. CT. Mit TMZ, ACNU u. Vakzinierungs- therapie	Lokal: 22; 51 %  Distant/multiple: 8; 18,6 %  Subarachnoidal: 3; 6.9 %	L: 10 D: 8 P=0,27	L: 27 D: 14 P=0,04

<b>(Petrecca, Guiot et al. 2013)</b>	20	Nur CR  -Kombinierte RT/CT + adjuvante CT. mit TMZ	Lokal: 17 (85 %)  Distant: 2  Lokal&Distant: 1	/	/
<b>(De Bonis, Anile et al. 2013)</b>	131	Resektion: GTR: 88 (PR: 43)  -Kombinierte RT/CT + adjuvante CT. mit TMZ	Lokal: 60  Distant: 15  Kein Rezidiv:13	L: 9  D: 21  P=0,05	L: 16  D: 35  P=0,06
<b>(Murakami, Hirai et al. 2012)</b>	138	Biopsie:29 (21 %) PR: 70 (51 %) GTR: 39 (28 %)  RT+ Nitroseharnstoffe	GTV: 97 (70 %)  T2h: 24 (17 %)  Distant: 12 (9 %)	Biopsie: 3 PR: 4 GTR: 8  GTV: 3 T2h: 7 Distant: 8  P<0,05	/
<b>(Tejada, Aldave et al. 2014)</b>	77;  58 Rezidive	-CR: 77 % -SR: 33 %  -Kombinierte RT/CT + adjuvante CT. mit TMZ	CR: L: 59 % Non-L: 41 %  SR: L: 79 % Non-L:21 %	L: 6,4  Non-L: 13.8  P=0,019	L: 19,3  Non-L: 24  P=0,9

Tabelle 14: **Auflistung von Vorgängerstudien zum Rezidivmuster von GBM:** L: Lokales Rezidiv; D: Distantes Rezidiv; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie; ACNU: Nimustin (Nitroseharnstoff); PR: „partial resection“= subtotale Resektion; GTR: „gross total resection“=komplette Resektion; GTV: „gross total volume“= Rezidiv im Volumen des Bestrahlungsgebietes; T2h: Rezidiv in der T2 Hyperintensität.

Auf Grund dieser Datenlage waren wir daran interessiert, ob durch eine maximale fluoreszenzgestützte, chirurgische Therapie unter den Kautelen einer Wachoperation und/oder IOM, das lokale Wiederauftreten der GBM vermindert wird, sich infolgedessen distante Rezidive häufen und sich so dass Outcome der Patienten in Bezug auf das PFS und OS verbessert.

Die meisten der aufgeführten Studien definierten das Tumorrezidiv nach den McDonald oder RANO-Kriterien (Macdonald, Cascino et al. 1990, Wen, Macdonald et al. 2010). In unserer Studie präsentieren wir die Daten einer Kohorte mit histologisch bestätigtem Rezidiv.

Insgesamt konnten in unsere Studie 97 Patienten mit identischer Primärtherapie eingeschlossen werden. Es handelte sich dabei hinsichtlich der

Geschlechter- und Altersverteilung um ein repräsentatives Patientenkollektiv bei Primärdiagnose (Ostrom, Gittleman et al. 2014). In unserem Patientenkollektiv konnte bei insgesamt 75 Patienten (77,3 %) eine CR und bei 22 Patienten (22,7 %) eine SR erreicht werden. Das PFS der Gruppe CR zeigte sich signifikant besser ( $p=0,049$ ), das OS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Resektionsergebnisse, sowie die Daten zum PFS sind literaturkonform (Stummer, Pichlmeier et al. 2006, Pichlmeier, Bink et al. 2008, Stummer, Reulen et al. 2008).

## **4.1 Einfluss der Tumorlokalisation**

Hervorzuheben ist, dass eine CR unabhängig von der Lokalisation des Tumors erreicht werden konnte. In jeweils > 70 % konnten eloquente wie nicht eloquente Tumore komplett reseziert werden, mit jeweils gutem klinischem Outcome (keine Veränderung des KPS von prä- zu postoperativ). Patienten mit eloquent gelegenen Tumoren erhielten eine Wachoperation und/oder IOM zur besseren Resektionskontrolle sowie Maximierung des Resektionsergebnisses. Diese Daten unterstützen den Einfluss der Wachoperation sowie des Neuromonitorings, vergleichbar mit der aktuellen Literatur (De Benedictis, Moritz-Gasser et al. 2010, Duffau 2010, Hervey-Jumper, Li et al. 2015, Hervey-Jumper and Berger 2016).

Trotz der vergleichbar guten Resektionsergebnisse und gleicher adjuvanter Therapie, zeigte sich das OS der Patientengruppe mit nicht eloquent gelegenen Tumoren signifikant verlängert (OS: 28 M vs. 17 M,  $p=0,02$ ). Man könnte demnach postulieren, dass bei den nicht eloquent gelegenen Tumoren über das Resektionsziel (vollständige Resektion der KM-Aufnahme im MRT-T1 Bild) hinaus reseziert wurde. Bei eloquent gelegenen Tumoren ist eine erweiterte Resektion schwierig, da neurologische Schäden riskiert werden. Eventuell wurden diese Tumore demnach zurückhaltender reseziert. Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass eine erweiterte Resektion vor allem der nicht eloquent gelegenen Tumoren möglich ist und hieraus ein Überlebensvorteil resultiert.

Eine andere Erklärung könnte die unterschiedliche Rezidivtherapie sein. Da alle Patienten dieselbe Primärtherapie erhielten, könnten die Daten eventuell auch den Einfluss der Rezidivtherapie widerspiegeln. Insgesamt erhielten 85 der

eingeschlossenen 97 Patienten (88 %) eine Resektion des Rezidivs. Quick et al. publizierten, dass nur eine vollständige Rezidivresektion einen Einfluss auf das Überleben hat (Quick, Gessler et al. 2014). Diese Ergebnisse wurden von Ringel et al. bestätigt. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass der Resektionsgrad der Rezidivresektion einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat und ohne größere neurologische Defizite durchführbar ist (Ringel, Pape et al. 2015). In unserer Kohorte konnte in knapp 50,5 % (n=49) der Rezidivresektionen eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden. Unsere Ergebnisse ergaben ein OS für vollständige Rezidivresektionen von 20 M zu 17 M für subtotale Rezidivresektionen, ohne Erreichen einer Signifikanz. Die nicht eloquent gelegenen Tumore wurden bei Rezidiv zu 59 % vollständig reoperiert (n=19), eloquente Tumore zu 46 % (n= 30). Ein Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf den Resektionsgrad der Rezidivoperation zeigte sich nicht, weshalb wir davon ausgehen, dass ein gutes Resektionsergebnis des Rezidivs unabhängig von der Tumorlokalisierung erreicht werden konnte. Der Einfluss der adjuvanten Rezidivtherapie wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

## **4.2 Änderung des Rezidivmusters**

Unsere Hypothese einer möglichen Änderung des Rezidivmusters nach kompletter Resektion im Vergleich zu subtotal resezierten Patienten konnten wir nicht bestätigen. Die Gesamtpopulation zeigte eine lokale Rezidivrate von knapp 80 %. Auch in der Gruppe CR änderte sich das Rezidivmuster mit 79 % lokalen Rezidiven nicht.

In unserer Kontrollgruppe der Patienten mit subtotaler Tumorsektion ereigneten sich im Verlauf ausschließlich lokale und kombinierte Rezidive. Rein distante Rezidive ohne lokalen Progress entwickelten sich nach SR nicht. Bei diesen kombinierten Rezidiven liegt eine Entstehung der distanten Rezidive durch Tumorzellen aus der Infiltrationsszone zunächst nahe. Im Vergleich konnten wir 10 rein distante Rezidive nach vollständiger Tumorsektion nachweisen. Man könnte eine bessere Entfernung der Infiltrationszone ohne Entstehung eines lokalen Rezidivs vermuten.

Es stellt sich jedoch die Frage nach der Entstehung der distanten Rezidive, um mögliche Rückschlüsse auf eine lokale Kontrolle durch Resektion zu ziehen.

Eine Möglichkeit ist das Streuen von Tumorzellen wie in Kapitel 1.4 beschrieben. Die Tumorzellen migrieren entlang von vorhandenen Strukturen (Faserbahnen/Liquor) und bilden so distante Rezidive des Primärtumors (Louis 2006). Ohne ersichtlichen Streuungsweg wurden die Rezidive als de novo Rezidive klassifiziert. Auch in der Gruppe SR zeigten sich de novo Rezidive trotz lokalen Progresses.

Die zweite Möglichkeit der Entstehung distanter Rezidive stellt die Hypothese der Entstehung von malignen Gliomen aus Stammzellen dar. Vor allem bei de novo Manifestationen könnte es sich auch um eine Zweitmanifestation bzw. Neumanifestation eines primären GBM handeln. Die Hypothese der Entstehung von GBM aus neuronalen Stammzellen ist Gegenstand aktueller Forschungen. Es konnte nachgewiesen werden, dass GBM neuronale Stammzellen enthalten, aus welchen wiederum Tumore entstehen können (Ignatova, Kukekov et al. 2002, Singh, Clarke et al. 2003, Singh, Hawkins et al. 2004, Yang, Ellis et al. 2008, Alcantara Llaguno, Xie et al. 2016). Die neuronalen Stammzellen befinden sich hauptsächlich in der subventrikulären Zone und den lateralen Ventrikeln (Sanai, Tramontin et al. 2004, Ming and Song 2011), ob diese jedoch Ursprung sind, oder die isolierten neuronalen Stammzellen aus maturaen de-differenzierten Zellen entstehen bleibt ungeklärt (Passegue, Jamieson et al. 2003, Galli, Binda et al. 2004). In Bezug auf Rezidive könnte somit unabhängig von der Primärläsion eine neue Läsion entstehen. Es gibt Arbeiten, welche die Frage nach dem Ursprung distanter Rezidive mittels molekulargenetischer Untersuchungen versuchten zu beantworten. Die Autoren identifizierten die distanten Läsionen sowohl als eine Zweitmanifestation eines primären GBM (PFS 5 a) (Martinez, Schackert et al. 2003), als auch als Rezidive des primären Tumors (PFS 2 a) (van Nifterik, Elkhuisen et al. 2006). Ohne den in diesen Arbeiten durchgeführten genetischen Vergleich der in Kapitel 1.1.2 erwähnten häufigen genetischen Veränderungen von Primärtumor und Rezidiv ist die Frage der Tumorherkunft jedoch nicht endgültig zu klären. Errungenschaften in der Gliom-Stammzellforschung könnten in Zukunft von großem diagnostischem und therapeutischem Interesse sein.

