

Aus der neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Daniel Hänggi

Retrospektive Auswertung des Alters als
Einflussfaktor für das Überleben bei Patienten mit
Glioblastomen

Dissertation

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

vorgelegt von
Kerstin Berger
2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Marcel Alexander Kamp

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Julian Caspers

Widmung

„Die Zukunft soll man nicht voraussehen wollen, sondern möglich machen.“

Antoine de Saint-Exupery

Diese Arbeit widme ich Hendrik-Jan Mijderwijk.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Berger, K. et al., *Age-stratified clinical performance and survival of patients with IDH-wildtype glioblastoma homogeneously treated by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2021. 147(1):253-262

Impact Factor: 4,5

Zusammenfassung

Bei Glioblastomen handelt es sich um aggressive Hirntumoren mit einer schlechten Prognose. Das mediane Überleben liegt bei 14 bis 16 Monaten nach Diagnosestellung. Insbesondere bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, zeigen sich noch schlechtere Prognosen. Die vorliegende Studie soll die Bedeutung des Alters innerhalb einer homogenen Patientengruppe evaluieren.

Hierzu wurden 132 Patienten mit der Erstdiagnose eines IDH-Wildtyp Glioblastoms zwischen 2013 und 2017 betrachtet. Alle Patienten erhielten eine chirurgische Resektion mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll. Es erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre). Anschließend erfolgte eine retrospektive Auswertung der beiden Gruppen anhand von klinischen und radiologischen Verlaufsparemtern, sowie das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben, inklusive der Lebensqualität.

In der älteren Gruppe waren 58 Patienten mit einem medianen Alter von 70,5 Jahren. In der jüngeren Gruppe 74 Patienten mit einem medianen Alter von 55 Jahren. Es konnte kein signifikanter Unterschied im prä- und postoperativen Performance-Status beschrieben werden. Jedoch zeigte sich in der älteren Gruppe im Anschluss an die Radiochemotherapie eine signifikante Verschlechterung des Karnofsky Performance Status. Zudem zeigte sich in der jüngeren Gruppe kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber der älteren Gruppe. Zudem ergab sich ein Überlebensvorteil bei MGMT-Promotor-Methylierung.

Zusammenfassend weisen ältere Patienten in einem guten präoperativen Allgemeinzustand ein vergleichbares Gesamtüberleben wie jüngere Patienten auf. Jedoch sollte beachtet werden, dass ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen im Rahmen der adjuvanten Therapie erleiden. In beiden Altersgruppen konnte ein Überlebensvorteil bei MGMT-Promotor-Methylierung nachgewiesen werden.

Summary

Glioblastoma are the most known aggressive brain tumors. Median overall survival is only 14 to 16 months after first diagnosis. In patients older than 65 years even worse outcomes have been described. The following study aims to evaluate the impact of age in a homogenously treated patient cohort.

132 patients with the diagnosis of an IDH-wildtype Glioblastoma between 2013 and 2017 were retrospectively analyzed. All patient received surgical resection following concomitant and maintenance chemotherapy according to the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protocol. They were dichotomized into two groups (< 65 years and ≥ 65 years). Afterwards the groups were statistically analyzed according to clinical and radiological results, as well as progression free survival and overalls survival, also including quality of life.

There were 58 patients in the elderly group (median age 70.5 years) and 74 patients in the non-elderly group (median age 55 years). There was no significant difference between both groups in pre- and postoperative performance status. Nevertheless, in the elderly group patients suffered more from loss of performance status after the radiochemotherapy in comparison to the non-elderly group. Also, the MGMT-promotor-methylation was linked to longer progression free and overall survival.

To sum up, one can say that elderly patients with a good preoperative performance status can show similar outcomes as younger patients. But one should consider that elderly patients suffer more frequently from side effects after radiochemotherapy. In both groups MGMT-promotor-methylation was associated with a longer survival.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
cIMPACT-NOW	<i>Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Official WHO</i>
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FET-PET	O-2-Fluoroethyl-L-Tyrosin Positronen-Emissions-Tomographie
GBM	Glioblastom
Gy	Gray
IDH	Isocitratdehydrogenase
KO	Körperoberfläche
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i>
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOC	<i>Non otherwise classified</i>
NOS	<i>Non otherwise specified</i>
OAS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PpIX	Protoporphyrin IX
TMZ	Temozolomid
TTF	<i>Tumor-Treating-Fields</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 EINTEILUNG VON HIRNTUMOREN	1
1.2 EINTEILUNG VON GLIOMEN	2
1.2.1 <i>Histopathologie</i>	3
1.2.2 <i>Molekulare Marker</i>	4
1.3 DAS GLIOBLASTOM.....	6
1.3.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	6
1.3.2 <i>Klinik</i>	7
1.3.3 <i>Diagnostik</i>	7
1.3.4 <i>Prognose</i>	8
1.4 THERAPIE DES GLIOBLASTOMS	10
1.4.1 <i>Operative Therapie</i>	10
1.4.2 <i>Adjuvante Therapie</i>	11
1.4.3 <i>Weitere Therapiemöglichkeiten</i>	13
1.5 ÄLTERE PATIENTEN.....	14
1.5.1 <i>Definition</i>	14
1.6.2 <i>Therapie</i>	14
1.6 ZIELE DER ARBEIT	16
1.8 ETHIKVOTUM	17
2 PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT.....	18
3 DISKUSSION	19
3.1 ERGEBNISSE	19
3.2 EINORDNUNG IN DIE BESTEHENDE LITERATUR	22
3.3 LIMITATIONEN	25
3.4 AUSBLICK	28
4 SCHLUSSFOLGERUNG	30
5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	31

1 EINLEITUNG

Maligne Gliome sind mit einer Inzidenz von 5,26 auf 100.000 Einwohner die häufigsten primär malignen Hirntumoren. Aufgrund ihrer schlechten Prognose galten und gelten sie als unheilbar. Neue Therapiemodalitäten können Lebensqualität und -quantität verbessern, die Möglichkeit einer kurativen Therapie besteht jedoch bisher nicht. Maligne Gliome treten vor allem im 60. bis 80. Lebensjahr auf (Dolecek et al., 2012) ohne dass die Gruppe der älteren Patientinnen und Patienten gesondert betrachtet wurden. Daher wird in dieser Arbeit ein besonderer Schwerpunkt auf die Altersklasse ab dem 65. Lebensjahr gelegt.

1.1 EINTEILUNG VON HIRNTUMOREN

Hirntumoren werden in primäre und sekundäre Hirntumoren unterteilt. Primäre Hirntumoren entstehen aus hirneigenem Gewebe, während sekundäre Hirntumoren aus hirnfreudem Gewebe hervorgehen.

Die größte Gruppe bilden hierbei die Metastasen als nicht hirneigene Tumoren. Metastasen treten circa zehn Mal häufiger auf als primär maligne Hirntumoren. Zu Primärtumoren mit einer zerebralen Metastasierung gehören unter anderem das Bronchial- und Mamma-Karzinom, sowie das maligne Melanom (McFaline-Figueroa and Lee, 2018, Arvold et al., 2016).

Die Meningeome bilden mit 35 % der primären Tumore des zentralen Nervensystems ebenfalls eine große Gruppe. Sie entstehen aus meningothehialen Zellen der Arachnoidea und sind in den meisten Fällen benigne, langsam wachsende Tumoren mit einer guten Prognose (Ostrom et al., 2013, Louis et al., 2016).

Mit einer Häufigkeit von 2 % der primären Hirntumoren bilden die Lymphome eine verhältnismäßig kleine Gruppe innerhalb der Hirntumoren. In erster Linie treten im zentralen Nervensystem Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe auf (Hartmann and Sartor, 1997).

Eine weitere Gruppe stellen die Gliome inklusive des Glioblastoms (GBM) dar (McFaline-Figueroa and Lee, 2018). Auf diese wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen. Die Verteilung der primär malignen Hirntumoren ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

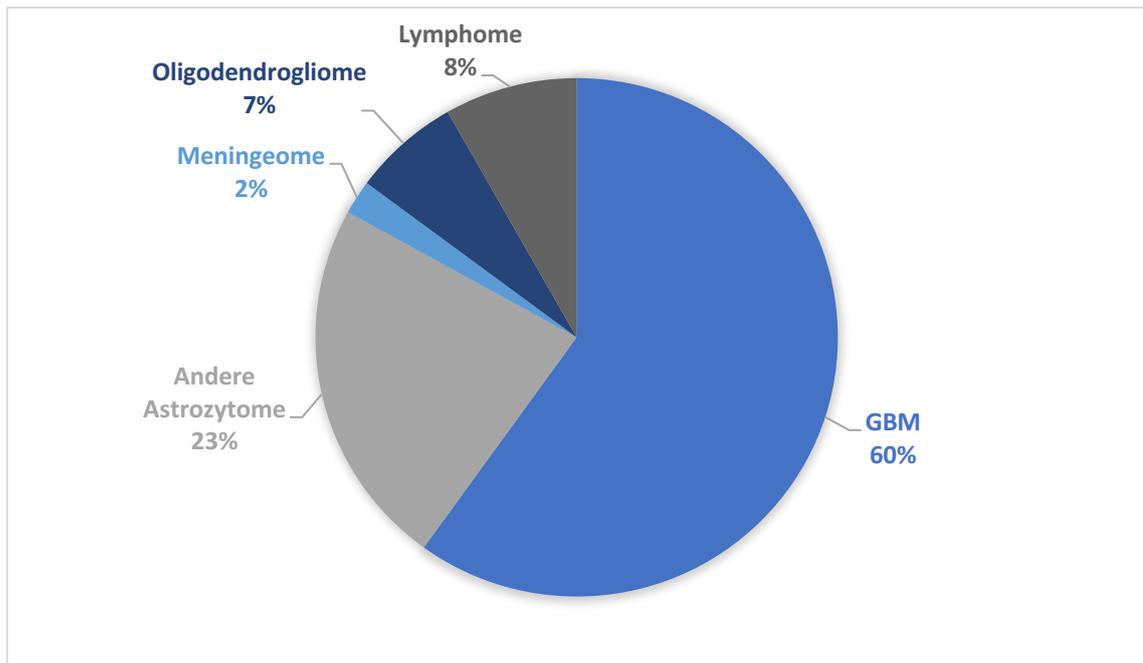


Abb. 1: Verteilung primär maligner Hirntumoren (Ostrom et al., 2013)

1.2 EINTEILUNG VON GLIOMEN

Als Gliome bezeichnet man Tumoren, die aus Gliazellen des zentralen Nervensystems hervorgehen (Archavlis et al., 2018). Die Einteilung von Gliomen erfolgt anhand der WHO-Klassifikation zur Einteilung von Hirntumoren. Bis zur WHO-Klassifikation von 2007 erfolgte die Einteilung zunächst rein anhand von histopathologischen Merkmalen (Louis et al., 2007). Seit der Neuerung 2016 und auch in der aktuellen Version von 2021, werden darüber hinaus auch molekulargenetische Faktoren berücksichtigt. Die Kombination aus histopathologischen und molekulargenetischen Parametern wird als integrierte Diagnose bezeichnet (Louis et al., 2016, Louis et al., 2021).

Im Anschluss an die WHO-Klassifikation von 2016 wurde das *Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – not officially WHO* (cIMPACT-NOW) gegründet. Dies soll als Plattform dienen, um klinische Entwicklungen und neue molekulare Marker zur Klassifikation zu sammeln. Somit kann es als Grundlage für das Design von klinischen Studien agieren, sowie auch für die fünfte Auflage der WHO-Klassifikation, welche 2021 publiziert wurde (Weller and Reifenberger, 2020). In der aktuellen Auflage von 2021 ergeben sich für die Einteilung der malignen Gliome keine Änderungen (Weller and Reifenberger, 2020).

Innerhalb der Gliome werden drei Großgruppen differenziert, welche jeweils in einzelne Untergruppen unterteilt werden. Der wohl bekannteste Tumor ist das Astrozytom mit den Untergruppen der pilozytischen, diffusen, anaplastischen und pilomyxoiden Astrozytome, sowie der subependymalen Riesenzellastrozytome und der pleomorphen Xanthoastrozytome. Eine weitere Tumorentität stellt das Oligodendrogliom dar. Hier werden die Untergruppen des diffusen und des anaplastischen Oligodendroglioms unterschieden. Darüber hinaus gibt es noch die glioneuronalen Tumoren und Ependymome (Archavlis et al., 2018).

1.2.1 HISTOPATHOLOGIE

Die diffusen Gliome repräsentieren die häufigsten adulten primären Hirntumoren. Auf Grundlage histopathologischer Merkmale werden diese in Astrozytome und Oligodendrogliome unterteilt. Innerhalb der Astrozytome können dann basierend auf Mitoseaktivität, Gefäßproliferation und nekrotischen Arealen die Tumorgrade I bis IV zugeteilt werden (Wesseling and Capper, 2018). Bei den Oligodendrogliomen werden nur die WHO-Grade II und III differenziert (Louis et al., 2016).

Die Differenzierung zwischen den beiden Tumorentitäten orientiert sich zum einen an der Morphologie. In der Vergangenheit stellte sich diese Unterscheidung aber aufgrund von verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten als sehr subjektiv dar. Zudem zeigte sich, dass sich Glioblastome astrozytären Ursprungs von jenen oligodendroglialen Ursprungs unterscheiden. Sowohl in Hinblick auf die Histopathologie als auch bezüglich der Prognose. Daher wurde in der neuen WHO-Klassifikation unter anderen die 1p19q-Kodeletion als Diagnosekriterium eingeführt. Anhand dieser können Astrozytome klar von Oligodendrogliomen abgegrenzt werden (s. Kapitel 1.2.2). Hierdurch soll eine Homogenität innerhalb einer definierten Entität, sowie eine objektivere Diagnosestellung gewährleistet werden. Die Mischentität des Oligoastrozytoms entfällt somit nach der neuen WHO-Klassifikation, bis auf in seltenen Ausnahmefällen (Louis et al., 2016, Rousseau et al., 2008).

Die WHO-Grade III und IV werden im klinischen Alltag auch als maligne Gliome bezeichnet und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (Archavlis et al., 2018). Hierbei entspricht der WHO-Grad IV dem sogenannten GBM (Louis et al., 2016).

1.2.2 MOLEKULARE MARKER

In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Prognose von Patienten mit Gliomen, nicht nur von dem histologischen Grad eines Tumors, sondern viel mehr noch von seinem genetischen und epigenetischen Profil abhängt. Daher haben sich in den letzten Jahren vermehrt molekulare Biomarker in der Neuropathologie etabliert (Hegi et al., 2008, Weller and Reifenberger, 2020, Brat et al., 2018).

Nach der WHO-Klassifikation von 2016 sind zur Differenzierung der Astrozytome und Oligodendrogliome zwei molekulargenetische Marker, die sogenannte Isocitratdehydrogenase (IDH)-Mutation und die sogenannte 1p19q-Deletion, entscheidend.

Zunächst werden Astrozytome und Oligodendrogliome in die Gruppen „IDH-Wildtyp“ und „IDH-mutiert“ unterteilt. Hierbei wird das Tumorgewebe auf eine *missense* Mutation auf dem Codon 132 und 172 untersucht. IDH-mutierte Tumoren sind mit einer besseren Prognose assoziiert (Weller et al., 2017). Die meisten Astrozytome der WHO-Grade II und III werden als IDH-mutiert eingestuft. Auch bei der Diagnose eines GBM wird auf eine IDH-Mutation getestet (Louis et al., 2016).

Darüber hinaus liegt bei Oligodendrogliomen zusätzlich eine 1p19q-Deletion vor. Die 1p19q-Deletion wird häufig auch als *loss of heterozygosity* (LOH) bezeichnet (Archavlis et al., 2018). Bei der 1p19q-Deletion handelt es sich am ehesten um eine unbalancierte Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 19. Die 1p19q-Deletion wird mit einer besseren Prognose, sowie einem besseren Ansprechen auf adjuvante Chemotherapien assoziiert (Rousseau et al., 2008, Weller et al., 2017).

Kann aufgrund von fehlenden technischen Möglichkeiten, keine molekulargenetische Testung erfolgen oder sind die Ergebnisse nicht konklusiv wird der Diagnose der Zusatz NOS (*not otherwise specified*) beziehungsweise NOC (*not otherwise classified*) angehängt (Louis et al., 2016, Weller et al., 2017). In Abbildung 2 werden die molekularen Marker und die dazugehörigen Diagnosen schematisch dargestellt.

Der O⁶-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT)-Status ist nicht fest in der WHO-Klassifikation von 2016 verankert. Er hat jedoch wichtige Auswirkungen auf die Therapieentscheidung, sowie die Prognose. Somit kann zwischen methylierten gegenüber nicht-methylierten MGMT-Promotoren unterschieden werden (Rahman et al., 2018,

Weller et al., 2017, Weller et al., 2015). Bei MGMT handelt es sich um ein zelluläres DNA-Reparaturprotein, welches die zytotoxischen Effekte einer alkylierenden Chemotherapie, z.B. mit Temozolomid (TMZ), revidieren kann (Hegi et al., 2008). Der MGMT-Status ist also entscheidend für die Wirksamkeit einer alkylierenden Chemotherapie und die Prognose des Patienten (Weller et al., 2015).

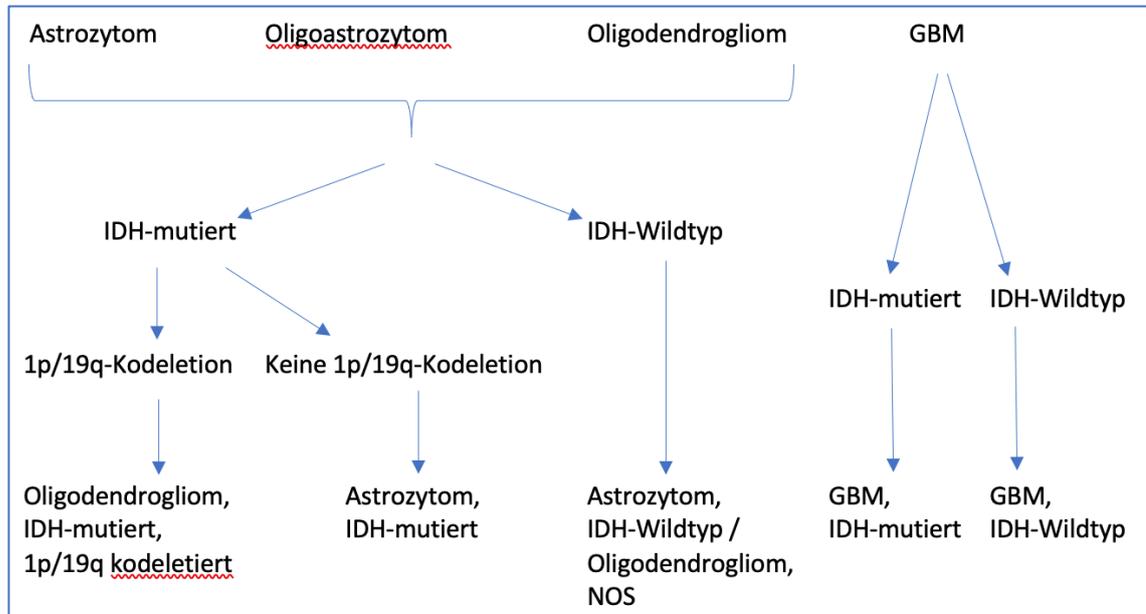


Abb. 2: Einteilung von malignen Gliomen (Louis et al., 2016)

1.3 DAS GLIOBLASTOM

Das GBM ist der häufigste und aggressivste primäre Hirntumor (Ostrom et al., 2013). Ohne Therapie beträgt das mediane Überleben nur drei Monate (Tamimi and Juweid, 2017). Durch eine kombinierte operative und adjuvante Therapie kann das Gesamtüberleben auf bis zu 48 Monate verlängert werden (Herrlinger et al., 2019, Stupp et al., 2015). Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und erreicht ihren Höhepunkt bei 75 bis 84 Jahren (Ostrom et al., 2013). Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 65 Jahre und älter (im Folgenden als ältere Patienten bezeichnet) (Brodgelt et al., 2015, Thakkar et al., 2014)..

1.3.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei dem Glioblastom um den häufigsten primär malignen Hirntumor. Die durchschnittliche Inzidenz liegt bei 3,2 pro 100.000 Einwohner (Thakkar et al., 2014, Ostrom et al., 2013). 61 % aller malignen Gliome treten in den Hemisphären des Großhirns auf. Darüber hinaus kommen sie auch im Hirnstamm, Kleinhirn und im Rückenmark vor (Davis, 2016).

Epidemiologisch können Glioblastome in jeder Altersklasse auftreten. Jedoch zeigt sich ein medianes Erkrankungsalter von 64 Jahren (Thakkar et al., 2014). Außerdem erkranken mehr Männer als Frauen in einem Verhältnis von 1,6:1. Zudem zeigt sich eine größere Verbreitung in der kaukasischen Bevölkerung im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen (Ellor et al., 2014).

Zu den Risikofaktoren von malignen Gliomen zählen seltene hereditäre Syndrome, wie z.B. das Li-Fraumeni-Syndrom und die Neurofibromatose Typ I (Hottinger and Khakoo, 2007). Familiäre Häufungen zeigen sich jedoch nur sehr selten. In einigen Genom-spezifischen Studien konnten mehrere Genome identifiziert werden, welche jedoch nur schwach mit den Glioblastomen korrelieren (Shete et al., 2009, Rajaraman et al., 2012). Zudem hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass ionisierende Strahlung als Risikofaktor beiträgt. Dies konnte u.a. bei Kindern, welche eine kraniale Strahlentherapie erhielten, sowie bei Personen, die Atombomben u.ä. ausgesetzt waren, gezeigt werden (Bondy et al., 2008). Aufgrund dessen wurde lange Zeit vermutet, dass auch die Strahlung von Mobiltelefonen u.ä. zu Glioblastomen oder anderen malignen Gliomen führen kann. Dies

konnte jedoch bisher nicht abschließend nachgewiesen werden (de Vocht, 2019, Corle et al., 2012, Omuro and DeAngelis, 2013).

Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass Glioblastome antiproportional gegenüber von atopischen Erkrankungen, wie z.B. allergischem Asthma und Ekzemen auftreten (Linos et al., 2007). Zudem korreliert ein höherer sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Risiko an einem GBM zu erkranken (Porter et al., 2015, Fischer et al., 2020).

1.3.2 KLINIK

Die klinischen Symptome des Glioblastoms korrelieren in der Regel mit dem betroffenen Hirnareal. Zum Beispiel treten bei Tumoren des Frontal- und Parietalhirns vor allem Wesensveränderungen, Gedächtnisstörungen und allgemeine Schwäche auf. Bei zentralen Tumoren jedoch eher motorische und sensible Defizite, sowie Wortfindungsstörungen (Alexander and Cloughesy, 2017).

Ein Großteil der Patienten wird mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, neu aufgetretenen neurologischen Defiziten oder einem erstmaligen Krampfeignis vorstellig (Omuro and DeAngelis, 2013).

1.3.3 DIAGNOSTIK

Aufgrund der breitflächigen Verfügbarkeit, sowie der kurzen Untersuchungszeit kommt in den meisten Fällen eine kranielle Computertomographie (CT) als eine der ersten bildgebenden Verfahren zur Anwendung. Trotz deutlich schlechterem Weichteilkontrast als in der Magnetresonanztomographie (MRT) lässt sich auch in der CT in der Regel eine Raumforderung mit perifokalem Ödem abgrenzen (Archavlis et al., 2018).

Als diagnostischer Goldstandard gilt jedoch die MRT. Hierbei präsentieren sich Gliome in der T1-Wichtung hypointens und in der T2-Wichtung hyperintens. Zudem zeigt sich häufig, vor allem bei höhergradigen Gliomen ein perifokales Ödem.

Aufgrund des infiltrativen Wachstums der Gliome lässt sich das Tumorgewebe häufig nicht vom umgebenden Hirngewebe abgrenzen. Daher ist eine präoperative Aussage über die Ausbreitung der Tumorgrenzen nur eingeschränkt möglich.

Nach intravenöser Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel kommt es zu einer Signalsteigerung in den T1-gewichteten Sequenzen. Dies lässt sich vor allem durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke erklären, welche durch die Neovaskularisation im

Tumorgewebe entsteht. Hierdurch können Gadolinium-haltige Moleküle im benachbarten Hirn- bzw. Tumorgewebe akkumulieren. Beim GBM zeigt sich typischerweise eine ringförmige Kontrastmittel-Anreicherung. Dieses Bild entsteht durch eine zentrale hyperdense Nekrose, sowie Kontrastmittel-Anreicherung im soliden Tumorgewebe (Archavlis et al., 2018).

Hierbei sollte bedacht werden, dass ungefähr ein Drittel der anaplastischen Astrozytome und auch Anteile der diffusen Astrozytome kein Kontrastmittel anreichern (Scott et al., 2002). Im Gegensatz dazu reichern einige niedriggradige Hirntumoren, u.a. die Oligodendrogliome ebenfalls vermehrt Kontrastmittel an (White et al., 2005).

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer O-2-Fluoroethyl-L-Tyrosin Positronen-Emissions-Tomographie (FET-PET). Hierbei handelt es sich um eine PET auf Grundlage einer radiopharmazeutischen Aminosäure, welche durch eine hohe Stabilität, schnelle Pharmakokinetik und in der Regel Nichtanreicherung im tumorfreien Gewebe charakterisiert ist (Wester et al., 1999, Muoio et al., 2018).

Die definitive Diagnosesicherung kann allerdings erst durch die Neuropathologie erfolgen. Zur Materialgewinnung kann zum einen eine Biopsie des tumorverdächtigen Gewebes entnommen werden. Dies ist vor allem bei älteren Patienten mit hohem perioperativem Risiko oder bei schwer zugänglichen Tumoren der Fall. In der Regel erfolgt jedoch eine operative Resektion des tumorverdächtigen Gewebes (Arvold and Reardon, 2014). Mithilfe eines Schnellschnittes (*frozen section*) kann die Diagnose an einigen Zentren bereits intraoperativ gesichert werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass die Übereinstimmung zwischen intraoperativer Schnellschnitt-Diagnose und endgültiger Diagnose nur bei 85-90 % liegt. Daher ist eine postoperative endgültige Diagnose unabdingbar (Al-Ajmi et al., 2016).

1.3.4 PROGNOSE

Die Prognose des Glioblastoms ist sehr schlecht. Weniger als 5 % der Patienten überleben länger als fünf Jahre nach der Diagnosestellung (Ostrom et al., 2013). Da heutzutage ein Großteil der GBM-Patienten einer multimodalen Therapie unterzogen werden, gestaltet es sich schwierig therapienative Verlaufsdaten zu generieren (Archavlis et al., 2018). Durch eine kombinierte operative und adjuvante Therapie kann das Gesamtüberleben auf

bis zu 20,9 Monate verlängert werden (Stupp et al., 2017). Eine Übersicht der prognostischen Faktoren ist in Tabelle 1 aufgelistet.

Prognostische Faktoren	Erläuterungen
Alter	Jüngeres Alter ist mit einer besseren Prognose assoziiert.
Geschlecht	Weibliches Geschlecht ist mit einer besseren Prognose assoziiert.
Allgemeinzustand	Ein guter präoperative Allgemeinzustand ist mit einer besseren Prognose assoziiert.
Resektionsgrad	Ein Resektionsgrad von > 70 % ist mit einer besseren Prognose assoziiert.
MGMT-Status	Eine MGMT-Promotor-Methylierung ist mit einer besseren Prognose assoziiert.
Präoperative Magnetresonanztomographie	Ein großes Tumolvolumen, sowie Infiltration in eloquente Hirnareale sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Tabelle 1: **Prognostische Faktoren des Glioblastoms** (Delgado-Lopez and Corrales-Garcia, 2016)

1.4 THERAPIE DES GLIOBLASTOMS

Die Therapie eines Glioblastoms beruft sich in der Regel auf multimodalen Therapiekonzepten. Hierbei erfolgt zunächst eine radikale Resektion des Tumorgewebes. Anschließend erfolgt eine kombinierte Radiochemotherapie, gefolgt von einer intermittierenden Chemotherapie (Ford et al., 2012).

1.4.1 OPERATIVE THERAPIE

Die chirurgische Therapie verfolgt das Ziel zu einer Minderung des raumfordernden Effekts und somit der neurologischen Defizite zu führen. Es wird vielseitig diskutiert, inwieweit eine möglichst vollständige Zytoreduktion - gemessen an der prä- und postoperativen Kontrastmittelaufnahme im MRT - erfolgen sollte. In einem Review von Stummer et al. zeigt sich, dass die chirurgische Resektion das Gesamtüberleben steigert, sowie die Effektivität adjuvanter Therapien verbessern kann (Karsy et al., 2018, Stummer and Kamp, 2009, Kamp et al., 2019).

Intraoperativ gibt es verschiedene Hilfsmittel, um eine möglichst vollständige Tumorsektion zu erreichen und gleichzeitig die neurologische Integrität zu erhalten (Weller et al., 2017): Zum einen können die Patienten präoperativ 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) oral einnehmen. 5-ALA produziert in den Mitochondrien von malignen Gliomen Protoporphyrin IX (PpIX). PpIX führt intraoperativ zu einer Fluoreszenz-Anreicherung (Stummer et al., 2000). In mehreren Studien zeigte sich, dass durch den Einsatz von 5-ALA eine bessere Tumorsektion und somit eine bessere Prognose erreicht werden kann (Stummer et al., 2006, Aldave et al., 2013).

Außerdem besteht die Möglichkeit einer intraoperativen Neuronavigation. Hierfür werden präoperative Bilder einer MRT intraoperativ mit dem Patienten referenziert. Dies ermöglicht eine genauere Tumorlokalisierung. Jedoch kann es intraoperativ zu einer Verschiebung der Gehirnmasse kommen. Dies geschieht u.a. aufgrund von Verlust von Liquor, Eröffnung der Dura und der Resektion des Tumors. Daher gibt es darüber hinaus die Möglichkeit einer intraoperativen MRT. Hierbei kann die Neuronavigation in Abhängigkeit der Verschiebung der Gehirnmasse und dem Ausmaß der Resektion intraoperativ erneut angepasst werden (Bander et al., 2018). In einer randomisiert kontrollierten Studie von Senft et al. 2011 zeigte sich, dass durch Einsatz der intraoperativen MRT mehr vollständige Tumorsektionen erreicht werden konnten, jedoch ohne einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Senft et al., 2011).

Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit des intraoperativen Ultraschalls. Hierbei können in Echtzeit die Lokalisation des Tumors, seine Beschaffenheit, die Verbindung zu Gefäßen, sowie die verbliebenen Tumoranteile identifiziert werden (Reinertsen et al., 2014). In einer Metaanalyse zeigte sich der Anteil an Totalresektionen mit Hilfe des intraoperativen Ultraschalls vergleichbar mit Techniken wie der 5-ALA und der intraoperativen Magnetresonanztomographie (Mahboob et al., 2016).

Eine weitere intraoperative Ergänzung besteht in dem sogenannten *Brainmapping*. Hierbei geht es vor allem darum physiologisches und eloquentes Hirngewebe zu erhalten und somit die postoperativen neurologischen Defizite zu minimieren (Bander et al., 2018). Hierzu erfolgt ein intraoperatives Monitoring eloquenter Areale, z.B. des Motorcortex oder der Sprachregion. Ergänzend können die Patienten in einer Wachoperation direkt bestimmte Fertigkeiten, wie z.B. die Sprache, testen. Dadurch können postoperativ neu aufgetretene neurologische Defizite deutlich reduziert werden (3,4 vs. 8,2 %) (De Witt Hamer et al., 2012, Gerritsen et al., 2019).

Der Resektionsgrad wird standardmäßig durch eine postoperative MRT festgelegt. Hierbei sprechen Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen in der T1-Wichtung für verbliebenes Tumorgewebe. Eine vollständige Entfernung des biologischen Tumorgewebes ist aufgrund des infiltrativen Wachstums meist nicht möglich. Trotz der vielseitigen oben beschriebenen intraoperativen Möglichkeiten, kann nur in 79 % der Fälle eine Totalresektion erfolgen (Gerritsen et al., 2019, Senft et al., 2011).

In einigen Fällen wird von einer Resektion des Tumorgewebes jedoch abgesehen. Dies geschieht u.a. auf Wunsch des Patienten, bei eloquenter bzw. inoperabler Tumorlage und bei älteren Patienten mit diversen Komorbiditäten. Um hier die Sicherstellung einer endgültigen Diagnose gewährleisten zu können, kann eine Biopsie des Tumorgewebes erfolgen (Kita et al., 2009, Laws et al., 2003, Stummer and Kamp, 2009).

1.4.2 ADJUVANTE THERAPIE

Im Anschluss an die operative Therapie erfolgt in der Regel eine adjuvante Therapie. Ziel der adjuvanten Therapie ist es das verbliebene Tumorgewebe zu kontrollieren bzw. weiter zu reduzieren (Weller et al., 2017).

Auf Grundlage einer randomisierten Studie von Stupp et al. 2005 entspricht die standardisierte adjuvante Therapie des Glioblastoms für Patienten jünger als 65 Jahre dem

EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll. Hierbei erhalten die Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie. Diese besteht aus einer fraktionierten fokalen Radiotherapie an fünf Tagen die Woche über einen Gesamtzeitraum von sechs Wochen (insgesamt 60 Gy). Begleitend zur Strahlentherapie erfolgt eine simultane Chemotherapie mit TMZ. Hierbei wird durchgehend eine tägliche Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche (KO) eingenommen. Anschließend erfolgt nach einem therapiefreien Intervall eine erneute Chemotherapie mit TMZ. Hier erhalten die Patienten in insgesamt sechs Zyklen 150-200 mg/m² KO pro Tag an fünf Tagen innerhalb eines 28-Tage-Zyklus. In Abbildung 3 wird das EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll schematisch veranschaulicht. Verglichen zur alleinigen Strahlentherapie zeigte sich im EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens, bei verhältnismäßig nebenwirkungsarmer Chemotherapie. Auch in der Subgruppenanalyse bezogen auf das Patientenalter zeigte sich im EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll eine signifikante Verbesserung gegenüber der Vergleichsgruppe. Jedoch wurden Patienten älter als 70 Jahre von der Studie ausgeschlossen (Stupp et al., 2005).

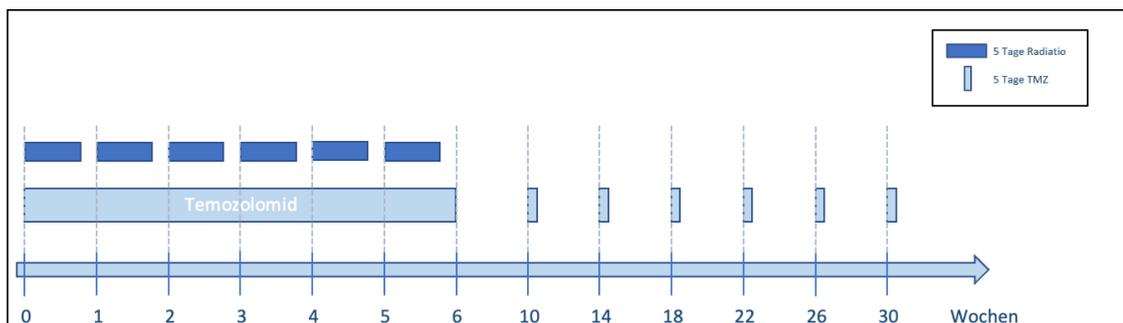


Abb. 3: Ablauf des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll (Stupp et al., 2005)

In der CeTeG-Studie von 2019 verglichen Herrlinger et al. das EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll mit einer adjuvanten Therapie bestehend aus Strahlentherapie und einer kombinierten Chemotherapie aus TMZ und Lomustin. Die applizierte Strahlentherapie ist identisch zu der oben beschriebenen. Die Chemotherapie bestand aus insgesamt sechs Zyklen a 42 Tagen. Hierbei erhielten die Patienten am ersten Tag des Zyklus 100 mg Lomustin pro m² KO, sowie am zweiten bis sechsten Tag des Zyklus 100-200 mg TMZ pro m² KO. Es wurden nur Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor eingeschlossen. Hierbei zeigte sich das mediane Überleben mit 48,1 Monaten deutlich überlegen gegenüber der Kohorte des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls (Herrlinger et al., 2019).

1.4.3 WEITERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Darüber hinaus gibt es die sogenannten *Tumor Treating Fields* (TTF). Der Wirkmechanismus ist hier noch nicht gänzlich geklärt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass mit Hilfe elektrischer Felder die Mitose der Tumorzellen unterbrochen werden kann (Swanson et al., 2016). In einer Phase-III-Studie aus dem Jahr 2017 wurden zwei Patientenkohorten verglichen. Die eine Kohorte erhielt das EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll, die andere Patientenkohorte erhielt ergänzend eine Behandlung mit TTF für mindestens 18 Stunden pro Tag. Die Transduktoren wurden hierfür von extern auf die rasierte Kopfhaut aufgelegt. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben der TTF-Kohorte signifikant von der Stupp-Kohorte unterschied. Das mediane Gesamtüberleben konnte von 16 auf 20,9 Monate verlängert werden (Stupp et al., 2015, Stupp et al., 2017). In einer weiteren Studie verglichen Stupp et al. eine Monotherapie mit TTF gegenüber eine Monotherapie mit TMZ. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben in beiden Kohorten nicht signifikant unterschied. Jedoch zeigte sich in der TTF-Kohorte eine Verbesserung der Lebensqualität, sowie weniger Nebenwirkungen (Stupp et al., 2012).

Aufgrund der teilweise rasch progressiven neurologischen und psychiatrischen Symptome bis hin zu Wesensveränderungen und Verlust der Autonomie, kommt der psychologischen Begleitung der Patienten eine besondere Bedeutung zu (Golla et al., 2020). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige palliativmedizinische Anbindung zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Zudem kann die Häufigkeit psychiatrischer Beschwerden, wie z.B. Depressionen ebenfalls reduziert werden (Kim et al., 2020).

Bei dem GBM handelt es sich um einen Tumor mit ausgeprägter Gefäßversorgung. Antagonisten des *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) stellen daher eine weitere Therapieoption dar (Reijneveld et al., 2000). Aktuell gibt es in Deutschland jedoch keine Leitlinien-gerechte Indikation hierzu (Wilson et al., 2014, Vredenburgh et al., 2007, Kim et al., 2018).

1.5 ÄLTERE PATIENTEN

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben sind mehr als die Hälfte der GBM-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 65 Jahre und älter (Thakkar et al., 2014, Brodbelt et al., 2015). Zudem steigt die Inzidenz der Glioblastome mit dem Alter deutlich an. In den 1970er Jahren lag die Inzidenz bei älteren Patienten noch bei 5,1 pro 100.000 Einwohnern, in den 1990er Jahren bereits bei 10,6 pro 100.000 Einwohnern (Chakrabarti et al., 2005). Zudem zeigt sich das mediane Überleben im Vergleich zu jüngeren Patienten mit vier bis fünf Monaten deutlich verringert (Iwamoto et al., 2008, Barnholtz-Sloan et al., 2007).

Erklärungsansätze für das verkürzte Gesamtüberleben betreffen u.a. Komorbiditäten, weniger aggressive Therapien, sowie schlechteres Ansprechen auf adjuvante Therapien aufgrund veränderter molekularer Eigenschaften des Tumorgewebes (Arvold and Reardon, 2014).

1.5.1 DEFINITION

Die Definition älterer Patienten variiert in der Literatur. Gängige Altersgrenzen sind hier 60, 65 und 70 Jahre (Perry et al., 2017, Wick et al., 2012, Keime-Guibert et al., 2007, Malmström et al., 2012). Somit ist nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit innerhalb der Studien möglich. In Tabelle 2 sind gängige Studien und deren Altersgrenzen aufgelistet.

Autor	Definition älterer Patienten
Keime-Guibert et al., 2007	≥ 70 Jahre
Malmström et al., 2012	≥ 60 Jahre
Wick et al., 2012	≥ 70 Jahre
Perry et al., 2017	≥ 65 Jahre

Tabelle 2: **Definition älterer Patienten in vorherigen Studien** (Keime-Guibert et al., 2007, Malmström et al., 2012, Wick et al., 2012, Perry et al., 2017)

1.6.2 THERAPIE

In der NOA-08 Studie 2012 wurde Chemotherapie gegenüber Strahlentherapie bei älteren Patienten mit der Erstdiagnose eines anaplastischen Astrozytoms oder eines GBM verglichen. Zudem zählten ein Karnofsky-Performance-Status (KPS) ≥ 60, sowie eine gute Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion zu den Einschlusskriterien. Die Patienten wurden in zwei Kohorten randomisiert. Die eine Kohorte erhielt eine Radiotherapie, die andere Kohorte erhielt eine Chemotherapie mit TMZ. Das mediane Gesamtüberleben in der Radiotherapie-Kohorte lag bei 9,6 Monaten, in der

Chemotherapie-Kohorte bei 8,6 Monaten. Diese Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant. Jedoch zeigte sich, dass die Chemotherapie zu einem längeren Gesamtüberleben bei MGMT-Promotor-Methylierung führte (Wick et al., 2012, Wick et al., 2004).

In einer Studie von 2017 untersuchten Perry et al. ältere Patienten mit der Erstdiagnose eines Glioblastoms. Erneut wurden die Patienten in zwei Kohorten unterteilt. Eine Kohorte erhielt eine alleinige Radiotherapie, die andere Kohorte erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie. In dieser Studie erfolgte eine hypofraktionierte Radiotherapie mit insgesamt 40,05 Gy über drei Wochen. Die begleitende Chemotherapie in der zweiten Kohorte bestand aus 75 mg TMZ pro m² KO über insgesamt 21 Tage. Die adjuvante Chemotherapie erfolgte anhand des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls. Statistische Analysen ergaben ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten in der Radiochemotherapie-Kohorte und von 7,6 Monaten in der Radiotherapie-Kohorte. Auch das progressionsfreie Überleben der Radiochemotherapie-Kohorte übertraf mit 5,3 Monaten das der Radiotherapie Kohorte mit 3,9 Monaten. In einer Analyse von Subgruppen zeigte sich erneut ein Überlebensvorteil bei MGMT-Promotor-Methylierung in der Radiochemotherapie-Kohorte. Andererseits zeigte sich in der Radiochemotherapie-Kohorte eine verminderte Lebensqualität, sowie vermehrt Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen (Perry et al., 2017).

Da in den zuvor beschriebenen Studien häufig Patienten mit niedrigem KPS ausgeschlossen wurden, führten Pérez-Larraya et al. 2011 eine Studie durch in der nur Glioblastom-Patienten ≥ 70 Jahren mit einem KPS von < 70 eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten eine alleinige Chemotherapie entsprechend des adjuvanten Schenkels des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls. 33 % der Patienten konnten ihren KPS um mindestens zehn Punkte verbessern, 26 % konnten sich wieder selbstständig versorgen (KPS ≥ 70). Somit stellt TMZ auch eine Option bei niedrigem KPS dar (Gallego Perez-Larraya et al., 2011).

Ältere Patienten leiden häufig unter einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Es kommt zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfällen, Verwirrtheit, sowie Verlust von kognitiven und motorischen Fertigkeiten. Daher spielt eine symptomatische Therapie dieser Folgeerscheinungen

eine große Rolle in der Therapie der älteren Patienten, insbesondere zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität (Omuro and DeAngelis, 2013).

1.6 ZIELE DER ARBEIT

Das EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll dient als Standard Therapie-Schema bei jüngeren GBM-Patienten. Patienten älter als 70 Jahre wurden in der Studie von Stupp et al. 2005 jedoch ausgeschlossen (Davis, 2016, Stupp et al., 2005). Auch in anderen klinischen Studien, insbesondere in Hinblick auf die adjuvante Therapie, wurden ältere Patienten häufig ausgeschlossen (Rønning et al., 2012, Farina et al., 2014, Herrlinger et al., 2019). Jedoch machen die älteren Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren, sowie steigender Inzidenz proportional zum Alter einen Großteil der GBM-Patienten aus (Brodbelt et al., 2015, Thakkar et al., 2014). Ein standardisiertes Therapie-Schema für ältere Patienten existiert, soweit bekannt, zurzeit noch nicht

Bisher gibt es einige klinische Studien, die sich explizit mit den älteren Patienten beschäftigt haben. Hierbei konnte u.a. gezeigt werden, dass auch Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand von einer adjuvanten Therapie im Sinne einer Chemotherapie mit TMZ profitieren können (Gallego Perez-Larraya et al., 2011).

In keiner der hier beschriebenen Studien, wurde jedoch das standardisierte EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll in Bezug auf ältere Patienten untersucht. Die Patienten erhielten entweder nur den intermittierenden Schenkel, ein anderes TMZ-Schema oder nur eine hypofraktionierte Strahlentherapie. Zudem wurden in der Regel die Therapieverfahren nur innerhalb der Altersklasse verglichen, es kam zu keinem direkten Vergleich zwischen älteren und jüngeren Patienten (Chinot et al., 2004, Wick et al., 2012, Perry et al., 2017).

In einigen größeren neuroonkologischen Zentren erhielten daher auch ältere Patienten mit einem guten KPS eine adjuvante Therapie nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll (Asmaa et al., 2018, Glaser et al., 2017). Somit lässt sich vermuten, dass die bisher vorliegenden Studien nicht den klinischen Alltag widerspiegeln.