Wir sehen die Tatsache der nur in der Gruppe CR aufgetretenen rein distanten Rezidiven (10,3%) mit insgesamt 5 de novo Rezidiven als Hinweis für die

verbesserte lokale Kontrolle nach CR durch eine Eindämmung der lokalen Tumormigration durch die mögliche Resektion der Infiltrationszone, wenn nicht sogar als komplette Eindämmung der Migration und Entstehung von Neumanifestationen primärer GBM.

### **4.2.1 Rezidivmuster und Überleben**

In Bezug auf die Endpunkte Progressions- und Überlebenszeiten, zeigten unsere Daten keinen signifikanten Unterschied des PFS zwischen den lokalen (7 M), distanten (12 M) und kombinierten (8 M) Rezidiven ( $p=0,54$ ), ebenfalls nicht innerhalb der unterschiedlichen distanten Rezidivgruppen (de novo 12 M, CSF 8 M, Faserbahn 13 M,  $p=0,79$ ). Das OS zeigte einen positiven Trend der lokalen Rezidive mit einem OS von 19 M zu distant 16 M zu kombiniert 14 M ( $p=0,089$ ). Nach kompletter Resektion zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil einer der Gruppen.

Das im Trend bessere OS der lokalen Rezidive gegenüber den distanten Rezidiven zeigte sich entgegen unserer Erwartungen. Diese Ergebnisse finden sich ebenfalls in der Literatur wieder (Konishi, Muragaki et al. 2012). Pope et al. zeigte, dass Multizentrität (Auftreten mehrerer Tumorkläsionen) zu einem signifikant schlechterem OS führt (Pope, Sayre et al. 2005). Eine andere Studie evaluierte, dass Patienten mit distanten Rezidiven, also mit der Annahme einer lokalen Kontrolle des Primärtumors, zwar ein längeres PFS haben, sobald aber eine distante Läsion auftritt das OS sich dem von Patienten angleicht, welche primär multizentrische GBM aufwiesen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass lokale Tumore zwar früher rezidivieren, distante Rezidive aber am Ende aggressiver sind und so schneller zum Tod führen (Hefti, von Campe et al. 2010). In anderen Vorgängerstudien zeigten Patienten mit distantem Rezidiv auch ein längeres OS (vergleiche Tab. 14). Es ist anzumerken, dass die Rezidivtherapie ggf. auch in diesen Ergebnissen widergespiegelt wird.

In Bezug auf die Unterteilung aller distanten Rezidive zeigte sich bei Betrachtung des OS der de novo Rezidive ein signifikanter Vorteil gegenüber der anderen Rezidivgruppen mit 19 M OS ab ( $p=0,034$ ). Dies könnte die Hypothese unterstützen, dass bei unseren Patienten mit de novo Rezidiven eine besonders effiziente lokale Kontrolle des Primärtumors mittels möglicherweise erweiterter

Resektion erreicht wurde und hierdurch ein Überlebensvorteil entstand. Auch könnte das längere Überleben einen Hinweis darauf geben, dass unsere klassifizierten de novo Rezidive Neumanifestationen sind und deshalb ein verlängertes OS zu den anderen Rezidivformen aufweisen, unter der Annahme das Rezidive früher als Neumanifestationen entstehen. Es ist die sehr kleine Fallzahl der de novo Rezidive in Bezug auf die statistische Auswertung zu beachten und so möglicherweise nicht repräsentativ. Zudem zeigte die Kontrollgruppe (lokale Rezidive) das gleiche mediane OS von 19 M bei deutlich unterschiedlicher Fallzahl.

In Bezug auf die Rezidivtherapie erhielten 6 der de novo Rezidive eine Rezidivresektion, davon wurden 3 CR und 3 SR reseziert. Der Aufteilung der Resektionsgrade nach, kann man hier einen Einfluss des Resektionsgrades der Rezidivoperation auf das OS eher ausschließen, was bei kleiner Fallzahl aber ebenfalls nicht repräsentativ ist.

Patienten mit einem rein distanten Tumorrezidiv (n=10), also ohne zusätzlichen lokalen Progress, zeigten ein PFS von 13 M gegenüber allen lokalen Rezidiven von 9 M (p=0,5). Diese Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass bei den distanten Rezidiven eine gute lokale Kontrolle resultierte, jedoch ohne Erreichen einer Signifikanz. In der Literatur findet sich dieser Trend ebenfalls wieder (Brandes, Tosoni et al. 2009, Milano, Okunieff et al. 2010, Niyazi, Schnell et al. 2012). Das OS verhält sich gegensätzlich, distant zu Kontrollgruppe von 16 zu 19 M, was die Daten von Pope et al. zum schlechteren Überleben bei Multizentrität unterstützen würde, jedoch ebenfalls ohne signifikanten Unterschied (Pope, Sayre et al. 2005). Die Unterscheidung der Gruppen der zusammengefassten rein distanten Rezidive, welche sich aus verschiedenen möglichen Streuwegen (de novo, CSF, Faserbahn) zusammensetzt und im Gegensatz hierzu der de novo Rezidive (beinhalten distante und kombinierte Rezidive) könnte zu einem Selektionsfehler geführt haben, v.a. mit Hinblick auf die Unterschiede des beschriebenen OS.

Bei weiterer Analyse der rein distanten Rezidive konnte ein signifikanter Zusammenhang der initialen Tumorgröße und dem daraus resultierendem Rezidivmuster festgestellt werden. Die distant rezidivierenden Tumore waren präoperativ signifikant kleiner (p=0,02) als die Tumore der Kontrollgruppe. Hier

stellten wir ebenfalls die Hypothese auf, dass diese Tumore mit relativ kleinen Volumina womöglich über die sichtbaren Tumorgrenzen mit Einbezug der Infiltrationszone reseziert wurden. Dies steht allerdings im Gegensatz zu den Daten publiziert von Tejada et al., die Gruppe identifizierte größere Tumorumfänge als signifikante Variable für distante Tumorrezidive. Als mögliche Ursache dieser Korrelation wurde spekuliert, dass die Infiltrationszone um einen großen Tumor deutlich größer ist als um einen kleinen Tumor und so ein großes Primärvolumen prädisponierend für distante Rezidive, durch die exponentielle Beziehung von Tumorgröße und Infiltrationszone, ist (Tejada, Aldave et al. 2014).

Bei weiterer Untersuchung der rein distanten Rezidive fiel auf, dass 8 von 10 der Primärläsionen in eloquenten Gehirnregionen lagen. Dies zeigt die gute Resektion trotz eloquenter Lage, womit man vermuten könnte, dass eine erweiterte, supramarginale Resektion ebenfalls in neurologisch wichtigen Funktionsarealen durchführbar ist.

Insgesamt könnte in Bezug auf die Korrelation der kleinen Tumorumfänge und der Vorteil der de novo Rezidive eine genauere Begutachtung des Resektionsergebnisses mittels der T2/FLAIR-Wichtung Aufschluss über das Ausmaß der Resektion bringen und die Möglichkeit einer erweiterten Resektion weiter evaluieren.

## **4.2.2 Molekulargenetische Faktoren**

In Bezug auf einen Zusammenhang der molekulargenetischen Faktoren, insbesondere der MGMT-Promotormethylierung und der IDH-Mutation, konnten wir keine Korrelation zum Rezidivmuster beobachten.

Die Überlebensdaten nach MGMT-Promotormethylierung zeigten sich literaturkonform. Das PFS des MGMT-Status methyliert zu unmethyliert ergab 10 M zu 8 M ( $p=0,032$ ) und das OS 21 M zu 18 M ( $p=0,072$ ) Die Verteilung des MGMT-Status unserer Kohorte (61:21= unmethyliert 74%; methyliert 26%) entspricht nicht der in der Literatur beschriebenen Verteilung von ca. 40% MGMT-methylierten GBM (Hegi, Diserens et al. 2005). Es ist anzumerken, dass bei 14 Patienten auf Grund fehlender Gewebeproben keine Einteilung nach MGMT-Status vorgenommen werden konnte.

Aktuelle Studien zum MGMT-Gen berichteten neben einem verbessertem PFS und OS ebenfalls über einen Zusammenhang von MGMT-Status und Rezidivmuster. Distant Rezidive wurden vermehrt bei Patienten mit methyliertem MGMT-Status, unabhängig von der Therapie, beobachtet (Brandes, Tosoni et al. 2009, Weller, Felsberg et al. 2009, Niyazi, Schnell et al. 2012). In unserer Studie wiesen die distanten Rezidive überwiegend einen unmethylierten Status auf. Insbesondere die rein distanten Rezidive waren überwiegend unmethyliert (7:1). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass der unmethylierte MGMT-Status prädisponierend für distante Rezidive ist, auf Grund der verminderten Effektivität der Radiochemotherapie (Stupp, Hegi et al. 2009) und die lokale Kontrolle überwiegend durch eine erweiterte Resektion erreicht wurde. Eine größere Patientengruppe mit rein distant beobachteten Rezidiven könnte hierüber mehr Aufschluss bringen.

Die Analyse des IDH-Status ergab keinen Einfluss der Mutation auf das Überleben noch auf das Rezidivmuster, was ebenfalls einer unterschiedlichen Gruppengröße geschuldet sein könnte (IDH-positiv n=5; Wildtyp n=63; fehlender Wert: 29). Ein mutiertes IDH-Gen ist gemäß der aktuellen Literatur mit dem Auftreten von sekundären GBM vergesellschaftet, weshalb auf Grund des Einschlusskriteriums eines primären GBMs die geringe Anzahl an IDH-positiven Patienten zu erwarten war (Parsons, Jones et al. 2008). Bei Diagnose eines GBM mit positivem Status geht man jedoch von einem Überlebensvorteil aus, was wir auf Grund der unterschiedlichen Verteilung nicht bestätigen können (Parsons, Jones et al. 2008, Weller, Felsberg et al. 2009, Yan, Parsons et al. 2009).

Zusammenfassend indiziert unsere Studie eine lokale Tumorrezidivrate von 79 % nach CR der KM-anreichernden Tumoranteile und anschließender Therapie nach EORTC 22981/26981 NCIC CE.3 Protokoll (Stupp, Mason et al. 2005). Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, dass verbesserte Resektionstechniken das Rezidivmuster von GBM beeinflussen, nicht. Unsere zweite Hypothese eines verbesserten Outcomes distanter Rezidive bei lokaler Kontrolle sehen wir ebenfalls nicht bestätigt. Obwohl wir ein verlängertes PFS der distanten Rezidive beobachten konnten ( $p=0,54$ ), ist das OS bei lokalen Rezidiven im Trend ( $p=0,089$ ) verlängert. Ein Überlebensvorteil konnte nur in der Gruppe der als de novo klassifizierten Rezidive nachgewiesen werden.

### 4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Durch das retrospektive, monozentrische Design unserer Studie ist die Aussagekraft der Ergebnisse vermindert. Das Einschlusskriterium des histologisch gesicherten Rezidivs erzeugte Daten eines hochselektiven Patientenkollektives mit mittlerer Fallzahl (97). Patienten ohne Rezidivoperation wurden nicht eingeschlossen. Bei Einschluss aller Patientin mit bildmorphologischem Rezidiv würden sich unsere Daten womöglich ändern. Dennoch ist eine alleinige Definition des Rezidivs per MRT anfällig für Missinterpretationen im Sinne einer Pseudoproggression. Durch zusätzlichen Ausschluss aller Studienpatienten des Universitätsklinikums Düsseldorf ergab sich möglicherweise ein Selektionsfehler. Für eine statistische Analyse vor allem der Subgruppen ist die Patientenanzahl insgesamt zu gering und verliert so an Teststärke. Auf der anderen Seite ist unser Patientenkollektiv hinsichtlich der Resektion und der adjuvanten Therapie homogen, was der besseren Beurteilung einer möglichen Veränderung des Rezidivmusters dienen sollte. Die Intension war bei identischer Primärtherapie, mögliche Unterschiede vorwiegend auf die chirurgischen Verfahren zu begrenzen. Hinsichtlich des 2. Rezidives wurde lediglich evaluiert, ob eine Resektion stattfand. Die weitere adjuvante Therapie wurde nicht erhoben. Aktuelle Studien ergaben, dass das OS ebenfalls signifikant von der adjuvanten Therapie nach Rezidiv abhängt (Ringel, Pape et al. 2015). Die fehlende Korrelation des OS und des Rezidivmusters könnte durch die unterschiedliche Rezidivtherapie zu Stande gekommen sein.

Eine weitere Limitation der Studie waren eventuelle Messungenauigkeiten aufgrund der manuellen MRT-Auswertung. Diese Methode wurde ebenfalls in anderen Arbeiten verwendet (Stummer, Reulen et al. 2008, Sanai, Polley et al. 2011). Es stehen allerdings überlappenden Verfahren zum Kartographieren der Tumorlokalisationen zur Verfügung, wodurch die Beurteilung, sowohl des Ausmaßes der Resektion, sowie die Bestimmung des Rezidivmusters genauer möglich sind (Rorden and Brett 2000, Wick, Stupp et al. 2008, Erickson, Wood et al. 2011). Die Einteilung der Rezidive in Hinsicht auf den möglichen Streuungsweg stellt eine weitere diagnostische Unsicherheit dar und ist vor allem

in Bezug auf das Rezidivmuster II hypothetisch. Die Einteilung erfolgte ebenfalls anhand der vorhandenen MRT-Bilder und ist nicht beweisend. Nur eine histologische Untersuchung auf molekulare Marker der Rezidive oder post mortem Untersuchungen zum Streuungsweg können hier eine sichere Einschätzung geben.

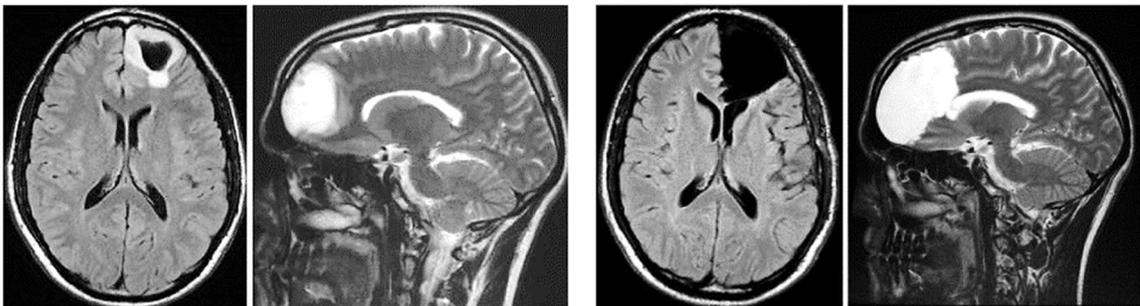
## **4.4 Ausblick**

Die Bewertung des Resektionsgrades in unserer Studie erfolgte bildmorphologisch durch den Vergleich von prä- und postoperativer KM-Anreicherung. Eine vollständige Resektion wurde durch die Resektion aller KM-anreichernder Tumoranteile definiert. Diese Tumorregion (KM-aufnehmende Anteile) stellt eine ausgesprochen zellreiche Region des Tumors dar (hyperzelluläre Zone). Die den KM-aufnehmenden Anteil umgebende Region, die NER (nicht KM-aufnehmende Region – non enhancing region) oder auch perifokale Region/Ödem, besteht aus einer Mischung von infiltrierenden Tumorzellen und normalem Gehirngewebe, auch Infiltrationszone (Burger 1983, Burger, Heinz et al. 1988, Halperin, Bentel et al. 1989). Somit verbleiben zwangsläufig Resttumorzellen im Operationssitus und führen zu den bereits beschriebenen lokalen Rezidiven.

Die NER stellt sich im CT als Region niedriger Dichte (low density Region) dar (Kelly, Daumas-Duport et al. 1987, Burger, Heinz et al. 1988), im MRT ist das Ausmaß mittels der T2-/FLAIR-Wichtung näherungsweise am besten zu detektieren und zeigt sich als Signalverstärkung (Hyperintensität) (Kelly, Daumas-Duport et al. 1987, Thomas J. Vogl 2011). Das perifokale Ödem (Signalintensität ähnlich der Darstellung CSF) und die nicht KM-aufnehmenden niedrig malignen Tumoranteile (Signalintensität schwächer als CSF mit korrespondierender T1 Hypointensität) lassen sich nur schwer unterscheiden (Pope, Sayre et al. 2005). Verschiedene Studien zeigten einen negativen Zusammenhang der Ausbreitung des perifokalen Ödems auf das OS (Hammoud, Sawaya et al. 1996, Lacroix, Abi-Said et al. 2001, Pope, Sayre et al. 2005, Jain, Poisson et al. 2014), ein Zusammenhang mit dem Rezidivmuster konnte aber nicht gezeigt werden (Chang, Akyurek et al. 2007). Die NER ist zunehmend das Ziel der chirurgischen Resektion.

Aus der Metastasen Chirurgie ist bekannt, dass eine supramarginale Resektion von zerebralen Metastasen bereits sicher, auch in eloquent gelegenen Arealen, durchführbar ist und mit lokaler Tumorkontrolle korreliert (Yoo, Kim et al. 2009, Kamp, Dibue et al. 2012, Kamp, Rapp et al. 2015).

Yordanova et al. zeigte das Prinzip der supramarginalen Resektion an niedrig malignen Gliomen in nicht eloquent gelegenen Regionen (Abb. 25). Mit Hilfe von Wachoperation und IOM konnte der Resektionsgrad (Vergleich von präoperativem Tumolvolumen und Volumen der postoperativen Resektionshöhle in T2/FLAIR) signifikant verbessert werden, ohne bleibende neurologische Schäden zu erzeugen. Durch die supramarginale Resektion konnte eine signifikant verminderte Rate maligner Tumordifferenzierung im Gegensatz zur „nur“ komplett nach T1 resezierten Kontrollgruppe erreicht werden (CR: 24 % maligne Tumordifferenzierung vs. supratotal: 0 %). Zudem verminderte sich die Notwendigkeit adjuvanter Therapien (Yordanova, Moritz-Gasser et al. 2011).



*Abb. 25: Supramarginale Resektion eines niedrig malignen Glioms: Präoperative Darstellung des Tumors in axialer FLAIR und sagittaler T2-Wichtung; postoperative Darstellung der gelungenen supratotalen Resektion (ebenfalls axial FLAIR, sagittal T2) (Bilder von links). Bild: mit Genehmigung der American Association of Neurological Surgeons / Journal of Neurosurgery (Yordanova, Moritz-Gasser et al. 2011).*

Letztendlich sind die Prinzipien der chirurgischen Therapie von niedrig- und hochmalignen Gliomen auf Grund des unterschiedlichen Infiltrationsverhaltens nur schwer zu vergleichen. In der Literatur finden sich jedoch auch Ansätze zur supramarginalen Resektion von GBM.

Aldave et al. präsentierten eine Studie mit 52 nach MRT-T1 +/- KM vollständig resezierten Patienten und untersuchten die Auswirkung dennoch vorhandenen residualen ALA-Fluoreszenz-positiven Gewebes (postoperativ) auf das Überleben. Patienten ohne residuale ALA-Fluoreszenz erfuhren demnach eine „erweiterte“ Resektion (Abb.26) und zeigten ein signifikant besseres Überleben gegenüber den Patienten mit residualer ALA-Fluoreszenz (27 M vs. 17,5 M) (Aldave, Tejada et al. 2013).

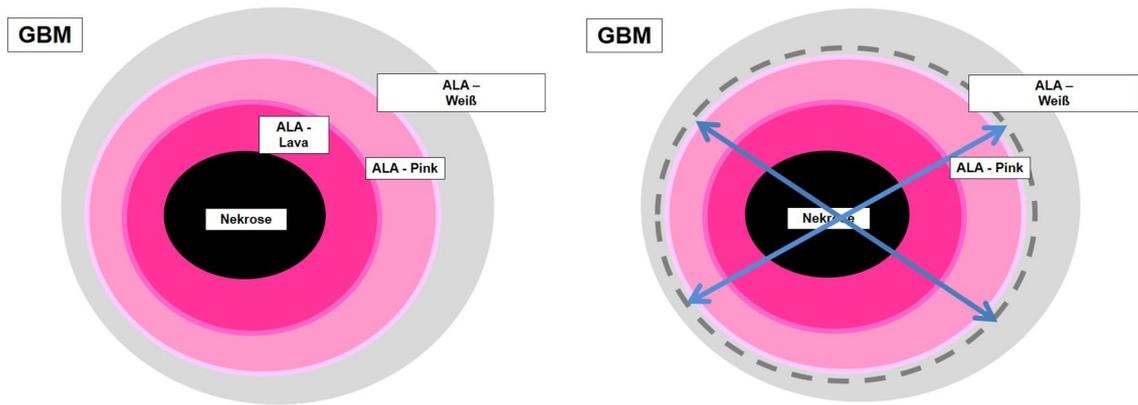


Abb. 26: **Erweiterte ALA-Resektion:** Darstellung der verschiedenen ALA-Zonen des GBM (linkes Bild), sowie eine Resektion über die ALA Grenzen hinaus (rechtes Bild).

Um erweitert zu resektieren, könnten neue neurochirurgische Geräte hilfreich sein. Rapp et al. zeigten in einer Studie, dass durch die Verwendung eines speziellen, fluoreszenzgestützten Neuroendoskops mehr ALA-positives Gewebe als mit konventionellen Mikroskopen visualisiert und entfernt werden kann. In dem zusätzlichen Gewebe wurden Tumorzellen histologisch bestätigt (Rapp, Kamp et al. 2014).