Zusammenfassend ergibt sich zum einen eine steigende Inzidenz von Glioblastom-Erkrankungen innerhalb der älteren Population. Zum anderen steigt die allgemeine Lebenserwartung, sodass von einer weiteren Steigerung der Inzidenz auszugehen ist

(Chakrabarti et al., 2005, Miles, 1999). Daher gewinnt die adjuvante Therapie der älteren Patienten immer mehr an Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit ist somit eine Reevaluation des Faktors Alter auf das Überleben der Patienten, sowie der Lebensqualität. Zudem sollen weitere Faktoren identifiziert werden, welche zur Entscheidungsfindung bezüglich der adjuvanten Therapie beitragen können. Hierzu sollen ältere gegenüber jüngeren Patienten verglichen werden. Auf Grundlage klinischer Erfahrungen wird vermutet, dass sich das Überleben in quantitativer und auch qualitativer Hinsicht in den beiden Kohorten nicht signifikant unterscheidet.

1.8 ETHIKVOTUM

Ein positives Ethikvotum mit der Studiennummer 2018-156-RetroDeuA liegt vor.



Age-stratified clinical performance and survival of patients with IDH-wildtype glioblastoma homogeneously treated by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide

Kerstin Berger¹ · Bernd Turowski² · Jörg Felsberg³ · Bastian Malzkorn³ · Guido Reifenberger³ · Hans-Jakob Steiger¹ · Wilfried Budach⁴ · Jan Haussmann⁴ · Johannes Knipps¹ · Marion Rapp¹ · Daniel Hänggi¹ · Michael Sabel¹ · Hendrik-Jan Mijderwijk¹ · Marcel A. Kamp¹

Received: 9 April 2020 / Accepted: 22 July 2020 / Published online: 3 August 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Objective Isocitrate dehydrogenase (IDH)-wildtype glioblastomas are the most malignant glial tumours. Median survival is only 14–16 months after diagnosis, with patients aged ≥ 65 years reportedly showing worse outcome. This study aimed to further evaluate the prognostic role of age in a homogeneously treated patient cohort.

Methods The study includes 132 IDH-wildtype glioblastoma patients treated between 2013 and 2017 with open resection followed by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide. Patients were dichotomized into a non-elderly (< 65 years) and an elderly (≥ 65 years) group. Extent of resection and the O6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation status were determined for each tumour. Clinical and radiological follow-up data were obtained at 6 weeks after the end of radiation therapy and thereafter in 3-month intervals. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated in univariate and multivariate cox regression analyses.

Results The elderly group consisted of 58 patients (median age: 70.5 years) and the non-elderly group of 74 patients (median age: 55 years). Median pre- and postoperative operative Karnofsky Performance Scale (KPS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score and National Institutes of Stroke Scale (NIHSS) were not significantly different between the groups, but KPS and ECOG scores became significantly worse in the elderly group at 6 weeks after termination of radiation therapy. Neither PFS nor OS differed significantly between the age groups. Patients with *MGMT* promoter-methylated tumours survived longer.

Conclusion Elderly patients in good pre- and postoperative clinical conditions may show similar outcome as younger patients when treated according to standard of care. However, elderly patients may suffer more frequently from clinical deterioration following chemoradiotherapy. In both age groups, *MGMT* promoter methylation was linked to longer PFS and OS.

Keywords Age at diagnosis · Glioblastoma · *MGMT* promoter methylation · Chemoradiotherapy · Survival

Hendrik-Jan Mijderwijk and Marcel A. Kamp these authors contributed equally.

✉ Marcel A. Kamp
marcelalexander.kamp@med.uni-duesseldorf.de

¹ Department of Neurosurgery, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany

² Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Frankfurt, Germany

³ Institute for Neuropathology, Freiburg, Germany

⁴ Department of Radiation Oncology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany

Introduction

Isocitrate dehydrogenase (IDH)-wildtype glioblastomas are the most frequent and most malignant intrinsic brain tumours that lead to an average survival of only three months without treatment (Malmstrom A et al. 2012; Tamimi and Juweid 2017). The incidence of IDH-wildtype glioblastoma increases with patient age and peaks between 65 and 75 years of age (Brodgelt et al. (2015); Thakkar et al. 2014). More than half of the patients are older than 64 years at the time of diagnosis (Brodgelt et al. (2015); Thakkar et al. 2014).

Standard treatment of glioblastoma patients is, if feasible, a gross total resection of the tumour followed by fractionated tumour irradiation up to 60 Gy with concomitant systemic chemotherapy with temozolomide (TMZ) followed by six cycles of maintenance TMZ therapy (Stummer and Kamp 2009; Weller et al. 2017a). This combined chemoradiotherapy prolonged overall survival as compared to radiation therapy alone in glioblastoma patients younger than 70 years in the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-22,981/26,981/National Cancer Institute of Canada (NCIC) CE3 trial (Stupp et al. 2005, 2009). The benefit from combined chemoradiotherapy has been reported to decrease with increasing age of the patients (Stupp et al. 2005, 2009), a finding that might be related to an increased toxicity of the therapy in elderly patients who commonly suffer from comorbidities (Sijben et al. (2008); Tabatabai et al. 2013). In addition, differences in tumour biology, such as higher prevalence of IDH mutations in glioblastomas of younger as compared to older patients, might contribute to prognostic differences, in particular in studies that did not stratify according to IDH mutation status (Eckel-Passow et al. 2015; Hartmann et al. 2010; Houillier et al. 2010; Parsons et al. 2008). Two prospective phase III clinical trials have analysed the impact of either chemotherapy with TMZ or radiotherapy alone in the treatment of elderly glioblastoma patients (Hartmann et al. 2010; Perry et al. 2017). The NOA-08 trial compared TMZ chemotherapy (100 mg/m² TMZ, one week on/1 week off protocol) with radiotherapy (30 × 1.8–2.0 Gy ad 60 Gy) in glioblastoma patients with a Karnofsky Performance Score (KPS) > 50 and an age > 65 years. Extent of resection was identified as an independent prognostic factor. Adjuvant chemotherapy was not inferior to radiotherapy but its effectiveness was related to the O6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation status (Wick et al. 2012). In elderly glioblastoma patients with *MGMT* promoter-methylated glioblastoma, TMZ chemotherapy was associated with a longer event-free survival and a trend towards longer overall survival (OS) as compared to radiation therapy alone. The opposite was true for elderly glioblastoma with *MGMT* promoter-unmethylated glioblastoma (Wick et al. 2012). In the Nordic trial (Perry et al. 2017), TMZ chemotherapy alone (200 mg/m²; 5/28 day cycle), radiation therapy (30 × 2 Gy ad 60 Gy) and hypofractionated radiotherapy (10 × 3.4 Gy ad 34 Gy) were compared in newly diagnosed glioblastoma patients who were older than 60 years at diagnosis. Again, chemotherapy alone was not inferior to radiation therapy alone in terms of overall survival and the *MGMT* promoter methylation status was a valuable marker for response to TMZ chemotherapy. For patients older than 70 years, OS was prolonged in the chemotherapy and hypofractionated radiotherapy groups when compared to the standard radiotherapy group (Perry et al. 2017). The CCTG CE.6/

EORTC 26,062–22,061 phase III trial randomized newly diagnosed glioblastoma patients aged 65 years or older to hypofractionated radiotherapy (40 Gy/15 fractions) alone versus hypofractionated radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide (Perry et al. 2017). The results of this study suggested that the addition of temozolomide to short-course radiotherapy resulted in longer survival than short-course radiotherapy alone. According to the European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline of 2017 (Hegi et al. 2005), treatment of glioblastoma patients should consider molecular biomarkers like IDH mutation and *MGMT* promoter methylation. Patients diagnosed with IDH-mutant glioblastoma should be treated with surgery and radiotherapy with or without concomitant TMZ followed by TMZ regardless of age. In case of IDH-wildtype glioblastoma, patients aged ≥ 70 years should be treated with surgery and hypofractionated radiotherapy in case of an *MGMT* promoter-unmethylated tumour, while elderly patients with an *MGMT* promoter-methylated tumour should be treated by surgery and TMZ plus hypofractionated radiotherapy or surgery and TMZ alone (Weller et al. 2017b). As elderly patients more often suffer from other comorbidities and higher frailty when compared to younger patients, therapeutic decisions need to be adopted to their general health status. On the other hand, elderly patients in good general condition and without any relevant comorbidities may be suitable to standard treatment according to the EORTC 22981/NCIC CE3 protocol (Stupp et al. 2005).

The aim of the present study was to analyse survival, perioperative neurologic functioning and complication rates following multimodal initial therapy in an institutional cohort of non-elderly (< 65 years) and elderly (≥ 65 years) glioblastoma patients who otherwise were in good clinical condition and were treated uniformly with open resection followed by chemoradiotherapy according to the EORTC 26,981 NCIC CE.3 protocol (Felsberg et al. 2010; Glaser et al. 2017).

Materials and methods

Study design, inclusion and exclusion criteria

Patients fulfilling the following inclusion criteria were considered for this study and their data were retrospectively analysed: (1) Surgical treatment at the Department of Neurosurgery, Heinrich Heine University Düsseldorf, between 01/2013 and 12/2017, (2) neuropathologically confirmed diagnosis of an IDH-wildtype glioblastoma, World Health Organization (WHO) grade IV (Louis et al. 2016), (3) primary surgical resection or surgical resection within four weeks following initial biopsy, (4) preoperative Karnofsky performance scale (KPS) ≥ 70% and (5) postsurgical

therapy according to the EORTC-22981/NCIC CE3 protocol. Exclusion criteria included (1) other histopathological diagnoses than glioblastoma, IDH-wildtype (2) glioblastoma in patients with a preceding diagnosis of a WHO grade II or III glioma, (3) primary biopsy without resection within 4 weeks, (4) preoperative KPS < 70%, (5) postsurgical therapy different from the EORTC-22981/NCIC CE3 protocol (e.g., chemotherapy with TMZ and lomustine (CCNU), application of tumour-treating fields, either chemotherapy or radiation therapy alone), (6) treatment at another institution (e.g. first biopsy or surgery at another neurosurgical department).

Surgical and postoperative treatment

All patients underwent surgical resection with standard 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence-guided resection and intraoperative neuro-navigation. For tumours located in eloquent brain regions, surgery was planned with intraoperative monitoring and as awake surgery in an asleep–awake–asleep protocol (Kamp et al. 2012, 2015b). Eloquent brain regions were defined as cortical or subcortical brain areas for which intraoperative stimulation was expected to elicit changes in neurologic condition (particularly regarding speech, movement and tactile sensation) or to elicit a response in electrophysiological recordings in corresponding areas (Kamp et al. 2015b). Extent of surgical resection was postoperatively determined by contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) within 72 h after surgery (Kamp et al. 2015a). All patients received TMZ chemoradiotherapy according to the EORTC protocol (Kocher et al. 2011) as initial treatment following resection, with at least one cycle of maintenance TMZ chemotherapy (median: six cycles, range 1–6 cycles). Radiotherapy was administered as standard fractionated therapy (30 × 2 Gy ad 60 Gy). Follow-up consisted of regular clinical and radiological re-assessment 6 weeks after end of radiotherapy and thereafter every 3 months after diagnosis.

Histopathological and molecular analyses

All tumours were neuropathologically classified as glioblastoma, IDH-wildtype, WHO grade IV according to the WHO classification of central nervous system tumors 2016 (Louis et al. 2016). Tumours from patients diagnosed before 2016 were neuropathologically re-evaluated and reclassified according to the WHO 2016 criteria. The IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry for IDH1-R132H as reported (Felsberg et al. 2010; Hartmann et al. 2010). Tumours of patients younger than 55 years of age were additionally investigated for less common mutations at codon 132 of *IDH1* and codon 172 of *IDH2* by Sanger sequencing or pyrosequencing as reported (Felsberg et al.

2010). The *MGMT* promoter methylation status was determined by methylation-specific PCR and pyrosequencing of sodium bisulfite-treated DNA as reported (Felsberg et al. 2009, 2011).

Study variables and neuroimaging

Preoperative Karnofsky Performance Scale (KPS), Eastern Co-operative Oncology Group Score (ECOG) and the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) were determined at initial admission and postoperative KPS at discharge from the Department of Neurosurgery (Karnofsky et al. 1949) (Goldstein et al. 1989; Verger et al. 1992). In addition, KPS was assessed at follow-up visits at the department's outpatient's office.

All MRI images were obtained by contrast-enhanced 1.5 T MRI (Avanto; Siemens, Erlangen, Germany). For detection of residual tumour tissue after surgery or for diagnosis of disease progression/tumour recurrence, non-contrast-enhanced and contrast-enhanced T1- and T2-weighted, diffusion and fluid attenuated inversion recovery sequences were evaluated. Evaluations of the MR images were performed by an attending neurosurgeon and a neuroradiologist. The extent of surgical resection was assessed by MRI within 72 h after surgery. A complete surgical resection (CR) was defined as a complete resection of the contrast-enhancing tumour tissue and was distinguished from subtotal resection (SR), in which residual contrast-enhancing tumour tissue was present in postoperative MRI. A progression/tumour recurrence was diagnosed when Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria were fulfilled (Kamp et al. 2015a). In 81 patients (61%), additional investigations by FET-PET were performed to confirm evidence of tumour recurrence (Kamp et al. 2015b). Moreover, 77 patients were re-operated for recurrent disease and neuropathological analysis confirmed presence of recurrent tumour in 70 of these patients. 47 patients received an additional adjuvant therapy after diagnosis of tumour recurrence. Adjuvant therapy was only radiation therapy in ten patients, only chemotherapy in 21 (5/23 TMZ chemotherapy in 12 patients, weekly TMZ in seven patients, procarbazine / CCNU in two patients, only bevacizumab in one patient). One patient got only Tumour Treating Fields and 14 patients a combination of radiation and TMZ chemotherapy.

Outcome variables

Progression-free survival was defined as the time span between initial surgery and diagnosis of tumour progression on MRI. Overall survival was defined as the time span between initial surgery and tumour-related death. Patients with unknown date of death were censored at the time of last follow-up.

Data management

Demographic data including information on age at diagnosis and gender, KPS pre- and post-surgery as well as at 6-week follow-up following radiation, extent of resection, PFS and OS were collected retrospectively from patients' charts. The follow-up ended on January 29, 2019 and all patients who were still alive were censored at the date of last follow-up. Continuous variables are presented as mean \pm standard error of mean, ordinal values were presented as median values and minimum–maximum ranges.

All patients that fulfilled the inclusion criteria were divided into two groups, those < 65 years and those \geq 65 years of age. The two groups were statistically compared.

Statistical analysis

For continuous data, median and interquartile range are presented. For categorical data, frequencies and percentages are presented. Kaplan–Meier survival analysis including log-rank test and Cox regression analyses are used for statistical significance testing. Sidak's correction was applied to adjust for multiplicity. Therefore, for statistical significance, *P* values were considered significant at a level of < 0.003. A tendency towards a correlation was defined for *p* values between 0.05 and 0.003. All statistical analyses were performed with SPSS software (Version 25.0, —IBM-, USA) and the Graph Pad Prism 5 package 3.3.2 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA).