Eine klinische Phase-II-Studie von Lau et al. untersuchte, ob die verschiedenen ALA-Fluoreszenzen (Lava/pink/blau) mit dem Grad der Tumorzellularität in diesen Bereichen korrelieren. Sie zeigten, dass die höchste ALA-Intensität (lava) auch mit einer hohen Tumorzellularität korreliert, die Abwesenheit von ALA-Fluoreszenz aber kein Indikator für die Abwesenheit von Tumorzellen ist (in 62,3 % der Fälle enthielt ALA-negatives Gewebe noch Tumorzellen) (Lau, Hervey-Jumper et al. 2016).

Eine andere Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf die MRT-Bildgebung. Mittels Biopsien wurden Tumorproben aus dem im MRT-T1 KM-anreichernden sowie nicht anreichernden Anteilen entnommen und histologisch untersucht. Es zeigte sich, dass Proben aus KM-aufnehmenden Arealen 60 % lebensfähige Tumorzellen und Proben aus den nicht anreichernden Arealen sogar 89 % lebensfähige Tumorzellen beinhalteten, weshalb die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die Infiltrationszone eine hohe Tumorlast aufweist (Eidel, Burth et al. 2017).

Den Einfluss auf das Überleben einer erweiterten Resektion der NER bei GBM anhand der FLAIR/T2-Wichtung über den KM-aufnehmenden Anteil hinaus untersuchte eine Studie von Li et al. retrospektiv an 643 Patienten (Li, Suki et al.

2016). Die Daten zeigten einen signifikanten Vorteil einer Resektion von über 53,21 % der FLAIR Auffälligkeiten mit 23,2 M medianem OS gegenüber 18,7 M bei unter 53,21 % Resektion der FLAIR Auffälligkeiten, ohne Erhöhung der postoperativen Komplikationsraten (Li, Suki et al. 2016).

Eine andere Studie kombinierte die ALA-Fluoreszenz und intraoperatives Monitoring mit intraoperativer MRT-Bildgebung zum Erreichen einer supramarginalen Resektion. Von insgesamt 105 Patienten konnten 30 supramarginal reseziert werden. Die supramarginale Resektion ergab einen signifikanten Überlebensvorteil im Gegensatz zur Kontrollgruppe (18,5 M zu 14 M). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass es durch Kombination der oben beschriebenen Techniken, trotz erweiterter Resektion sogar zu weniger postoperativer neurologischer Verschlechterung kam als in der Kontrollgruppe. (Eyupoglu, Hore et al. 2016).

Die Entfernung nur der KM-anreichernden Tumoranteile sehen wir, wie im folgenden Beispiel dargestellt, als nicht ausreichend. Das Beispiel stellt die Entstehung eines Rezidivs trotz vollständiger Tumorsektion nach MRT-T1 Wichtung dar. Es fiel auf, dass sich im postoperativem T2-Bild residuale niedrig maligne Tumoranteile befanden und an selbiger Lokalisation das Rezidiv entstand (Abb. 27).

Es liegt nahe, dass die beschriebenen residualen niedrig malignen Anteile in der T2-Wichtung zur Rezidiventwicklung maßgeblich beitragen. Diese Anteile sollten Ziel der erweiterten chirurgischen Resektion im Sinne einer supramarginalen Resektion sein, um das Outcome der Patienten positiv zu beeinflussen.

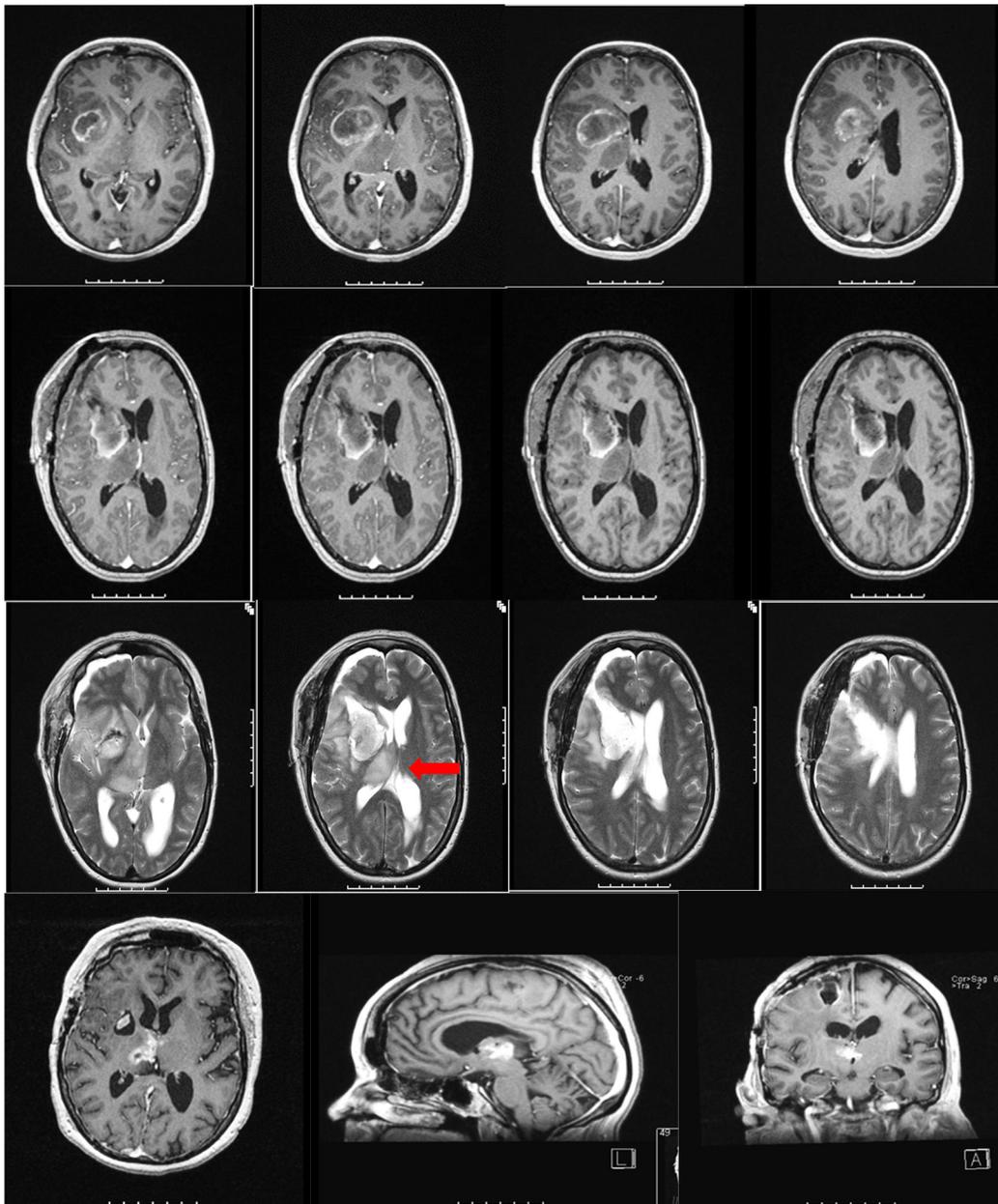


Abb. 27: **Entstehung eines GBM Rezidivs aus der NER:** Darstellung eines rechts parietalen GBMs: von links verschiedene Schichten in T1 +KM präoperativ (1. Reihe). Postoperative Darstellung in T1 +KM und T1-KM (von links); komplette Resektion (2. Reihe). Darstellung desselben GBM postoperativ in T2: Es ist ein niedrig maligner Tumoranteil (roter Pfeil: Darstellung als Hyperintensität, mit geringerer Signalintensität als CSF) zu erkennen (3. Reihe). Darstellung des Tumorrezidivs (PFS 18M) in T1+KM (axial, sagittal und transversal): Das Rezidiv befindet sich im Bereich des postoperativ detektierten niedrig malignen Tumoranteils (4. Reihe). Bilder: Universitätsklinikum Düsseldorf.

## 4.5 Schlussfolgerung

Auf Grund der aktuellen Literatur, sowie unserer Ergebnisse mit insgesamt 79 % lokaler Rezidive nach CR schlussfolgern wir, dass die Resektion nur der KM-anreichernden Tumoranteile nicht ausreicht, um eine ausreichende lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Wir befürworten somit eine erweiterte, supramarginale Resektion über die KM-aufnehmenden Tumoranteile hinaus anzustreben. Eine sichere Resektion unter den Kautelen einer Wachoperation und/oder IOM zur Minimierung postoperativer Funktionseinschränkungen, sowie zur gleichzeitigen Erweiterung der Resektionsgrenzen sollte hierfür die Grundvoraussetzung darstellen. Bildmorphologisch sollte das Resektionsziel anhand der MRT-T2/FLAIR Wichtung festgelegt werden. Letztendlich sollte die Funktionalität der Morphologie übergeordnet werden.

Die Möglichkeit einer supramarginalen Resektion definiert mittels MRT-T2/FLAIR Wichtung sollte das Vorhaben weiterer Analysen sein, mit Ziel durch lokale Kontrolle das Gesamtüberleben bei maximaler Lebensqualität zu verbessern.

# 5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entstehung von IDH-Wildtyp und IDH-mutierten Gliomen.....	3
Abb. 2: Darstellung eines GBM im MRT.....	6
Abb. 3: Darstellung der Infiltrationszone des GBM.....	7
Abb. 4: EORTC Therapie Schema.....	9
Abb. 5: Ausbreitungswege von Tumorzellen.....	10
Abb. 6: Beispiel eines lokalen GBM Rezidivs.....	12
Abb. 7: <sup>18</sup> F-FET PET und MRT Bildgebung im Verlauf.....	13
Abb. 8: Beispiel einer CR eines GBM.....	20
Abb. 9: Beispiel eines distanten Rezidivs.....	21
Abb. 10: Beispiel eines subependymalen Rezidivs.....	22
Abb. 11: Beispiel eines Rezidivs über CSF.....	23
Abb. 12: Beispiel eines Rezidivs entlang von Faserbahnen.....	23
Abb. 13: Darstellung des Resektionsgrades nach primärer Tumoroperation.....	27
Abb. 14: Darstellung des OS nach Resektionsgrad.....	28
Abb. 15: Darstellung des OS nach Lokalisation.....	30
Abb. 16: Darstellung des OS der Gruppe CR nach Lokalisation.....	31
Abb. 17: Darstellung des OS nach Rezidivmuster I.....	33
Abb. 18: Darstellung des OS nach Rezidivmusters II.....	34
Abb. 19: Anzahl der beobachteten Rezidive nach Rezidivmuster I.....	35
Abb. 20: Darstellung des OS der Gruppe CR nach Rezidivmuster I.....	35
Abb. 21: Darstellung des OS für die Gruppe SR nach Rezidivmuster I.....	36
Abb. 22: Anzahl der beobachteten Rezidive nach Rezidivmuster II.....	37
Abb. 23: Darstellung des OS nach MGMT-Promotormethylierungsstatus.....	38
Abb. 24: Anzahl der beobachteten Rezidive nach MGMT-Promotormethylierungsstatus.....	39
Abb. 25: Supramarginale Resektion eines niedrig malignen Glioms.....	57
Abb. 26: Erweiterte ALA-Resektion.....	58
Abb. 27: Entstehung eines GBM Rezidivs aus der NER.....	60

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>Darstellung der Einteilung maligner Gliome</b> .....	3
Tabelle 2: <b>Übersicht über die wichtigsten molekulargenetischen Marker</b> .....	5
Tabelle 3: <b>Darstellung der klinischen Symptome des GBM nach Häufigkeit</b> .....	5
Tabelle 4: <b>Kriterien nach RANO für das Therapieansprechen von GBM</b> .....	7
Tabelle 5: <b>Auswahl an aktuellen Studien zur GBM-Therapie</b> .....	16
Tabelle 6: <b>Patientencharakteristika und erhobene Daten</b> .....	18
Tabelle 7: <b>Zusammenfassung der erhobenen Daten</b> .....	26
Tabelle 8: <b>Übersicht über 1. und 2. Rezidive</b> .....	29
Tabelle 9: <b>Darstellung der Verteilung der Resektionsergebnisse</b> .....	30
Tabelle 10: <b>Zusammenfassung der Rezidive nach Rezidivmuster I</b> .....	32
Tabelle 11: <b>Zusammenfassung der Rezidive nach Rezidivmuster II</b> .....	32
Tabelle 12: <b>Zusammenfassung der Überlebensdaten</b> .....	41
Tabelle 13: <b>Vergleich der rein distanten Rezidive mit der Kontrollgruppe</b> .....	42
Tabelle 14: <b>Auflistung von Vorgängerstudien zum Rezidivmuster von GBM</b> .....	47

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

AbbVie. (2015, 21.08.2019). "Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas (INTELLANCE 2)." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343406>.

AbbVie. (2015, 12.07.2019). "A Study of ABT-414 in Subjects With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification (Intelligence1)." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573324>.

Alcantara Llaguno, S. R., X. Xie and L. F. Parada (2016). "Cell of Origin and Cancer Stem Cells in Tumor Suppressor Mouse Models of Glioblastoma." *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 81: 31-36.

Aldape, K., G. Zadeh, S. Mansouri, G. Reifenberger and A. von Deimling (2015). "Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers." *Acta Neuropathol* 129(6): 829-848.

Aldave, G., S. Tejada, E. Pay, M. Marigil, B. Bejarano, M. A. Idoate and R. Diez-Valle (2013). "Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery." *Neurosurgery* 72(6): 915-920; discussion 920-911.

Arita, N., M. Taneda and T. Hayakawa (1994). "Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome." *Acta Neurochir (Wien)* 126(2-4): 84-92.

Batchelor, T. T., P. Mulholland, B. Neyns, L. B. Nabors, M. Campone, A. Wick, W. Mason, T. Mikkelsen, S. Phuphanich, L. S. Ashby, J. Degroot, R. Gattamaneni, L. Cher, M. Rosenthal, F. Payer, J. M. Jurgensmeier, R. K. Jain, A. G. Sorensen, J. Xu, Q. Liu and M. van den Bent (2013). "Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma." *J Clin Oncol* 31(26): 3212-3218.

Beez, T., K. Boge, M. Wager, I. Whittle, D. Fontaine, G. Spena, S. Braun, A. Szelenyi, L. Bello, H. Duffau and M. Sabel (2013). "Tolerance of awake surgery for glioma: a prospective European Low Grade Glioma Network multicenter study." *Acta Neurochir (Wien)* 155(7): 1301-1308.

Bloch, O., M. Safaee, M. Z. Sun, N. A. Butowski, M. W. McDermott, M. S. Berger, M. K. Aghi and A. T. Parsa (2013). "Disseminated progression of glioblastoma after treatment with bevacizumab." *Clin Neurol Neurosurg* 115(9): 1795-1801.

Blumenthal, D. T., T. Gorlia, M. R. Gilbert, M. M. Kim, L. Burt Nabors, W. P. Mason, M. E. Hegi, P. Zhang, V. Golfinopoulos, J. R. Perry, D. Hyun Nam, S. C. Erridge, B. W. Corn, R. O. Mirimanoff, P. D. Brown, B. G. Baumert, M. P. Mehta, M. J. van den Bent, D. A. Reardon, M. Weller and R. Stupp (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.

Brandes, A. A., E. Franceschi, A. Tosoni, V. Blatt, A. Pession, G. Tallini, R. Bertorelle, S. Bartolini, F. Calbucci, A. Andreoli, G. Frezza, M. Leonardi, F. Spagnolli and M. Ermani (2008). "MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients." *J Clin Oncol* 26(13): 2192-2197.

Brandes, A. A., A. Tosoni, E. Franceschi, G. Sotti, G. Frezza, P. Amista, L. Morandi, F. Spagnolli and M. Ermani (2009). "Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy

in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status." *J Clin Oncol* 27(8): 1275-1279.

Brandsma, D., L. Stalpers, W. Taal, P. Sminia and M. J. van den Bent (2008). "Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas." *Lancet Oncol* 9(5): 453-461.

Brem, H., S. Piantadosi, P. C. Burger, M. Walker, R. Selker, N. A. Vick, K. Black, M. Sisti, S. Brem, G. Mohr and et al. (1995). "Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group." *Lancet* 345(8956): 1008-1012.

Bristol-MyersSquibb. (2015, 01.11.2019). "An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Temozolomide, Each Given With Radiation Therapy, for Newly-diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) (CheckMate 498)." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617589>.

Bristol-MyersSquibb. (2016, 01.10.2019). "An Investigational Immuno-therapy Study of Temozolomide Plus Radiation Therapy With Nivolumab or Placebo, for Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) (CheckMate548)." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667587?term=BMS+209-548>.

Burger, P. C. (1983). "Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme." *Appl Neurophysiol* 46(1-4): 180-187.

Burger, P. C., P. J. Dubois, S. C. Schold, Jr., K. R. Smith, Jr., G. L. Odom, D. C. Crafts and F. Giangaspero (1983). "Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme." *J Neurosurg* 58(2): 159-169.

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

Chamberlain, M. C. (2011). "Radiographic patterns of relapse in glioblastoma." *J Neurooncol* 101(2): 319-323.

Chamberlain, M. C. and S. K. Johnston (2010). "Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma." *J Neurooncol* 96(2): 259-269.

Chang, E. L., S. Akyurek, T. Avalos, N. Rebuena, C. Spicer, J. Garcia, R. Famiglietti, P. K. Allen, K. S. Chao, A. Mahajan, S. Y. Woo and M. H. Maor (2007). "Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(1): 144-150.

Combs, S. E., J. Debus and D. Schulz-Ertner (2007). "Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas." *BMC Cancer* 7: 167.

De Benedictis, A., S. Moritz-Gasser and H. Duffau (2010). "Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas." *Neurosurgery* 66(6): 1074-1084; discussion 1084.

De Bonis, P., C. Anile, A. Pompucci, A. Fiorentino, M. Balducci, S. Chiesa, L. Lauriola, G. Maira and A. Mangiola (2013). "The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma." *Clin Neurol Neurosurg* 115(1): 37-43.

De Witt Hamer, P. C., S. G. Robles, A. H. Zwinderman, H. Duffau and M. S. Berger (2012). "Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis." *J Clin Oncol* 30(20): 2559-2565.

Deutsche Krebsgesellschaft e. V, P. D. W. W. (2014). "Aktuelle Studien der NOA." Retrieved 15.11.2019, from <https://www.neuroonkologie.de/studien>.

Dietmaier, W., J. Lorenz and M. J. Riemenschneider (2015). "[Molecular diagnostics in neuropathology]." *Pathologie* 36(2): 171-180.

Dorner, L., A. Mustafa, A. Rohr, H. M. Mehdorn and A. Nabavi (2013). "Growth pattern of tumor recurrence following bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) wafer implantation in malignant glioma." *J Clin Neurosci* 20(3): 429-434.

Duffau, H. (2010). "Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology." *Neurosurg Focus* 28(2): Intro.

Duffau, H. (2014). "Is supratotal resection of glioblastoma in noneloquent areas possible?" *World Neurosurg* 82(1-2): e101-103.

Eidel, O., S. Burth, J. O. Neumann, P. J. Kieslich, F. Sahm, C. Jungk, P. Kickingereeder, S. Bickelhaupt, S. Mundiyanapurath, P. Baumer, W. Wick, H. P. Schlemmer, K. Kiening, A. Unterberg, M. Bendszus and A. Radbruch (2017). "Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology." *PLoS One* 12(1): e0169292.

Erickson, B. J., C. P. Wood, T. J. Kaufmann, J. W. Patriarche and J. Mandrekar (2011). "Optimal presentation modes for detecting brain tumor progression." *AJNR Am J Neuroradiol* 32(9): 1652-1657.

Eyupoglu, I. Y., N. Hore, A. Merkel, R. Buslei, M. Buchfelder and N. Savaskan (2016). "Supra-complete surgery via dual intraoperative visualization approach (DiVA) prolongs patient survival in glioblastoma." *Oncotarget* 7(18): 25755-25768.

Farrell, C. J. and S. R. Plotkin (2007). "Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes." *Neurol Clin* 25(4): 925-946, viii.

Fisher, J., M. Schwartzbaum, J. Wrensch and Wiemels (2007). "Epidemiology of Brain Tumors." *Neurologic clinics* 25(4): 867-890.

Friedman, H. S., R. E. McLendon, T. Kerby, M. Dugan, S. H. Bigner, A. J. Henry, D. M. Ashley, J. Krischer, S. Lovell, K. Rasheed, F. Marchev, A. J. Seman, I. Cokgor, J. Rich, E. Stewart, O. M. Colvin, J. M. Provenzale, D. D. Bigner, M. M. Haglund, A. H. Friedman and P. L. Modrich (1998). "DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma." *J Clin Oncol* 16(12): 3851-3857.

Friedman, H. S., M. D. Prados, P. Y. Wen, T. Mikkelsen, D. Schiff, L. E. Abrey, W. K. Yung, N. Paleologos, M. K. Nicholas, R. Jensen, J. Vredenburgh, J. Huang, M. Zheng and T. Cloughesy (2009). "Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma." *J Clin Oncol* 27(28): 4733-4740.

Galldiks, N., V. Dunkl, G. Stoffels, M. Hutterer, M. Rapp, M. Sabel, G. Reifenberger, S. Kebir, F. Dorn, T. Blau, U. Herrlinger, P. Hau, M. I. Ruge, M. Kocher, R. Goldbrunner, G. R. Fink, A. Drzezga, M. Schmidt and K. J. Langen (2015). "Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42(5): 685-695.

Galli, R., E. Binda, U. Orfanelli, B. Cipelletti, A. Gritti, S. De Vitis, R. Fiocco, C. Foroni, F. Dimeco and A. Vescovi (2004). "Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma." *Cancer Res* 64(19): 7011-7021.