Results

Patient cohort

Between 2013 and 2017, 132 patients among a total of 683 glioblastoma patients (including recurrent glioblastoma) treated at our centre during this time period met the inclusion criteria for this study. The median age of the 132 patients at diagnosis was 61 (range 22–83 years). 74 patients were younger than 65 years and 58 patients were 65 years and older. In the group of the elderly patients, the median age was 70.5 years (range: 65–83 years, interquartile range, IQR: 10). Median age in the patients aged < 65 years was 55 years (range: 22–64 years, IQR: 10). In both groups, males dominated the study population: 45 (61%) in the non-elderly group and 34 (58%) in the elderly group. All patients were diagnosed with glioblastoma, IDH-wildtype, WHO grade IV according to the 2016 WHO classification of central nervous system tumours (Louis et al. 2016). *MGMT* promoter

methylation was detected in 54/132 tumours (41%), including 23/74 tumours (31%) in the group of patients aged < 65y and 31/58 tumours (53%) in the elderly patient group.

Clinical performance and adverse effects of therapy

The median preoperative KPS was 90% for both groups (IQR: 10) and was unaffected at the day of hospital discharge after initial resection. The pre- and postoperative ECOG and NIHSS were 0 and 1 without any significant differences, respectively (each median 90, IQR: 10). While the NIHSS values 6 weeks after the end of the radiation therapy were not significantly different, KPS and ECOG values were significantly worse in the group of elderly patients at this time point. More detailed information on the neurologic performance is summarized in Table 1; Fig. 1.

All patients received at least one cycle of maintenance TMZ following the concomitant chemoradiotherapy. The median number of administered TMZ cycles in the entire cohort was 6 in both elderly and non-elderly patients (interquartile range 4–6, for the elderly patients: 4–6 and 6–6 for the non-elderly patients). TMZ had been stopped prematurely in 23 elderly (39%) and 18 non-elderly patients (24.7%). Reasons for prematurely stopped chemotherapy were adverse side effects. In total, 32 patients suffered from relevant adverse effects of the adjuvant therapy (23.5%). Among these, 20 patients were \geq 65 years of age (20/58 elderly patients, 33.9%) and 12 patients were < 64 years of age (12/74 patients < 65y, 16.2%). Most commonly, patients exhibited an impairment of their general health condition as assessed by an impairment of the KPS of more than 20 points (13/58 patients \geq 65y, 24.1%; 6/74 patients; 8.1%, $X^2 = 6.5$, $p = 0.01$). Nine patients showed haematologic toxicities with severe thrombocyto- and/or leukocytopenia according to the common toxicity criteria grade three or four (five patients < 65 years, four patients \geq 65 years). Two patients suffered from grade-four hepatic toxicities (CTC criteria; one patient in each age group). The incidence of haematological and hepatic toxicities did not differ significantly between age groups.

Hazard ratios for progression-free and overall survival

A total of 56 non-elderly patients (76.7%) and 41 elderly patients (70.7%) developed tumour progression within the observation period. The median PFS was 17 months and not significantly different for both age groups (11 months vs. 19 months; $X^2 = 1.7$; $p = 0.2$). The median OS in the present cohort was 21 months as depicted in the Kaplan–Meier survival curves. OS did not significantly differ between the two age groups (20 months vs. 24 months, Log-Rank $X^2 = 0.002$; $p = 0.96$). Univariate hazard ratios for overall survival and

Table 1 Differences in neurologic performance scales and adverse effects between the non-elderly and elderly patient groups over time

	<i>n</i> (Patients < 65 years)	<i>n</i> (Patients ≥ 65 years)	<i>p</i> value**
KPS [median (IQR)]			
Preoperative	90 (90–100)	90 (80–100)	0.17
Day of dismissal	90 (90–100)	90 (82.5–97.5)	0.05
6 weeks following radiation therapy	90 (90–100)	90 (80–90)	< 0.01
After concomitant chemotherapy	90 (80–100)	80 (62.5–90)	< 0.01
ECOG (median (IQR))			
Preoperative	0 (0–0)	0 (0–1)	0.3
Day of dismissal	0 (0–0)	0 (0–0.75)	0.35
6 weeks following radiation therapy	0 (0–0)	0 (0–1)	< 0.01
NIHSS (median (IQR))			
Preoperative	1 (0–2)	1 (0–2)	0.33
Day of dismissal	0 (0–1)	1 (0–1)	0.14
6 weeks following radiation therapy	0 (0–2)	0 (0–2)	0.26
Adverse effects* (%)	12 (16.4)	20 (33.9)	0.02***

KPS Karnofsky performance score; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance; NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale; IQR interquartile range. *Adverse effects included AZV, leukopenia, leukocytopenia, and thrombocytopenia

***p* Values according to the Mann–Whitney test

****p* Value according Chi Square statistic

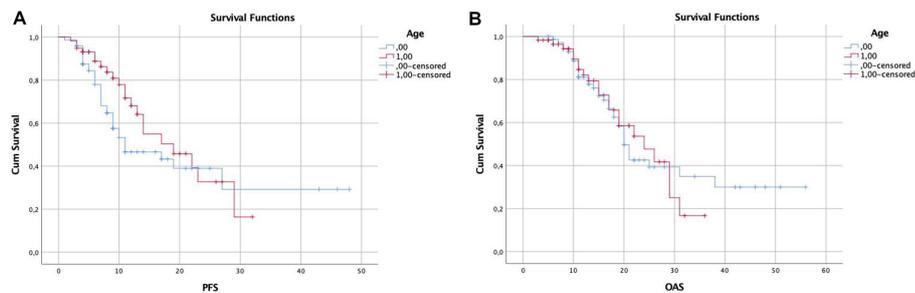


Fig. 1 a Summarizes progression-free survival (PFS) and (b) the overall survival (OS) both stratified according to age

progression-free survival are given in Table 2. In the univariate analyses, the degree of surgical resection and *MGMT* promoter methylation tended to correlate with the progression-free survival (for the degree of surgical resection: hazard ratio, HR: 1.8; 95%-CI 1.04–3.16; $p=0.04$; for the *MGMT* promoter methylation HR: 0.5; 95%-CI 0.28–0.9; $p=0.02$) and the overall survival (for the degree of surgical resection: HR: 1.3; 95%-CI 0.75–2.28; $p=0.34$; for the *MGMT* promoter methylation HR: 0.46; 95%-CI 0.26–0.83; $p=0.01$). Multivariate hazard ratios revealed a tendency towards significance for the effect of the degree of surgical resection on the progression-free survival (for the degree of surgical resection: HR: 2.1; 95%-CI 1.09–4.09; $p=0.03$). However, the *MGMT* promoter

methylation was the only analysed variable that had a significant effect on overall survival. In the present cohort, age had neither an effect on the progression-free nor on the overall survival in both statistical analyses. Univariate and multivariate hazard ratios are given in (Table 2, 3).

Discussion

The present single-centre study analysed neurological performance and survival of patients diagnosed with IDH-wildtype glioblastoma and treated by surgical resection followed by concomitant and maintenance

Table 2 Univariate hazard ratios for overall survival and progression free survival

	OAS				PFS			
	HR	95% CI		<i>p</i> value	HR	95% CI		<i>p</i> value
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Age								
Dichotomized	1.013	0.587	1.747	0.963	0.702	0.409	1.208	0.202
Continuous	1.003	0.98	1.026	0.805	0.99	0.969	1.011	0.351
Gender	1.32	0.771	2.258	0.312	1.552	0.635	3.797	0.335
KPS								
Preoperative	0.999	0.965	1.035	0.967	1.012	0.979	1.047	0.474
Postoperative	0.981	0.95	1.014	0.257	0.995	0.964	1.028	0.774
3rd Month of follow-up	0.975	0.95	1.002	0.067	0.981	0.954	1.008	0.173
GTR	1.308	0.751	2.277	0.343	1.808	1.036	3.156	0.037
MGMT	0.46	0.256	0.826	0.009	0.497	0.276	0.895	0.02

OAS overall survival; PFS progression free survival; CI confidence interval; HR hazard ratio; GTR gross total resection (0=yes, 1=no); MGMT O6-methylguanine-DNA methyltransferase (0=unmethylated, 1=methylated)

Table 3 Multivariate hazard ratios for overall survival and progression free survival

	OAS				PFS			
	HR	95% CI		<i>p</i> value	HR	95% CI		<i>p</i> value
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Age								
Dichotomized	1.023	0.979	1.068	0.319	1.013	0.975	1.052	0.511
Continuous	0.691	0.244	1.955	0.486	0.524	0.198	1.392	0.195
Gender	1.169	0.637	2.147	0.614	1.106	0.57	2.145	0.766
KPS								
Preoperative	1.001	0.955	1.05	0.957	1.034	0.98	1.092	0.224
Postoperative	0.983	0.937	1.031	0.474	0.986	0.934	1.04	0.601
3rd Month of follow-up	0.956	0.926	0.988	0.006	0.964	0.932	0.997	0.033
GTR	1.28	0.681	2.406	0.442	2.107	1.086	4.087	0.027
MGMT	0.353	0.18	0.689	0.002	0.53	0.273	1.03	0.061

OAS overall survival; PFS progression free survival; CI confidence interval; HR hazard ratio; GTR gross total resection (0=yes, 1=no); MGMT O6-methylguanine-DNA methyltransferase (0=unmethylated, 1=methylated)

chemoradiotherapy according to the Stupp protocol (Felsberg et al. 2010; Glaser et al. 2017). A particular focus was placed on the comparison of groups of patients stratified according to age at diagnosis into elderly (≥ 65 years of age) and non-elderly (< 65 years of age) patients. There are three key findings in this study: (1) Elderly patients suffer more frequently from a deterioration of their general health condition than younger patients following initial multimodal therapy according to Stupp protocol. However, hematologic and hepatic complications of TMZ chemotherapy were similar in both groups. (2) Survival of elderly patients in good clinical condition is similar to survival of non-elderly patients. (3) MGMT promoter methylation was the only analyzed variable with a significant influence on OS in the multivariate analysis (Table 4).

The optimal treatment of elderly patients with glioblastoma is still part of an on-going debate and has been addressed in both retrospective studies as well as prospective clinical trials (Glaser et al. 2017; Harrison and Groot 2018; Karsy et al. 2018; Morgan et al. 2017; Okada et al. 2017; Palmer et al. 2018; Pretanvil et al. 2017; Putz et al. 2016; Socha et al. 2016; Victor et al. 2019; Zhang et al. 2016). The EORTC-22981/26,981 / NCIC CE3 trial led to the establishment of concomitant TMZ chemoradiotherapy followed by TMZ maintenance therapy as standard of care for adult glioblastoma patients aged less than 70 years (Stupp et al. 2005,2009). The benefit of this multimodal therapy concept, however, decreased with increasing patient age (Sijben et al. 2008; Tabatabai et al. 2013). Two prospective randomized trials, therefore, analysed less-toxic therapy concepts based

Table 4 TMZ chemotherapy and adverse events

	Patients < 65 years	Patients ≥ 65 years	<i>p</i> value**
TMZ cycles (median (IQR))	6 (6–6)	6 (4–6)	0.1713
Number of patients in which TMZ had to be stopped prematurely (%)	X (x)	X (x)	
Adverse effects* (%)	12 (16.4)	20 (33.9)	
Impairment of the general health condition (%) radiation therapy	6 (8.1)	13 (24.1)	$\chi^2 = 6.5, p = 0.01$
Haematologic toxicities (%)	5 (6.8)	4 (6.8%)	n.a
Hepatic toxicities (%)	2 (2.7)	2 (3.4)	n.a

KPS, Karnofsky performance score; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance; NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

*Adverse effects included AZV, leukopenia, leukocytopenia, and thrombocytopenia

***p* Values according to the Mann–Whitney test

on either TMZ, standard radiotherapy or hypofractionated radiotherapy (Hartmann et al. 2010; Perry et al. 2017). Both studies found that the effectiveness of adjuvant chemotherapy or radiotherapy is closely linked to the *MGMT* promoter methylation status (Wick et al. 2012). Similarly, a prospective cohort study of the German Glioma Network of 233 glioblastoma patients aged ≥ 70 years revealed longer PFS (5.2 vs. 4.7 months) and OS (8.4 vs. 6.4 months) in patients with *MGMT* promoter-methylated tumours (Reifenberger et al. 2012). The NORDIC trial also reported that standard radiotherapy may be less favorable compared to chemotherapy or hypofractionated radiotherapy in patients older than 70 years (Malmstrom A, et al. 2012). In a further prospective cohort study derived from the Norwegian Cancer Registry, the median overall survival was 7.4 month in the radiotherapy alone and 13.4 month in the group treated with radiotherapy and TMZ in patients older than 70 years of age (Ronning et al. 2012). The recent CCTG CE.6/EORTC 26,062–22,061 phase III trial on glioblastoma patients aged ≥ 65 years or older similarly revealed longer survival of patients treated with hypofractionated radiotherapy and TMZ compared to hypofractionated radiotherapy alone (Perry et al. 2017).

Several neuro-oncologic centres offer elderly patients in a good general health condition adjuvant chemoradiotherapy according to the EORTC-22981/26,981/NCIC CE3 protocol (Felsberg et al. 2010; Glaser et al. 2017). Data regarding toxicity and efficacy of this approach in elderly patients with IDH-wildtype glioblastoma are still limited. The present study provides a retrospective analysis of a homogenous cohort of IDH-wildtype glioblastoma patients who were in good clinical condition at the time of diagnosis and were treated homogeneously according to the EORTC protocol. In line with the data in the original data in the EORTC-22981/26,981/NCIC CE3 trial (Stupp et al. 2005, 2009), we observed a higher frequency of deterioration of the general health status in elderly patients and

subsequently a higher complication rate following multimodal initial treatment. In contrast, the frequency of haematological and hepatic complication was comparable in elderly patients and non-elderly patients of our cohort. The extent of surgical resection and the *MGMT* promoter methylation status were found to be prognostic, as documented in previous studies (Hegi et al. 2005, 2008, 2019; Kamp et al. 2018; Reifenberger et al. 2012; Senft et al. 2011; Stummer and Kamp 2009; Stummer et al. 2006). Interestingly, in the present study, the higher complication rate of initial therapy in elderly patients had no effect on PFS and OS, which were comparable in the groups of elderly and non-elderly patients.

The present study, thus, suggests that elderly IDH-wildtype glioblastoma patients in a good clinical condition might benefit from a similarly aggressive therapy as applied to younger patients. Although clinical deterioration following initial therapy was more common in elderly patients, PFS and OS were statistically not affected by this observation. Furthermore, our data confirm *MGMT* promoter methylation as a powerful predictor of outcome in both elderly and non-elderly glioblastoma patients. As the incidence of glioblastomas and also cerebral metastases increases with age, treatment of elderly brain tumour patients becomes increasingly more relevant in neuro-oncology and novel therapy concepts need to be developed that consider the special needs of the large geronto-neuro-oncological population of patients (Mason et al. 2016; Munoz-Bendix et al. 2019; Tabatabai et al. 2013; Wick et al. 2012; Wirsching et al. 2015).