Gebhardt, B. J., M. C. Dobelbower, W. H. Ennis, A. K. Bag, J. M. Markert and J. B. Fiveash (2014). "Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide." *Radiat Oncol* 9: 130.

Gerson, S. L. (2004). "MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics." *Nat Rev Cancer* 4(4): 296-307.

Giese, A., T. Kucinski, U. Knopp, R. Goldbrunner, W. Hamel, H. M. Mehdorn, J. C. Tonn, D. Hilt and M. Westphal (2004). "Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma." *J Neurooncol* 66(3): 351-360.

Gilbert, M. R., M. Wang, K. D. Aldape, R. Stupp, M. E. Hegi, K. A. Jaeckle, T. S. Armstrong, J. S. Wefel, M. Won, D. T. Blumenthal, A. Mahajan, C. J. Schultz, S. Erridge, B. Baumert, K. I. Hopkins, T. Tzuk-Shina, P. D. Brown, A. Chakravarti, W. J. Curran, Jr. and M. P. Mehta (2013). "Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial." *J Clin Oncol* 31(32): 4085-4091.

Gotz, I. and A. L. Grosu (2013). "[<sup>18</sup>F]FET-PET Imaging for Treatment and Response Monitoring of Radiation Therapy in Malignant Glioma Patients - A Review." *Front Oncol* 3: 104.

Gramatzki, D., P. Kickingreder, B. Hentschel, J. Felsberg, U. Herrlinger, G. Schackert, J. C. Tonn, M. Westphal, M. Sabel, U. Schlegel, W. Wick, T. Pietsch, G. Reifenberger, M. Loeffler, M. Bendszus and M. Weller (2017). "Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma." *Neurology* 88(15): 1422-1430.

Grosu, A. L., S. T. Astner, E. Riedel, C. Nieder, N. Wiedenmann, F. Heinemann, M. Schwaiger, M. Molls, H. J. Wester and W. A. Weber (2011). "An interindividual comparison of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4): 1049-1058.

Halperin, E. C., G. Bentel, E. R. Heinz and P. C. Burger (1989). "Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(6): 1347-1350.

Hammoud, M. A., R. Sawaya, W. Shi, P. F. Thall and N. E. Leeds (1996). "Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme." *J Neurooncol* 27(1): 65-73.

Hefti, M., G. von Campe, C. Schneider, U. Roelcke and H. Landolt (2010). "Multicentric tumor manifestations of high grade gliomas: independent proliferation or hallmark of extensive disease?" *Cent Eur Neurosurg* 71(1): 20-25.

Hegi, M. E., A. C. Diserens, T. Gorlia, M. F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, J. M. Kros, J. A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J. E. Bromberg, P. Hau, R. O. Mirimanoff, J. G. Cairncross, R. C. Janzer and R. Stupp (2005). "MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma." *N Engl J Med* 352(10): 997-1003.

Heinrich-Heine-University, D. (2017). "GlioVax." Retrieved 15.11.2019, from <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000304-14/DE>.

- Heiss, P., S. Mayer, M. Herz, H. J. Wester, M. Schwaiger and R. Senekowitsch-Schmidtke (1999). "Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo." *J Nucl Med* 40(8): 1367-1373.
- Herrlinger, U., J. Rieger, D. Koch, S. Loeser, B. Blaschke, R. D. Kortmann, J. P. Steinbach, T. Hundsberger, W. Wick, R. Meyermann, T. C. Tan, C. Sommer, M. Bamberg, G. Reifenberger and M. Weller (2006). "Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03." *J Clin Oncol* 24(27): 4412-4417.
- Herrlinger, U., T. Tzaridis, F. Mack, J. P. Steinbach, U. Schlegel, M. Sabel, P. Hau, R. D. Kortmann, D. Krex, O. Grauer, R. Goldbrunner, O. Schnell, O. Bahr, M. Uhl, C. Seidel, G. Tabatabai, T. Kowalski, F. Ringel, F. Schmidt-Graf, B. Suchorska, S. Brehmer, A. Weyerbrock, M. Renovanz, L. Bullinger, N. Galldiks, P. Vajkoczy, M. Misch, H. Vatter, M. Stuplich, N. Schafer, S. Kebir, J. Weller, C. Schaub, W. Stummer, J. C. Tonn, M. Simon, V. C. Keil, M. Nelles, H. Urbach, M. Coenen, W. Wick, M. Weller, R. Fimmers, M. Schmid, E. Hattingen, T. Pietsch, C. Coch and M. Glas (2019). "Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial." *Lancet* 393(10172): 678-688.
- Hervey-Jumper, S. L. and M. S. Berger (2016). "Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma." *J Neurooncol* 130(2): 269-282.
- Hervey-Jumper, S. L., J. Li, D. Lau, A. M. Molinaro, D. W. Perry, L. Meng and M. S. Berger (2015). "Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period." *J Neurosurg*: 1-15.
- Hochberg, F. H. and A. Pruitt (1980). "Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma." *Neurology* 30(9): 907-911.
- Ignatova, T. N., V. G. Kukekov, E. D. Laywell, O. N. Suslov, F. D. Vrionis and D. A. Steindler (2002). "Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro." *Glia* 39(3): 193-206.
- Iwamoto, F. M., L. E. Abrey, K. Beal, P. H. Gutin, M. K. Rosenblum, V. E. Reuter, L. M. DeAngelis and A. B. Lassman (2009). "Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma." *Neurology* 73(15): 1200-1206.
- Jain, R., L. M. Poisson, D. Gutman, L. Scarpace, S. N. Hwang, C. A. Holder, M. Wintermark, A. Rao, R. R. Colen, J. Kirby, J. Freymann, C. C. Jaffe, T. Mikkelsen and A. Flanders (2014). "Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor." *Radiology* 272(2): 484-493.
- Kamp, M. A., M. Dibue, L. Niemann, D. C. Reichelt, J. Felsberg, H. J. Steiger, A. Szelenyi, M. Rapp and M. Sabel (2012). "Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas." *Acta Neurochir (Wien)* 154(11): 1981-1986.
- Kamp, M. A., M. Rapp, P. J. Sloty, B. Turowski, H. Sadat, M. Smuga, M. Dibue-Adjei, H. J. Steiger, A. Szelenyi and M. Sabel (2015). "Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases." *Acta Neurochir (Wien)* 157(6): 905-910; discussion 910-901.
- Karnofsky DA, B. J. (1949). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; pp. 191-205

MacLeod CM, editor. New York: Columbia University Press.

Kelly, P. J., C. Dumas-Duport, B. W. Scheithauer, B. A. Kall and D. B. Kispert (1987). "Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms." *Mayo Clin Proc* 62(6): 450-459.

Konishi, Y., Y. Muragaki, H. Iseki, N. Mitsuhashi and Y. Okada (2012). "Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(8): 577-586.

Kreisl, T. N., L. Kim, K. Moore, P. Duic, C. Royce, I. Stroud, N. Garren, M. Mackey, J. A. Butman, K. Camphausen, J. Park, P. S. Albert and H. A. Fine (2009). "Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma." *J Clin Oncol* 27(5): 740-745.

Lacroix, M., D. Abi-Said, D. R. Fourney, Z. L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F. F. Lang, I. E. McCutcheon, S. J. Hassenbusch, E. Holland, K. Hess, C. Michael, D. Miller and R. Sawaya (2001). "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." *J Neurosurg* 95(2): 190-198.

Lanfermann, H., P. Raab, H.-J. Kretschmann and W. Weinrich (2015). *Klinische Neuroanatomie - kranielle MRT und CT : Atlas der Magnetresonanztomographie und Computertomographie*, Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.

Lau, D., S. L. Hervey-Jumper, S. Chang, A. M. Molinaro, M. W. McDermott, J. J. Phillips and M. S. Berger (2016). "A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas." *J Neurosurg* 124(5): 1300-1309.

Li, Y. M., D. Suki, K. Hess and R. Sawaya (2016). "The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?" *J Neurosurg* 124(4): 977-988.

Liau, L. M., K. Ashkan, D. D. Tran, J. L. Campian, J. E. Trusheim, C. S. Cobbs, J. A. Heth, M. Salacz, S. Taylor, S. D. D'Andre, F. M. Iwamoto, E. J. Dropcho, Y. A. Moshel, K. A. Walter, C. P. Pillainayagam, R. Aiken, R. Chaudhary, S. A. Goldlust, D. A. Bota, P. Duic, J. Grewal, H. Elinzano, S. A. Toms, K. O. Lillehei, T. Mikkelsen, T. Walbert, S. R. Abram, A. J. Brenner, S. Brem, M. G. Ewend, S. Khagi, J. Portnow, L. J. Kim, W. G. Loudon, R. C. Thompson, D. E. Avigan, K. L. Fink, F. J. Geoffroy, S. Lindhorst, J. Lutzky, A. E. Sloan, G. Schackert, D. Krex, H. J. Meisel, J. Wu, R. P. Davis, C. Duma, A. B. Etame, D. Mathieu, S. Kesari, D. Piccioni, M. Westphal, D. S. Baskin, P. Z. New, M. Lacroix, S. A. May, T. J. Pluard, V. Tse, R. M. Green, J. L. Villano, M. Pearlman, K. Petrecca, M. Schulder, L. P. Taylor, A. E. Maida, R. M. Prins, T. F. Cloughesy, P. Mulholland and M. L. Bosch (2018). "First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma." *J Transl Med* 16(1): 142.

Lim, D. A., S. Cha, M. C. Mayo, M. H. Chen, E. Keles, S. VandenBerg and M. S. Berger (2007). "Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype." *Neuro Oncol* 9(4): 424-429.

Lipscomb, M. F. and B. J. Masten (2002). "Dendritic cells: immune regulators in health and disease." *Physiol Rev* 82(1): 97-130.

- Liu, L., S. Markowitz and S. L. Gerson (1996). "Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea." *Cancer Res* 56(23): 5375-5379.
- Louis, D. N. (2006). "Molecular pathology of malignant gliomas." *Annu Rev Pathol* 1: 97-117.
- Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer and P. Kleihues (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." *Acta Neuropathol* 114(2): 97-109.
- Louis, D. N., A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues and D. W. Ellison (2016). "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary." *Acta Neuropathol*.
- Macdonald, D. R., T. L. Cascino, S. C. Schold, Jr. and J. G. Cairncross (1990). "Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma." *J Clin Oncol* 8(7): 1277-1280.
- Mandonnet, E., J. Pallud, O. Clatz, L. Taillandier, E. Konukoglu, H. Duffau and L. Capelle (2008). "Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm." *Neurosurg Rev* 31(3): 263-269.
- Martinez, R., H. K. Schackert, S. von Kannen, P. Lichter, S. Joos and G. Schackert (2003). "Independent molecular development of metachronous glioblastomas with extended intervening recurrence-free interval." *Brain Pathol* 13(4): 598-607.
- McDonald, M. W., H. K. Shu, W. J. Curran, Jr. and I. R. Crocker (2011). "Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(1): 130-136.
- McKeran, R. and T. DGT (1980). "The clinical study of gliomas." In: Thomas DGT, Graham DI, eds. *Brain tumours. Scientific basis, clinical investigation and current therapy*. London: Butterworths: 194-230.
- Milano, M. T., P. Okunieff, R. S. Donatello, N. A. Mohile, J. Sul, K. A. Walter and D. N. Korones (2010). "Patterns and timing of recurrence after temozolomide-based chemoradiation for glioblastoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(4): 1147-1155.
- Ming, G. L. and H. Song (2011). "Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions." *Neuron* 70(4): 687-702.
- Minniti, G., D. Amelio, M. Amichetti, M. Salvati, R. Muni, A. Bozzao, G. Lanzetta, S. Scarpino, A. Arcella and R. M. Enrici (2010). "Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide." *Radiother Oncol* 97(3): 377-381.
- Murakami, R., T. Hirai, H. Nakamura, M. Furusawa, Y. Nakaguchi, H. Uetani, M. Kitajima and Y. Yamashita (2012). "Recurrence patterns of glioblastoma treated with postoperative radiation therapy: relationship between extent of resection and progression-free interval." *Jpn J Radiol* 30(3): 193-197.
- Nakagawa, K., Y. Aoki, T. Fujimaki, M. Tago, A. Terahara, K. Karasawa, K. Sakata, Y. Sasaki, M. Matsutani and A. Akanuma (1998). "High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(5): 1141-1149.
- Niyazi, M., N. Jansen, M. Rottler, U. Ganswindt and C. Belka (2014). "Recurrence pattern analysis after re-irradiation with bevacizumab in recurrent malignant glioma patients." *Radiat Oncol* 9(1): 299.

Niyazi, M., O. Schnell, B. Suchorska, S. B. Schwarz, U. Ganswindt, J. Geisler, P. Bartenstein, F. W. Kreth, J. C. Tonn, S. Eigenbrod, C. Belka and C. la Fougere (2012). "FET-PET assessed recurrence pattern after radiochemotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma is influenced by MGMT methylation status." *Radiother Oncol* 104(1): 78-82.

NovartisPharmaceuticals. (2015, 17.07.2019). "A Study of IDH305 in Patients With Advanced Malignancies That Harbor IDH1R132 Mutations." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02381886>.

NovoCureLtd. (2017, 09.04.2019). "TTFields In Germany in Routine Clinical Care (TIGER)." Retrieved 15.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258021>.

Ohgaki, H. and P. Kleihues (2013). "The definition of primary and secondary glioblastoma." *Clin Cancer Res* 19(4): 764-772.

Oppenlander, M. E., A. B. Wolf, L. A. Snyder, R. Bina, J. R. Wilson, S. W. Coons, L. S. Ashby, D. Brachman, P. Nakaji, R. W. Porter, K. A. Smith, R. F. Spetzler and N. Sanai (2014). "An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity." *J Neurosurg* 120(4): 846-853.

Oppitz, U., D. Maessen, H. Zunterer, S. Richter and M. Flentje (1999). "3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation." *Radiother Oncol* 53(1): 53-57.

Ostrom, Q. T., H. Gittleman, P. Liao, C. Rouse, Y. Chen, J. Dowling, Y. Wolinsky, C. Kruchko and J. Barnholtz-Sloan (2014). "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011." *Neuro Oncol* 16 Suppl 4: iv1-iv63.

Parsons, D. W., S. Jones, X. Zhang, J. C. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, I. M. Siu, G. L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B. A. Rasheed, S. Keir, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, D. A. Busam, H. Tekleab, L. A. Diaz, Jr., J. Hartigan, D. R. Smith, R. L. Strausberg, S. K. Marie, S. M. Shinjo, H. Yan, G. J. Riggins, D. D. Bigner, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V. E. Velculescu and K. W. Kinzler (2008). "An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme." *Science* 321(5897): 1807-1812.

Passegue, E., C. H. Jamieson, L. E. Ailles and I. L. Weissman (2003). "Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics?" *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 Suppl 1: 11842-11849.

Paulsson, A. K., K. P. McMullen, A. M. Peiffer, W. H. Hinson, W. T. Kearns, A. J. Johnson, G. J. Lesser, T. L. Ellis, S. B. Tatter, W. Debinski, E. G. Shaw and M. D. Chan (2014). "Limited margins using modern radiotherapy techniques does not increase marginal failure rate of glioblastoma." *Am J Clin Oncol* 37(2): 177-181.

Petrecca, K., M. C. Guiot, V. Panet-Raymond and L. Souhami (2013). "Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma." *J Neurooncol* 111(1): 19-23.

Pichlmeier, U., A. Bink, G. Schackert, W. Stummer and A. L. A. G. S. Group (2008). "Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients." *Neuro Oncol* 10(6): 1025-1034.

Pope, W. B., J. Sayre, A. Perlina, J. P. Villablanca, P. S. Mischel and T. F. Cloughesy (2005). "MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas." *AJNR Am J Neuroradiol* 26(10): 2466-2474.

Quick, J., F. Gessler, S. Dutzmann, E. Hattingen, P. N. Harter, L. M. Weise, K. Franz, V. Seifert and C. Senft (2014). "Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma." *J Neurooncol* 117(2): 365-372.

Rapp, M. (2014). "Diagnostics and Therapy of Malignant Brain Tumors -

Progress or Stagnancy? Med. Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf (2014)."

Rapp, M., O. M. Grauer, M. Kamp, N. Sevens, N. Zotz, M. Sabel and R. V. Sorg (2018). "A randomized controlled phase II trial of vaccination with lysate-loaded, mature dendritic cells integrated into standard radiochemotherapy of newly diagnosed glioblastoma (GlioVax): study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 19(1): 293.

Rapp, M., M. Kamp, H. J. Steiger and M. Sabel (2014). "Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: a technical note." *World Neurosurg* 82(1-2): e277-279.

Rapp, M., Z. Ozcan, H. J. Steiger, P. Wernet, M. C. Sabel and R. V. Sorg (2006). "Cellular immunity of patients with malignant glioma: prerequisites for dendritic cell vaccination immunotherapy." *J Neurosurg* 105(1): 41-50.

Riemenschneider, M. J., M. E. Hegi and G. Reifenberger (2010). "MGMT promoter methylation in malignant gliomas." *Target Oncol* 5(3): 161-165.

Riemenschneider, M. J., D. N. Louis, M. Weller and P. Hau (2013). "Refined brain tumor diagnostics and stratified therapies: the requirement for a multidisciplinary approach." *Acta Neuropathol* 126(1): 21-37.

Ringel, F., H. Pape, M. Sabel, D. Krex, H. C. Bock, M. Misch, A. Weyerbrock, T. Westermaier, C. Senft, P. Schucht, B. Meyer and M. Simon (2015). "Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection." *Neuro Oncol*.

Rorden, C. and M. Brett (2000). "Stereotaxic display of brain lesions." *Behav Neurol* 12(4): 191-200.

Ryu, S., J. M. Buatti, A. Morris, S. N. Kalkanis, T. C. Ryken and J. J. Olson (2014). "The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." *J Neurooncol* 118(3): 489-499.

Sanai, N., Z. Mirzadeh and M. S. Berger (2008). "Functional outcome after language mapping for glioma resection." *N Engl J Med* 358(1): 18-27.

Sanai, N., M. Y. Polley, M. W. McDermott, A. T. Parsa and M. S. Berger (2011). "An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas." *J Neurosurg* 115(1): 3-8.

Sanai, N., A. D. Tramontin, A. Quinones-Hinojosa, N. M. Barbaro, N. Gupta, S. Kunwar, M. T. Lawton, M. W. McDermott, A. T. Parsa, J. Manuel-Garcia Verdugo, M. S. Berger and A. Alvarez-Buylla (2004). "Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration." *Nature* 427(6976): 740-744.

Sawaya, R., M. Hammoud, D. Schoppa, K. R. Hess, S. Z. Wu, W. M. Shi and D. M. Wildrick (1998). "Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors." *Neurosurgery* 42(5): 1044-1055; discussion 1055-1046.

- Shah, G. D., S. Kesari, R. Xu, T. T. Batchelor, A. M. O'Neill, F. H. Hochberg, B. Levy, J. Bradshaw and P. Y. Wen (2006). "Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas." *Neuro-Oncology* 8(1): 38-46.
- Shields, L. B., R. Kadner, T. W. Vitaz and A. C. Spalding (2013). "Concurrent bevacizumab and temozolomide alter the patterns of failure in radiation treatment of glioblastoma multiforme." *Radiat Oncol* 8: 101.
- Singh, S. K., I. D. Clarke, M. Terasaki, V. E. Bonn, C. Hawkins, J. Squire and P. B. Dirks (2003). "Identification of a cancer stem cell in human brain tumors." *Cancer Res* 63(18): 5821-5828.
- Singh, S. K., C. Hawkins, I. D. Clarke, J. A. Squire, J. Bayani, T. Hide, R. M. Henkelman, M. D. Cusimano and P. B. Dirks (2004). "Identification of human brain tumour initiating cells." *Nature* 432(7015): 396-401.
- Sorensen, A. G., T. T. Batchelor, P. Y. Wen, W. T. Zhang and R. K. Jain (2008). "Response criteria for glioma." *Nat Clin Pract Oncol* 5(11): 634-644.
- Stummer, W., A. Novotny, H. Stepp, C. Goetz, K. Bise and H. J. Reulen (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.
- Stummer, W., U. Pichlmeier, T. Meinel, O. D. Wiestler, F. Zanella and H. J. Reulen (2006). "Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial." *Lancet Oncol* 7(5): 392-401.
- Stummer, W., H. J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J. C. Tonn, V. Rohde, F. Oppel, B. Turowski, C. Woiciechowsky, K. Franz, T. Pietsch and A. L.-G. S. Group (2008). "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." *Neurosurgery* 62(3): 564-576; discussion 564-576.
- Stummer, W., S. Stocker, A. Novotny, A. Heimann, O. Sauer, O. Kempfski, N. Plesnila, J. Wietzorrek and H. J. Reulen (1998). "In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid." *J Photochem Photobiol B* 45(2-3): 160-169.
- Stupp, R., M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi, C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross and R. O. Mirimanoff (2009). "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial." *Lancet Oncol* 10(5): 459-466.
- Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, R. European Organisation for, T. Treatment of Cancer Brain, G. Radiotherapy and G. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." *N Engl J Med* 352(10): 987-996.
- Stupp, R., S. Taillibert, A. Kanner, W. Read, D. Steinberg, B. Lhermitte, S. Toms, A. Idbaih, M. S. Ahluwalia, K. Fink, F. Di Meo, F. Lieberman, J. J. Zhu, G. Stragiotto, D. Tran, S. Brem, A. Hottinger, E. D. Kirson, G. Lavy-Shahaf, U. Weinberg, C. Y. Kim, S. H. Paek, G. Nicholas, J. Bruna, H. Hirte, M. Weller, Y. Palti, M. E. Hegi and Z. Ram (2017). "Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs

Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial." *Jama* 318(23): 2306-2316.