Limitations

We acknowledge that our present study has several limitations: (1) All data are derived from a retrospective, single-centre study. (2) By defining strict inclusion criteria (IDH-wildtype glioblastoma treated by surgical resection

and standard chemoradiotherapy according to the EORTC-/NCIC-protocol, presurgical KPS > 70), we aimed to minimize potential confounders and to constitute a homogenous patient cohort. However, the analysed cohort is highly selected and, therefore, not representative of the entire patient cohort of glioblastoma patients. Furthermore, we cannot exclude potential influences related to a selection bias in this relatively small patient cohort. (3) Not all patients received the same cycles of chemotherapy due to side effects, such as hematotoxicity and other reasons. We have not analysed a potential correlation between the administered amount of temozolomide and the progression-free and overall survival. (4) This cohort includes all patients who were treated in our neuro-oncologic centre between 2013 and 2017 and who met the inclusion criteria. During and after this period, neuro-oncological treatment of glioblastomas has progressed, e.g. the advent of chemotherapy with TMZ and CCNU for patients with *MGMT* promoter-methylated glioblastoma (Herrlinger et al. 2019) as well as the introduction of tumour-treating fields (Stupp et al. 2017). These concepts were not considered in the current study. (5) In the present analysis, KPS and ECOG scores were significantly worse in elderly patients 6 weeks after the end of radiotherapy while NIHSS scores did not significantly change. This difference might in part be related to the different metrics of the respective scales. (6) We did not perform a quality-of-life assessment. Possibly, a more aggressive therapy might lead to an impairment of the patient's quality of life and some patients, particularly among the elderly patients, might prefer a less aggressive post-surgical therapy associated with lower life expectancy but a higher quality of life. Evaluation of the individual patient's therapy goals by shared decision-making is additionally essential.

Conclusion

In a retrospective analysis of 132 patients with IDH-wildtype glioblastoma treated by surgical resection and TMZ chemoradiotherapy, patients aged ≥ 65 years showed comparable PFS and OS as patients aged < 65 years. Elderly patients, however, suffered more frequently from a deterioration of their general health condition following aggressive tumour therapy than younger patients. Incidences of hematologic and hepatic toxicities of TMZ were similar in both groups. *MGMT* promoter methylation had a significant influence on PFS and OS independent from patient age.

Acknowledgements Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Funding The study was supported by the institutional budgets from the participating institutions. There was no support by external funding.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest M. Sabel and M. Rapp work as consultants for Johnson and Johnson Company and Integra Company. G. Reifenberger received research grant from Roche and Merck as well as honoraria for advisory boards from AbbVie. All other authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organisation or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethics approval The present retrospective analysis was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and with approval by the institutional review board of the medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf (study number: 2018-156-RetroDEuA).

Informed consent Patients had provided informed consent for the use of their tissue samples and clinical data for research purposes.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Brodbeck A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP, NCINB (2015) Glioblastoma in England: 2007–2011. *Eur J Cancer* 51:533–542. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.014>
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB (2015) Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 372:2499–2508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407279>
- Felsberg J, Rapp M, Loeser S, Fimmers R, Stummer W, Goepfert M, Steiger HJ, Friedensdorf B, Reifenberger G, Sabel MC (2009) Prognostic significance of molecular markers and extent of resection in primary glioblastoma patients. *Clin Cancer Res* 15:6683–6693. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2801>
- Felsberg J, Thon N, Eigenbrod S, Hentschel B, Sabel MC, Westphal M, Schackert G, Kreth FW, Pietsch T, Löffler M, Weller M, Reifenberger G, Tonn JC, German Glioma N (2011) Promoter methylation and expression of *MGMT* and the DNA mismatch repair genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer* 129:659–670. <https://doi.org/10.1002/ijc.26083>

- Felsberg J, Wolter M, Seul H, Friedensdorf B, Goppert M, Sabel MC, Reifenberger G (2010) Rapid and sensitive assessment of the IDH1 and IDH2 mutation status in cerebral gliomas based on DNA pyrosequencing. *Acta Neuropathol* 119:501–507. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0647-4>
- Glaser SM, Dohopolski MJ, Balasubramani GK, Flickinger JC, Beriwal S (2017) Glioblastoma multiforme (GBM) in the elderly: initial treatment strategy and overall survival. *J Neurooncol* 134:107–118. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2493-x>
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN (1989) Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 46:660–662. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>
- Harrison RA, de Groot JF (2018) Treatment of glioblastoma in the elderly. *Drugs Aging* 35:707–718. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0568-9>
- Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A (2010) Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120:707–718. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0781-z>
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
- Hegi ME, Genbrugge E, Gorlia T, Stupp R, Gilbert MR, Chinot OL, Nabors LB, Jones G, Van Criekinge W, Straub J, Weller M (2019) MGMT promoter methylation cutoff with safety margin for selecting glioblastoma patients into trials omitting temozolomide: a pooled analysis of four clinical trials. *Clin Cancer Res* 25:1809–1816. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3181>
- Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR (2008) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26:4189–4199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.5964>
- Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al (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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31791-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31791-4)
- Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, Paris S, Boisselier B, Idhah A, Laigle-Donadey F, Hoang-Xuan K, Sanson M, Delattre JY (2010) IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 75:1560–1566. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f96282>
- Kamp MA, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Sloty PJ, Steiger HJ, Ahmadi SA, Rapp M, Sabel M (2018) Is it all a matter of size? Impact of maximization of surgical resection in cerebral tumors. *Neurosurg Rev*. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0963-z>
- Kamp MA, Dibue M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, Szelenyi A, Rapp M, Sabel M (2012) Proof of principle: supra-marginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien)* 154:1981–1986. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1463-5>
- Kamp MA, Rapp M, Buhner J, Sloty PJ, Reichelt D, Sadat H, Dibue-Adjei M, Steiger HJ, Turowski B, Sabel M (2015a) Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 157:1573–1580. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2479-4>
- Kamp MA, Rapp M, Sloty PJ, Turowski B, Sadat H, Smuga M, Dibue-Adjei M, Steiger HJ, Szelenyi A, Sabel M (2015b) Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 157:905–910. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2405-9>
- Karnofsky DAB (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McCleod CM (ed) Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia University Press, New York, pp 191–205
- Karsy M, Yoon N, Boettcher L, Jensen R, Shah L, MacDonald J, Menacho ST (2018) Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *J Neurooncol* 138:123–132. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2777-9>
- Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 29:134–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R, Nordic Clinical Brain Tumour Study G (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:916–926. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6)
- Mason M, Laperriere N, Wick W, Reardon DA, Malmstrom A, Hovey E, Weller M, Perry JR (2016) Glioblastoma in the elderly: making sense of the evidence. *Neurooncol Pract* 3:77–86. <https://doi.org/10.1093/nop/npv027>
- Morgan ER, Norman A, Laing K, Seal MD (2017) Treatment and outcomes for glioblastoma in elderly compared with non-elderly patients: a population-based study. *Curr Oncol* 24:e92–e98. <https://doi.org/10.3747/co.24.3424>
- Munoz-Bendix C, Rapp M, Mijderwijk HJ, von Sass C, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Steiger HJ, Turowski B, Sabel M, Kamp MA (2019) Risk factors for in-brain local progression in elderly patients after resection of cerebral metastases. *Sci Rep* 9:7431. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43942-9>
- Okada M, Miyake K, Tamiya T (2017) Glioblastoma treatment in the elderly. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57:667–676. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0009>
- Palmer JD, Bhamidipati D, Mehta M, Williams NL, Dicker AP, Werner-Wasik M, Shi W (2018) Treatment recommendations for elderly patients with newly diagnosed glioblastoma lack worldwide consensus. *J Neurooncol* 140:421–426. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2969-3>
- Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW (2008) An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807–1812. <https://doi.org/10.1126/science.1164382>
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D,

- Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Goufopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP, Trial I (2017) Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 376:1027–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>
- Pretanvil JA, Salinas IQ, Piccioni DE (2017) Glioblastoma in the elderly: treatment patterns and survival. *CNS Oncol* 6:19–28. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0023>
- Putz F, Putz T, Goerig N, Knippen S, Gryc T, Eyupoglu I, Rossler K, Semrau S, Lettmaier S, Fietkau R (2016) Improved survival for elderly married glioblastoma patients: better treatment delivery, less toxicity, and fewer disease complications. *Strahlenther Onkol* 192:797–805. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1046-0>
- Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, Westphal M, Wick W, Pietsch T, Loeffler M, Weller M, Gorman Glioma N (2012) Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer* 131:1342–1350. <https://doi.org/10.1002/ijc.27385>
- Ronning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB (2012) A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 14:1178–1184. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos153>
- Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 12:997–1003. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70196-6)
- Sijben AE, McIntyre JB, Roldan GB, Easaw JC, Yan E, Forsyth PA, Parney IF, Magliocco AM, Bernsen H, Cairncross JG (2008) Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 89:97–103. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9593-6>
- Socha J, Kepka L, Ghosh S, Roa W, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, de Castro DG, Hentati D, Fidarova E (2016) Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. *J Neurooncol* 126:493–498. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1987-7>
- Stummer W, Kamp MA (2009) The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 22:645–649. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283320165>
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, Group AL-GS (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392–401. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9)
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO (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* 10:459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al (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. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
- Tabatabai G, Stupp R, Wick W, Weller M (2013) Malignant astrocytoma in elderly patients: where do we stand? *Curr Opin Neurol* 26:693–700. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000037>
- Tamimi AF, Juweid M (2017) Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S (ed) *Glioblastoma*. Brisbane, AU
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL (2014) Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1985–1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0275>
- Verger E, Salamero M, Conill C (1992) Can Karnofsky performance status be transformed to the eastern cooperative oncology group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer* 28A:1328–1330. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90510-9](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90510-9)
- Victor M, Lu PK, Brown DA, Burns TC, Quinones-Hinojosa A, Chai-chana KL (2019) Hypofractionated versus standard radiation therapy in combination with temozolomide for glioblastoma in the elderly: a meta-analysis. *J Neurooncol* 143(2):177–185
- Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Le Rhun E, Balana C, Chinot O, Bendszus M, Reijneveld JC, Dhermain F, French P, Marosi C, Watts C, Oberg I, Pilkington G, Baumert BG, Taphoorn MJB, Hegi M, Westphal M, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W (2017a) European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 18:e315–e329. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8)
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Ninkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70164-x](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70164-x)
- Wirsching HG, Hoppold C, Roth P, Weller M (2015) Management of diffusely infiltrating glioma in the elderly. *Curr Opin Oncol* 27:502–509. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000236>
- Zhang C, Wang X, Hao S, Su Z, Zhang P, Li Y, Song G, Yu L, Wang J, Ji N, Xie J, Gao Z (2016) Analysis of treatment tolerance and factors associated with overall survival in elderly patients with glioblastoma. *World Neurosurg* 95:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.079>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 DISKUSSION

In der nachfolgenden Diskussion werden die Ergebnisse der Publikation „*Age-stratified clinical performance and survival of patients with IDH-wildtype glioblastoma homogeneously treated by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide*“ dargestellt und in die bestehende Literatur eingeordnet (Berger et al., 2021). Anschließend wird auf die Limitationen eingegangen und abschließend ein Ausblick auf Therapiemöglichkeiten, sowie weitere Entwicklungen und Studien gegeben.

3.1 ERGEBNISSE

Die vorliegende Studie betrachtet das Überleben von Patienten mit der Diagnose eines IDH-Wildtyp Glioblastoms. Alle Patienten erhielten die gleiche chirurgische und auch adjuvante Therapie. Es erfolgte eine möglichst vollständige chirurgische Resektion, anschließend erhielten die Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender intermittierender Chemotherapie mit Temozolomid nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll (Stupp et al., 2005). Patienten, die nur eine Biopsie erhielten oder eine abweichende adjuvante Therapie wurden von der Studie ausgeschlossen. Ferner wurden Patienten mit einem KPS < 70 ausgeschlossen. In der vorliegenden Studie wurden zwei Gruppen verglichen: eine Kohorte mit einem Alter < 65 Jahren, eine Kohorte mit einem Alter von ≥ 65 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Folgende Kernergebnisse konnten herausgearbeitet werden: (1) Das quantitative Überleben von älteren Patienten in einem gutem Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist vergleichbar mit dem Überleben von jüngeren Patienten gemessen am medianen Overall Survival (OAS). (2) Eine MGMT-Promotor-Methylierung stellte sich in beiden Kohorten als prognostisch günstiger Faktor heraus. (3) In der älteren Kohorte kam es häufiger zu Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, hier ist vor allem eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu nennen (Berger et al., 2021). In Tabelle 3 ist eine Übersicht der deskriptiven Statistik zu sehen.

	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Anzahl	74	58
Medianes Alter	55 Jahre	70,5 Jahre
Medianer KPS präoperativ	90 %	90 %
Medianes PFS	19 Monate	11 Monate
Medianes OAS	24 Monate	20 Monate

Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse der deskriptiven Statistik (Berger et al., 2021)

Bezüglich des *Performance Status* ergab sich prä- und postoperativ kein Unterschied zwischen den beiden Kohorten. Im KPS und *Eastern Co-operative Oncology Group* (ECOG) sechs Wochen im Anschluss an die Radiochemotherapie jedoch kam es zu einem signifikanten Unterschied. Hier zeigte sich ein schlechterer Allgemeinzustand in der älteren Kohorte gegenüber der jüngeren Kohorte. Die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) war jedoch nicht signifikant. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten mit den unterschiedlichen Skalen-Größen der Faktoren erklären. Der KPS reicht von null bis hundert in Zehner-Schritten, besteht also aus insgesamt elf möglichen Werten (Friendlander and Ettinger, 2009). Die ECOG Skala reicht von null bis vier und besteht somit aus insgesamt fünf möglichen Werten (Verger et al., 1992). Im Gegensatz dazu besteht die NIHSS aus insgesamt 42 Werten (null bis 42) (Kwah and Diong, 2014).

Wie bereits in Kapitel 1.6 erwähnt, erhalten ältere Patienten in einem guten Allgemeinzustand in einigen neuroonkologischen Zentren eine adjuvante Therapie auf Grundlage des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls (Glaser et al., 2017). Bisherige Studien, welche den Einfluss des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls auf ältere Patienten untersuchten und darüber hinaus das Überleben mit dem von jüngeren Patienten verglichen, sind nicht bekannt.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich das Überleben von älteren gegenüber jüngeren Patienten gemessen am medianen PFS und OAS nicht unterscheidet. Jedoch zeigte sich ein größerer Anteil an Nebenwirkungen im Rahmen der adjuvanten Therapie. Vor allem eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes führte in einigen Fällen zum Abbruch der adjuvanten Therapie. In der älteren Kohorte kam es in 33,9 % zu Nebenwirkungen, in der jüngeren Kohorte nur in 16,2 % ($p = 0,02$). Im Gegensatz hierzu zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in hämatologischen und hepatologischen Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen in beiden Kohorten (Berger et al., 2021).

Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate sollte die Indikation zur adjuvanten Therapie bei älteren Patienten sehr streng gestellt werden. Zudem ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten über die Therapiemöglichkeiten und die daraus resultierenden Risiken von Nebenwirkungen und möglichen Überlebensvorteilen unabdingbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich das quantitative Überleben in den Kohorten nicht signifikant unterscheidet. Jedoch zeigt sich in der älteren Population eine gehäufte Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Zudem konnte – wie in zahlreichen vorherigen Studien – gezeigt werden, dass die MGMT-Promotor-Methylierung einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Weitere relevante Faktoren konnten in der multivariaten Analyse nicht identifiziert werden (Berger et al., 2021).

Um die in Kapitel 1.6 definierten Ziele dieser Arbeit wieder aufzugreifen, konnte auf Grundlage der durchgeführten Studie, die Hypothese dieser Dissertation teilweise falsifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich das quantitative Überleben, im Sinne von PFS und OAS, in der älteren und jüngeren Kohorte nicht signifikant unterscheidet. Jedoch zeigte sich in der älteren Kohorte ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (33,9 % gegenüber 16,4 %). Parallel dazu zeigte sich sechs Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie ein signifikant geringerer KPS und ECOG in der älteren Kohorte. Insbesondere wurde eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes beschrieben. Dies wirkte sich jedoch nicht auf das PFS und OAS aus (Berger et al., 2021).

3.2 EINORDNUNG IN DIE BESTEHENDE LITERATUR

Weiterhin gibt es keine standardisierten Therapie-Schemata für ältere Patienten. In Tabelle 3 erfolgt eine Auflistung der bestehenden Literatur und deren Ergebnisse. Auf Grundlage des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls (siehe Kapitel 1.4.2) ist für Patienten < 70 Jahre eine kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender intermittierender Chemotherapie mit TMZ empfohlen. Jedoch zeigte sich in der Studie von Stupp et al., dass der Erfolg dieses multimodalen Therapiekonzeptes mit dem Alter abnimmt (Stupp et al., 2005). In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch, dass es bei Patienten, die eine multimodale Therapie nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll erhalten keinen Überlebensvorteil bei jüngeren gegenüber älteren Patienten gibt (Berger et al., 2021).

Eine Studie des *London Health Sciences Centre* (Ontario, Canada) verglich retrospektiv Patienten älter als 60 Jahre. Einige Patienten erhielten eine alleinige hypofraktionierte Radiotherapie, andere Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender intermittierender Chemotherapie. Hierbei zeigte sich ein schlechteres Gesamtüberleben in der Kohorte der Radiochemotherapie mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten gegenüber der Radiotherapie Kohorte mit 9,3 Monaten. Die Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0,351$) (Cao et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die eine alleinige Radiotherapie erhalten haben, zuvor ausgeschlossen. Jedoch zeigte sich, dass das mediane progressionsfreie Überleben der älteren Kohorte mit 11 Monaten oberhalb der Ergebnisse von Cao et al. mit 9,3 Monaten Gesamtüberleben liegt. Eine Signifikanzanalyse erfolgte diesbezüglich jedoch nicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch die kombinierte Radiochemotherapie in der vorliegenden Studie ein besseres Ergebnis als in der Radiotherapie Kohorte von Cao et al. erreicht werden konnte (Berger et al., 2021).

In einer retrospektiven multizentrischen Studie aus dem Jahr 2013 wurden Glioblastom-Patienten mit einem Alter von ≥ 76 Jahren eingeschlossen. In der Kohorte zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein medianer KPS von 60. Patienten ≥ 78 Jahren wurden signifikant seltener mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt. Zudem erhielten Patienten mit einem KPS von ≥ 60 signifikant häufiger eine Chemotherapie. Hier war der KPS ein wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich progressionsfreien und auch Gesamtüberleben. Zudem profitierten Patienten mit einem höheren KPS eher von einer

adjuvanten Chemotherapie (Uzuka et al., 2014). Auch in einer weiteren Studie von Perez-Larraya aus dem Jahr 2011 (siehe Kapitel 1.6.2) profitierten Patienten mit einem niedrigen KPS von einer adjuvanten Therapie (Gallego Perez-Larraya et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einem präoperative KPS < 70 jedoch ausgeschlossen. Da das primäre Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss des Alters auf die Lebenserwartung und mögliche Toxizitäten des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokolls zu evaluieren.

In der älteren Kohorte zeigte sich in der vorliegende Studie jedoch eine signifikante Reduktion des KPS im Anschluss an die Radiochemotherapie (Berger et al., 2021).

Zudem wurden mehrere Studien mit abgeschwächter adjuvanter Therapie durchgeführt. Zu nennen ist hier zum einen die NOA-8 Studie von Wick et al. 2012. Hier erhielten ältere Patienten entweder eine alleinige Radiotherapie oder eine alleinige Chemotherapie nach dem *one-week-on-one-week-off* Schema. Bei dem *one-week-one-off* Schema erhalten die Patienten 150 mg TMZ pro m² Körperoberfläche für insgesamt sieben Tage. Im Anschluss folgt ein siebentägiges Chemotherapie-freies Intervall. Insgesamt erfolgt die Chemotherapie für zwölf Monate. Es stellte sich heraus, dass das mediane Überleben in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied zeigte. Jedoch erwies sich ein Überlebensvorteil der Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten (Wick et al., 2012). Die MGMT-Promotor-Methylierung konnte auch in der vorliegenden Studie als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Jedoch gehen Wick et al. davon aus, dass ältere Patienten eine weniger aggressive adjuvante Therapie benötigen als jüngere Patienten. In den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich aber, dass auch ältere Patienten von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren (Berger et al., 2021).

In einer weiteren Studie von Perry et al. 2017 erhielten ältere Patienten in einer Kohorte eine hypofraktionierte Radiotherapie, in der anderen Gruppe ergänzend eine Chemotherapie nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll. Hierbei zeigte sich das Überleben in der Radiochemotherapie Kohorte signifikant verlängert. Jedoch zeigte sich in dieser Gruppe auch eine Verminderung der Lebensqualität (Perry et al., 2017). Die Reduktion des KPS und somit der Lebensqualität durch eine kombinierte Radio-/Chemotherapie bei älteren Patienten konnte auch in der vorliegenden Studie im Prinzip bestätigt werden, wobei in der vorliegenden Studie eine höhere

Chemotherapiedosis gegeben wurde. Wie auch bei Wick et al. wird davon ausgegangen, dass älteren Patienten nur mildere adjuvante Therapien zuzumuten sind. Dies kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (Berger et al., 2021).

In einer Studie von Reifenberger et al. wurden Glioblastom Patienten ≥ 70 Jahre analysiert. Es erfolgte ein prospektiver Vergleich von 233 Patienten. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung von einer kombinierten und auch intermittierenden Chemotherapie ergänzend zur Radiotherapie profitierten. Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung zeigten jedoch keinen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Radiotherapie. Auch in der vorliegenden Studie konnte erneut ein Überlebensvorteil bei MGMT-Promotor-Methylierung aufgezeigt werden. Auf Grundlage dessen könnte die MGMT-Promotor-Methylierung als Biomarker zur Entscheidungsfindung einer TMZ-Therapie dienen, insbesondere bei älteren Patienten (Reifenberger et al., 2012).

Studie	Ergebnisse
Stupp et al., 2005	Der Erfolg multimodaler Therapien nimmt mit steigendem Alter ab
Iwamoto et al., 2009	Erkrankungsalter, KPS und Resektionsgrad sind unabhängige Faktoren
Cao et al., 2012	Geringeres Überleben nach Radiochemotherapie gegenüber Radiotherapie, kein signifikantes Ergebnis
Wick et al., 2012	Keine Unterschiede zwischen alleiniger Radio- und Chemotherapie, Überlebensvorteil bei MGMT-Promotor-Methylierung
Reifenberger et al., 2012	Eine kombinierte Radiochemotherapie birgt nur bei MGMT-Promotor-Methylierung einen Überlebensvorteil
Uzuka et al., 2014	Ein höherer KPS korreliert mit einem längeren PFS und OAS
Perry et al., 2017	Radiochemotherapie ist dominant gegenüber alleiniger Radiotherapie, die Lebensqualität ist bei der Radiochemotherapie verringert

Tabelle 4: **Zusammenfassung der Ergebnisse vorheriger Studien bezogen auf ältere Patienten** (Stupp et al., 2005, Cao et al., 2012, Wick et al., 2012, Reifenberger et al., 2012, Uzuka et al., 2014, Perry et al., 2017, Iwamoto et al., 2009)

Die Studien zeigen somit, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine insgesamt schlechtere Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben (Iwamoto et al., 2008). Daher sollten im Rahmen der Entscheidungsfindung bezüglich der Therapie weitere Faktoren, wie der Allgemeinzustand und Komorbiditäten mit einfließen (Farina

et al., 2014). In einer Studie von Iwamoto et al. wurden 394 Glioblastom-Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 71,9 Jahren retrospektiv betrachtet. Hierbei konnte in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass Erkrankungsalter, KPS und Resektionsgrad als unabhängige prognostische Faktoren agieren. Daher sollte das Erkrankungsalter alleine nicht über die Aggressivität der adjuvanten Therapie entscheiden (Iwamoto et al., 2009).

3.3 LIMITATIONEN

In der vorliegenden Studie gab es folgende Ausschlusskriterien: (1) Patienten mit einem präoperativen KPS < 70. (2) Patienten, die nur eine Biopsie erhielten und keine chirurgische Resektion des Tumors. (3) Patienten mit vorrangegangener niedriggradiger Diagnose, wie z.B. einem diffusen oder anaplastischen Astrozytom. (4) Patienten, die an einer anderen Klinik behandelt wurden, z.B. wenn die Erstdiagnose bzw. die erste Operation an einer externen Klinik stattfand. Hier fehlten relevante Parameter, wie z.B. der präoperative KPS, dies führte daher zum Ausschluss der betreffenden Patienten. (5) Patienten, die initial eine abweichende adjuvante Therapie erhielten.

Hierdurch konnten zwei sehr homogene Kohorten generiert werden. Dies führte zu einer guten Vergleichbarkeit der Patienten. Jedoch sind diese Patienten aufgrund der strengen Einschlusskriterien nicht repräsentativ für alle Glioblastom Patienten. Außerdem ergab sich hieraus nur eine relativ kleine Population von insgesamt 132 Patienten (Berger et al., 2021).

Zudem handelt es sich bei der Studie um eine rein retrospektive Betrachtung. Außerdem handelt es sich um eine *single-centre* Studie, das heißt die Ergebnisse wurden nicht an weiteren Institutionen überprüft. Daher sollten die Ergebnisse mit Rücksicht betrachtet werden, dass an anderen Institutionen gegebenenfalls andere Ergebnisse herausgearbeitet werden könnten.

Das wichtigste Einschlusskriterium stellte die adjuvante Therapie nach dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll dar. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie sowohl die kombinierte Radiochemotherapie durchlaufen hatten als auch mindestens einen Zyklus des intermittierenden Schenkels. Nach Stupp et al. werden insgesamt sechs intermittierende Zyklen empfohlen (Stupp et al., 2005). In der vorliegenden Kohorte erhielten die Patienten in der jüngeren und älteren Gruppe im

Median die empfohlenen 6 Zyklen Chemotherapie im Anschluss an die Erstdiagnose. Jedoch wurde nur die initiale adjuvante Therapie betrachtet. Eine Vielzahl der Patienten erhielt im Anschluss, insbesondere bei einem Rezidiv eine erneute adjuvante Therapie oder chirurgische Resektion. Durch die unterschiedliche Anzahl an Chemotherapie-Zyklen sind die Patienten nicht identisch vergleichbar. In der vorliegenden Studie erfolgte daher eine deskriptive Statistik der nachfolgenden adjuvanten Therapie und Operationen. Der Einfluss der TMZ-Gesamtdosis und der Anzahl der Operationen auf das Gesamtüberleben, wurde jedoch nicht genauer untersucht (Berger et al., 2021).

In der vorliegenden Studie wurden Patienten des Zeitraums 01/2013 bis 12/2017 retrospektiv analysiert. 2019 veröffentlichten Herrlinger et al. die Ergebnisse der CeTeG-Studie (siehe Kapitel 1.4.2). In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer Chemotherapie nach Herrlinger jedoch nicht eingeschlossen. In der CeTeG-Studie erhielten Patienten ebenfalls eine kombinierte Radiochemotherapie. Die Chemotherapie mit TMZ wurde jedoch um Lomustin ergänzt. Die Ergebnisse der Studie ergaben mit einem medianen Überleben von 48,1 Monaten einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zum EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll mit einem medianen Überleben von 31,4 Monaten bei MGMT-Promotor-Methylierung (Herrlinger et al., 2019). 2017 untersuchten Stupp et al. die Auswirkungen von TTF auf das Überleben von Patienten mit Glioblastomen. Es wurden eine Kohorte mit EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll gegenüber einer Kohorte mit EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll, sowie ergänzender TTF-Therapie während des intermittierenden Schenkels, analysiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das OAS in der TTF Kohorte von 16 Monaten auf 20,9 Monate gesteigert werden konnte. Auch das progressionsfreie Überleben war in der TTF Kohorte überlegen (Stupp et al., 2017). In einer weiteren Studie ebenfalls von Stupp et al. wurde eine Monotherapie TTF gegenüber einer Monotherapie mit TMZ verglichen. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Kohorten. Jedoch zeigte sich eine erhöhte Lebensqualität, sowie weniger Nebenwirkungsrate in der TTF Kohorte (Stupp et al., 2012). Da nur Patienten mit einer Erstdiagnose bis einschließlich 12/2017 in die vorliegende Studie mit aufgenommen wurden, werden neuere Therapien wie die Chemotherapie mit TMZ und Lomustin oder die TTF-Therapie hier vernachlässigt. Gerade in Anbetracht der hier beschriebenen höheren Nebenwirkungsrate und Reduktion der Lebensqualität in der älteren Kohorte stellt die TTF-Therapie eine mögliche Alternative für ältere Patienten, insbesondere mit ausgeprägten

Komorbiditäten, dar. Auch die Chemotherapie entsprechend der CeTeG-Studie konnte einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber dem EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll aufweisen. Daher sollten weitere Studien, inklusive älterer Patienten, in Bezug auf neuere Therapie-Schemata wie das CeTeG-Protokoll und TTF etabliert werden (Herrlinger et al., 2019, Swanson et al., 2016, Berger et al., 2021).

Darüber hinaus erfolgte in der vorliegenden Studie keine vertiefende Analyse der Lebensqualität. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde an möglichst objektiven Parametern wie KPS, NIHSS und ECOG festgelegt. Trotz allem gibt es bei diesen Parametern eine subjektive Entscheidungsfindung durch den Untersucher und somit eine *interrator reliability* (Mor et al., 1984).

Eine individuellere Möglichkeit zur Feststellung der Lebensqualität der Patienten wären sogenannte *Quality of Life* Befragungen. Diese sind entweder in Form eines Fragebogens oder auch im Patienten-Interview eruierbar. Hierbei lassen sich individuellere Probleme der Patienten identifizieren. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit invasiver Verfahren, wie z.B. einer Schweißmessung der Haut. Jedoch sollte beachtet werden, dass auch diese diagnostischen Mittel von Störfaktoren beeinflusst werden. Im Patienten-Interview können die Ergebnisse unter anderem abhängig von der Arzt-Patienten-Beziehung und dem entgegengebrachten Vertrauen sein. Zudem sollte bedacht werden, dass Patienten mit einer schlechteren Lebensqualität möglicherweise die oben genannten *Quality of Life* Fragebögen nicht mehr ausfüllen und somit die Ergebnisse verfälscht werden können (Schmidinger et al., 2003).

Außerdem erhielten die Patienten in dieser Studie eine möglichst radikale chirurgische Resektion. Dies resultiert möglicherweise in vermehrten neurologischen Defiziten. In allen Fällen sollte präoperativ ein intensives Arzt-Patienten-Gespräch erfolgen, um die individuellen Wünsche der Patienten festzustellen. Auch über die Möglichkeit einer weniger aggressiven Resektion mit eventuell daraus resultierenden reduzierten neurologischen Defiziten, sollten Patienten aufgeklärt werden.