Stupp, R., S. Taillibert, A. A. Kanner, S. Kesari, D. M. Steinberg, S. A. Toms, L. P. Taylor, F. Lieberman, A. Silvani, K. L. Fink, G. H. Barnett, J. J. Zhu, J. W. Henson, H. H. Engelhard, T. C. Chen, D. D. Tran, J. Sroubek, N. D. Tran, A. F. Hottinger, J. Landolfi, R. Desai, M. Caroli, Y. Kew, J. Honnorat, A. Idbaih, E. D. Kirson, U. Weinberg, Y. Palti, M. E. Hegi and Z. Ram (2015). "Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial." *Jama* 314(23): 2535-2543.

Szelenyi, A., L. Bello, H. Duffau, E. Fava, G. C. Feigl, M. Galanda, G. Neuloh, F. Signorelli and F. Sala (2010). "Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice." *Neurosurg Focus* 28(2): E7.

Taal, W., H. M. Oosterkamp, A. M. Walenkamp, H. J. Dubbink, L. V. Beerepoot, M. C. Hanse, J. Buter, A. H. Honkoop, D. Boerman, F. Y. de Vos, W. N. Dinjens, R. H. Enting, M. J. Taphoorn, F. W. van den Berkmortel, R. L. Jansen, D. Brandsma, J. E. Bromberg, I. van Heuvel, R. M. Vernhout, B. van der Holt and M. J. van den Bent (2014). "Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." *Lancet Oncol* 15(9): 943-953.

Tamura, M., C. Ohye and Y. Nakazato (1993). "Pathological anatomy of autopsy brain with malignant glioma." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33(2): 77-80.

Tejada, S., G. Aldave, M. Marigil, J. Gallego Perez-Larraya, P. D. Dominguez and R. Diez-Valle (2014). "Factors associated with a higher rate of distant failure after primary treatment for glioblastoma." *J Neurooncol* 116(1): 169-175.

Thomas J. Vogl, W. R., Ernst J. Rummeny (2011). "Diagnostische und interventionelle Radiologie." Springer Verlag Berlin Heidelberg.

UniversityHospitalTuebingen. (2015, 13.06.2018). "Impact of iMRI on the Extent of Resection in Patients With Newly Diagnosed Glioblastomas." Retrieved 15.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02379572>.

van Nifterik, K. A., P. H. Elkhuisen, R. J. van Andel, L. J. Stalpers, S. Leenstra, M. V. Lafleur, W. P. Vandertop, B. J. Slotman, T. J. Hulsebos and P. Sminia (2006). "Genetic profiling of a distant second glioblastoma multiforme after radiotherapy: Recurrence or second primary tumor?" *J Neurosurg* 105(5): 739-744.

VaximmGmbH. (2016, 19.08.2018). "VXM01 Phase I Pilot Study in Patients With Operable Recurrence of a Glioblastoma." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02718443>.

VaximmGmbH. (2018, 19.07.2019). "VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma." Retrieved 16.11.2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03750071>.

Weber, W. A., H. J. Wester, A. L. Grosu, M. Herz, B. Dzewas, H. J. Feldmann, M. Molls, G. Stocklin and M. Schwaiger (2000). "O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study." *Eur J Nucl Med* 27(5): 542-549.

Weller, M., T. Cloughesy, J. R. Perry and W. Wick (2013). "Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet?" *Neuro Oncol* 15(1): 4-27.

Weller, M., J. Felsberg, C. Hartmann, H. Berger, J. P. Steinbach, J. Schramm, M. Westphal, G. Schackert, M. Simon, J. C. Tonn, O. Heese, D. Krex, G. Nikkhah, T. Pietsch, O. Wiestler, G. Reifenberger, A. von Deimling and M. Loeffler (2009). "Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network." *J Clin Oncol* 27(34): 5743-5750.

Weller, M., G. Tabatabai, B. Kastner, J. Felsberg, J. P. Steinbach, A. Wick, O. Schnell, P. Hau, U. Herrlinger, M. C. Sabel, H. G. Wirsching, R. Ketter, O. Bahr, M. Platten, J. C. Tonn, U. Schlegel, C. Marosi, R. Goldbrunner, R. Stupp, K. Homicsko, J. Pichler, G. Nikkhah, J. Meixensberger, P. Vajkoczy, S. Kollias, J. Husing, G. Reifenberger and W. Wick (2015). "MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial." *Clin Cancer Res* 21(9): 2057-2064.

Weller, M., M. van den Bent, J. C. Tonn, R. Stupp, M. Preusser, E. Cohen-Jonathan-Moyal, R. Henriksson, E. Le Rhun, C. Balana, O. Chinot, M. Bendszus, J. C. Reijneveld, F. Dhermain, P. French, C. Marosi, C. Watts, I. Oberg, G. Pilkington, B. G. Baumert, M. J. B. Taphoorn, M. Hegi, M. Westphal, G. Reifenberger, R. Soffietti and W. Wick (2017). "European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas." *Lancet Oncol* 18(6): e315-e329.

Wen, P. Y. and S. Kesari (2008). "Malignant gliomas in adults." *N Engl J Med* 359(5): 492-507.

Wen, P. Y., D. R. Macdonald, D. A. Reardon, T. F. Cloughesy, A. G. Sorensen, E. Galanis, J. Degroot, W. Wick, M. R. Gilbert, A. B. Lassman, C. Tsien, T. Mikkelsen, E. T. Wong, M. C. Chamberlain, R. Stupp, K. R. Lamborn, M. A. Vogelbaum, M. J. van den Bent and S. M. Chang (2010). "Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group." *J Clin Oncol* 28(11): 1963-1972.

Westphal, M., D. C. Hilt, E. Bortey, P. Delavault, R. Olivares, P. C. Warnke, I. R. Whittle, J. Jaaskelainen and Z. Ram (2003). "A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma." *Neuro Oncol* 5(2): 79-88.

Wick, A., J. Felsberg, J. P. Steinbach, U. Herrlinger, M. Platten, B. Blaschke, R. Meyermann, G. Reifenberger, M. Weller and W. Wick (2007). "Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma." *J Clin Oncol* 25(22): 3357-3361.

Wick, A., C. Pascher, W. Wick, T. Jauch, M. Weller, U. Bogdahn and P. Hau (2009). "Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas." *J Neurol* 256(5): 734-741.

Wick, W., T. Gorlia, M. Bendszus, M. Taphoorn, F. Sahm, I. Harting, A. A. Brandes, W. Taal, J. Domont, A. Idbah, M. Campone, P. M. Clement, R. Stupp, M. Fabbro, E. Le Rhun, F. Dubois, M. Weller, A. von Deimling, V. Golfinopoulos, J. C. Bromberg, M. Platten, M. Klein and M. J. van den Bent (2017). "Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma." *New England Journal of Medicine* 377(20): 1954-1963.

Wick, W., R. Stupp, A. C. Beule, J. Bromberg, A. Wick, U. Ernemann, M. Platten, C. Marosi, W. P. Mason, M. van den Bent, M. Weller, C. Rorden, H. O. Karnath, R. European Organisation for, C. Treatment of and G. the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials (2008). "A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma." *Neuro Oncol* 10(6): 1019-1024.

Wick, W., A. Wick, M. Weiler and M. Weller (2011). "Patterns of progression in malignant glioma following anti-VEGF therapy: perceptions and evidence." *Curr Neurol Neurosci Rep* 11(3): 305-312.

Wiestler, B., D. Capper, T. Holland-Letz, A. Korshunov, A. von Deimling, S. M. Pfister, M. Platten, M. Weller and W. Wick (2013). "ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis." *Acta Neuropathol* 126(3): 443-451.

Xu, W., H. Yang, Y. Liu, Y. Yang, P. Wang, S. H. Kim, S. Ito, C. Yang, P. Wang, M. T. Xiao, L. X. Liu, W. Q. Jiang, J. Liu, J. Y. Zhang, B. Wang, S. Frye, Y. Zhang, Y. H. Xu, Q. Y. Lei, K. L. Guan, S. M. Zhao and Y. Xiong (2011). "Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases." *Cancer Cell* 19(1): 17-30.

Yan, H., D. W. Parsons, G. Jin, R. McLendon, B. A. Rasheed, W. Yuan, I. Kos, I. Batinic-Haberle, S. Jones, G. J. Riggins, H. Friedman, A. Friedman, D. Reardon, J. Herndon, K. W. Kinzler, V. E. Velculescu, B. Vogelstein and D. D. Bigner (2009). "IDH1 and IDH2 mutations in gliomas." *N Engl J Med* 360(8): 765-773.

Yang, Z. J., T. Ellis, S. L. Markant, T. A. Read, J. D. Kessler, M. Bourboulas, U. Schuller, R. Machold, G. Fishell, D. H. Rowitch, B. J. Wainwright and R. J. Wechsler-Reya (2008). "Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells." *Cancer Cell* 14(2): 135-145.

Yoo, H., Y. Z. Kim, B. H. Nam, S. H. Shin, H. S. Yang, J. S. Lee, J. I. Zo and S. H. Lee (2009). "Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection." *J Neurosurg* 110(4): 730-736.

Yordanova, Y. N., S. Moritz-Gasser and H. Duffau (2011). "Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article." *J Neurosurg* 115(2): 232-239.

Zhu, Y., F. Guignard, D. Zhao, L. Liu, D. K. Burns, R. P. Mason, A. Messing and L. F. Parada (2005). "Early inactivation of p53 tumor suppressor gene cooperating with NF1 loss induces malignant astrocytoma." *Cancer Cell* 8(2): 119-130.

# Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Michael Sabel und PD Dr. med. Marion Rapp für die damalige Chance einer Promotion bedanken. Ich bin sehr froh, dass ich diese nun endlich abschließen konnte. Vielen Dank für Eure Geduld, vor allem an Marion Rapp.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und Freunden für die immerwährende Unterstützung danken. Vor allem meinem liebevollen Partner Christian, der all den Stress und Unmut ertragen musste und immer mein Fels in der Brandung ist. Zudem meinem guten Freund Armin, der mit seiner Liebe zur Wissenschaft meinen Horizont im wissenschaftlichen Arbeiten sicherlich das eine oder andere Mal erweitert hat.

Ein weiterer Dank geht an meine aktuelle Weiterbilderin Dr. med. Bettina Heitmann, für einen Schubs in die richtige Richtung, ohne welchen diese Arbeit vielleicht nie zu einem Abschluss gekommen wäre.