Um auf die speziellen Bedürfnisse von älteren Patienten eingehen zu können, besteht außerdem die Möglichkeit des geriatrischen Screenings. Hierbei werden somatische, psychologische, soziale und funktionelle Aspekte betrachtet. Auf Grundlage dessen soll die Therapie älterer Patienten optimiert werden und insbesondere innerklinische

Komplikationen, wie z.B. Stürze, Delir, Immobilität und Inkontinenz vermieden werden. Die Definition eines geriatrischen Patienten variiert jedoch in der Literatur – wie auch die Definition der älteren Patienten, sodass das geriatrische Screening nicht einheitlich durchgeführt wird. Ein geriatrisches Screening erfolgte in der vorliegenden Studie nicht (Parker et al., 2018, Lee et al., 2020).

3.4 AUSBLICK

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine vergleichbare Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben. Voraussetzung hierfür war eine gleiche Therapie auf Grundlage des EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll (Berger et al., 2021). Hieraus lässt sich schließen, dass insbesondere Alter als Faktor allein, nicht über die adjuvante Therapie der Patienten entscheiden sollte. Insbesondere ältere Patienten in einem guten präoperativen Allgemeinzustand sollte die Möglichkeit einer aggressiven adjuvanten Therapie nicht vorenthalten werden. Jedoch zeigte sich in der älteren Kohorte eine erhöhte Nebenwirkungsrate. Daher erscheint eine individuelle Arzt-Patienten-Entscheidung auf Grundlage von Komorbiditäten und Vorstellungen des Patienten unabdingbar. Auch auf die Aggressivität der chirurgischen Resektion in Bezug auf daraus möglicherweise resultierende neurologische Defizite, sollte in solch einem Gespräch eingegangen werden.

Zudem sollten weitere Studien in Hinblick auf neuere Therapie-Modalitäten wie das CeTeG-Protokoll und Tumor Treating Fields bei älteren Patienten in Erwägung gezogen werden. Da sich in der vorliegenden älteren Kohorte eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität und vermehrt Nebenwirkungen gegenüber der jüngeren Kohorte zeigten, imponiert insbesondere die TTF-Therapie als mögliche Therapie-Alternative bei älteren Patienten aufgrund der beschriebenen geringeren Nebenwirkungsrate (Stupp et al., 2012). In der vorliegenden Studie erhielt ein Patient im Rahmen der Rezidiv-Therapie eine Therapie mit TTF. Die Ergebnisse dieses Patienten wurden jedoch nicht gesondert ausgewertet (Berger et al., 2021).

In dieser Studie konnte neben der MGMT-Promotor-Methylierung und dem Resektionsgrad kein weiterer prognostisch relevanter Faktor identifiziert werden. Zur Optimierung der Bestimmung der individuellen Prognose der Patienten sollten daher

ergänzende Analysen durchgeführt werden. Mijderwijk et al. veröffentlichten 2019 eine Studie über „*Fundamentals of Clinical Prediction Modeling for the Neurosurgeon*“. Hierbei wird auf die Bedeutung von prognostischen Modellen eingegangen. Auf dem Boden von prognostischen Modellen könnten weitere Faktoren einbezogen werden und somit individuellere Prognoseeinschätzungen möglich werden (Mijderwijk et al., 2019). Auf Grundlage der gleichen Patientenkohorte, wie in der oben genannten Publikation beschrieben, sowie weiterer Patienten aus anderen neurochirurgischen Zentren erfolgte die Ausarbeitung eines aktualisierten *Prediction Model*. Auf Grundlage einer externen Validierung der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des *Prediction Model* zuverlässige individuelle Prognosen bei Erstdiagnose eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp beschrieben werden können. Zudem ist das *Prediction Model* frei verfügbar und somit interinstitutionell abrufbar. Das Manuskript von Mijderwijk et al. diesbezüglich befindet sich aktuell im *Review*-Prozess.

Bezüglich der vorliegenden *single-centre* Studie ist eine externe Validierung einer vergleichbaren Patientenkohorte denkbar, um die vorliegenden Ergebnisse zu stützen.

Aufgrund des Alters weisen ältere Patienten bestimmte Bedürfnisse auf. Unter anderem werden vermehrt Komorbiditäten beschrieben. Diese führen zu einem erhöhten perioperativen Risiko, sowie zu einer verlängerten postoperativen Erholungszeit. Zudem sollte ein Schwerpunkt auf die symptomatische Therapie, im Sinne von Glucocorticoiden, Analgesie, Antikonvulsiva und ähnlichem gelegt werden, um eine möglichst gute Lebensqualitäten zu gewährleisten. Außerdem sollte möglichst frühzeitig eine palliative Anbindung erfolgen (Mason et al., 2016, Munoz-Bendix et al., 2019).

Zudem besteht die Möglichkeit standardisiert das oben beschriebene geriatrische Screening einzuführen. Somit kann abhängig von weiteren Faktoren, wie unter anderem Komorbiditäten, eine Therapieentscheidung getroffen werden, welche mutmaßlich den besten Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität des Patienten hat. Da die Definition eines geriatrischen Patienten in der Literatur jedoch variiert, wäre ein frühzeitiges geriatrisches Screening, z.B. bereits ab einem Alter von 50 Jahren denkbar, um möglichst alle älteren Patienten optimal zu versorgen.

4 SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammengefasst konnten folgende Kernergebnisse herausgearbeitet werden: (1) Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im quantitativen Überleben zwischen älteren und jüngeren Patienten, die die gleiche adjuvante Therapie erhielten. (2) Wie bereits in vielen Studien zuvor konnte eine MGMT-Promotor-Methylierung in beiden Kohorten als prognostisch günstiger Faktor identifiziert werden. (3) In der älteren Gruppe kam es jedoch vermehrt zu Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen (Berger et al., 2021).

Alter allein sollte somit nicht als entscheidender Faktor zur Therapiefindung der adjuvanten Therapie beitragen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass ältere Patienten ein vergleichbares PFS und OAS wie jüngere Patienten zeigen. Jedoch zeigt sich eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate, insbesondere im Hinblick auf Allgemeinzustand Verschlechterungen, in der älteren Gruppe. Daher sollte insbesondere älteren Patienten in einem guten Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aggressivere Therapie wie z.B. das EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Protokoll in Betracht gezogen werden. Neuere Therapiemodalitäten wie die TTF-Therapie stellen eine mögliche Alternative für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand dar.

In allen Fällen sollte in einem ausführlichen Arzt-Patienten-Gespräch eine individuelle Entscheidung bezüglich der Aggressivität der chirurgischen Resektion und auch der adjuvanten Therapie, insbesondere mit Hinblick auf neurologische Defizite und Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen erfolgen.

Da die Inzidenz der Glioblastom-Patienten ≥ 65 Jahren stetig steigt, sind weiterführende Forschungen in Bezug auf ältere Patienten unabdingbar. Um auf die individuellen Patientenbedürfnisse der älteren Patienten eingehen zu können, sollte perspektivisch routinemäßig geriatrisches Screening erwogen werden. Hierbei sollte unter anderem auf die Vor- und Nachteile von chirurgischer und adjuvanter Therapie unbedingt eingegangen werden, um mit dem Patienten ein gemeinsames Therapiekonzept festzulegen.

5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- AL-AJMI, R., AL-KINDI, H., GEORGE, M. & THOMAS, K. 2016. Correlation of Intraoperative Frozen Section Report and Histopathological Diagnosis of Central Nervous System Tumors - A Six-Year Retrospective Study. *Oman Med J*, 31, 414-420.
- ALDAVE, G., TEJADA, S., PAY, E., MARIGIL, M., BEJARANO, B., IDOATE, M. A. & DIEZ-VALLE, R. 2013. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery. *Neurosurgery*, 72, 915-20; discussion 920-1.
- ALEXANDER, B. M. & CLOUGHESY, T. F. 2017. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 35, 2402-2409.
- ARCHAVLIS, E., BUCHFELDER, M., CARL, B., CLUSMANN, H., DELEV, D., EBNER, F., EGENSERGER, R., ERNESTUS, R.-I., FORSTER, M.-T., GEMPT, J., GIESE, A., GOEBEL, S., GOLDBRUNNER, S., GOUSIAS, K., GRAU, S., GROTE, A., GUTENBERG, A., GÜRESIR, A., HEESE, O., HARTMANN, C., HATTINGEN, E., KEIL, V., KOKA, A. M., KRETH, F.-W., KREX, D., LINDNER, D., LINSEMANN, T., LÖHR, M., MARTENS, T., MEHDORN, H. M., MEIXENSBERGER, J., MERKEL, A., MEYER, B., MIELKE, D., MÜLLER, A., NEULOH, G., NIMSKY, C., PICHT, T., PINTEA, B., PROESCHOLDT, M., RINGEL, F., ROHDE, V., RUGE, M., SABEL, M., SCHACKERT, G., SCHALLER, K., SCHOLZ, T., SEIFERT, V., SENFT, C., SIMON, M., STIENEN, M., STOCKHAMMER, F., STÖCKLEIN, V., STUMMER, W., SZELENYI, A., TATAGIBA, M., TONN, J.-C., TREUER, H., UNTERBERG, A., VAJKOCZY, P., VATTER, H., VOGES, J., WESTPHAL, M., WEYERBROCK, A., WÖLFER, J., WOSTRACK, M. & ZENTNER, J. 2018. *Gliomchirurgie*, Bielefeld, Springer.
- ARVOLD, N. D., LEE, E. Q., MEHTA, M. P., MARGOLIN, K., ALEXANDER, B. M., LIN, N. U., ANDERS, C. K., SOFFIETTI, R., CAMIDGE, D. R., VOGELBAUM, M. A., DUNN, I. F. & WEN, P. Y. 2016. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol*, 18, 1043-65.
- ARVOLD, N. D. & REARDON, D. A. 2014. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging*, 9, 357-67.
- ASMAA, A., DIXIT, S., ROWLAND-HILL, C., ACHAWAL, S., RAJARAMAN, C., O'REILLY, G., HIGHLEY, R., HUSSAIN, M., BAKER, L., GILL, L., MORRIS, H. & HINGORANI, M. 2018. Management of elderly patients with glioblastoma-multiforme-a systematic review. *Br J Radiol*, 91, 20170271.
- BANDER, E. D., MAGGE, R. & RAMAKRISHNA, R. 2018. Advances in Glioblastoma Operative Techniques. *World Neurosurg*, 116, 529-538.
- BARNHOLTZ-SLOAN, J. S., MALDONADO, J. L., WILLIAMS, V. L., CURRY, W. T., RODKEY, E. A., BARKER, F. G., 2ND & SLOAN, A. E. 2007. Racial/ethnic differences in survival among elderly patients with a primary glioblastoma. *J Neurooncol*, 85, 171-80.
- BERGER, K., TUROWSKI, B., FELSBERG, J., MALZKORN, B., REIFENBERGER, G., STEIGER, H. J., BUDACH, W., HAUSSMANN, J., KNIPPS, J., RAPP, M., HANGGI, D., SABEL, M., MIJDERWIJK, H. J. & KAMP, M. A. 2021. Age-stratified clinical performance and survival of patients with IDH-wildtype glioblastoma homogeneously treated by radiotherapy with concomitant and maintenance temozolomide. *J Cancer Res Clin Oncol*, 147, 253-262.
- BONDY, M. L., SCHEURER, M. E., MALMER, B., BARNHOLTZ-SLOAN, J. S., DAVIS, F. G., IL'YASOVA, D., KRUCHKO, C., MCCARTHY, B. J., RAJARAMAN, P., SCHWARTZBAUM, J. A., SADETZKI, S., SCHLEHOFER, B., TIHAN, T., WIEMELS, J. L., WRENSCH, M., BUFFLER, P. A. & BRAIN TUMOR EPIDEMIOLOGY, C. 2008. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*, 113, 1953-68.
- BRAT, D. J., ALDAPE, K., COLMAN, H., HOLLAND, E. C., LOUIS, D. N., JENKINS, R. B., KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K., PERRY, A., REIFENBERGER, G., STUPP, R., VON DEIMLING, A. & WELLER, M. 2018. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol*, 136, 805-810.
- BRODBELT, A., GREENBERG, D., WINTERS, T., WILLIAMS, M., VERNON, S., COLLINS, V. P. & NATIONAL CANCER INFORMATION NETWORK BRAIN TUMOUR, G. 2015. Glioblastoma in England: 2007-2011. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51, 533-542.
- CAO, J. Q., FISHER, B. J., BAUMAN, G. S., MEGYESI, J. F., WATLING, C. J. & MACDONALD, D. R. 2012. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients

- with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *J Neurooncol*, 107, 395-405.
- CHAKRABARTI, I., COCKBURN, M., COZEN, W., WANG, Y. P. & PRESTON-MARTIN, S. 2005. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974-1999. *Cancer*, 104, 2798-806.
- CHINOT, O. L., BARRIE, M., FRAUGER, E., DUFOUR, H., FIGARELLA-BRANGER, D., PALMARI, J., BRAGUER, D., HOANG-XUAN, K., MOKTARI, K., PERAGUT, J. C., MARTIN, P. M. & GRISOLI, F. 2004. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer*, 100, 2208-14.
- CORLE, C., MAKALE, M. & KESARI, S. 2012. Cell phones and glioma risk: a review of the evidence. *J Neurooncol*, 106, 1-13.
- DAVIS, M. E. 2016. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*, 20, S2-8.
- DE VOCHT, F. 2019. Analyses of temporal and spatial patterns of glioblastoma multiforme and other brain cancer subtypes in relation to mobile phones using synthetic counterfactuals. *Environ Res*, 168, 329-335.
- DE WITT HAMER, P. C., ROBLES, S. G., ZWINDERMAN, A. H., DUFFAU, H. & BERGER, M. S. 2012. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 30, 2559-65.
- DELGADO-LOPEZ, P. D. & CORRALES-GARCIA, E. M. 2016. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol*, 18, 1062-1071.
- DOLECEK, T. A., PROPP, J. M., STROUP, N. E. & KRUCHKO, C. 2012. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, 14 Suppl 5, v1-49.
- ELLOR, S. V., PAGANO-YOUNG, T. A. & AVGEROPOULOS, N. G. 2014. Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J Law Med Ethics*, 42, 171-82.
- FARINA, P., LOMBARDI, G., BERGO, E., ROMA, A. & ZAGONEL, V. 2014. Treatment of malignant gliomas in elderly patients: a concise overview of the literature. *BioMed research international*, 2014, 734281-734281.
- FISCHER, I., MIJDERWIJK, H. J., KAHLERT, U. D., RAPP, M., SABEL, M., HANGGI, D., STEIGER, H. J., FORSTER, M. T. & KAMP, M. A. 2020. Association between health insurance status and malignant glioma. *Neurooncol Pract*, 7, 531-540.
- FORD, E., CATT, S., CHALMERS, A. & FALLOWFIELD, L. 2012. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro Oncol*, 14, 392-404.
- FRIENDLANDER, A. H. & ETTINGER, R. L. 2009. Karnofsky performance status scale. *Spec Care Dentist*, 29, 147-8.
- GALLEGO PEREZ-LARRAYA, J., DUCRAY, F., CHINOT, O., CATRY-THOMAS, I., TAILLANDIER, L., GUILLAMO, J. S., CAMPELLO, C., MONJOUR, A., CARTALAT-CAREL, S., BARRIE, M., HUCHET, A., BEAUCHESNE, P., MATTA, M., MOKHTARI, K., TANGUY, M. L., HONNORAT, J. & DELATTRE, J. Y. 2011. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol*, 29, 3050-5.
- GERRITSEN, J. K. W., ARENDS, L., KLIMEK, M., DIRVEN, C. M. F. & VINCENT, A. J. E. 2019. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 161, 99-107.
- GLASER, S. M., DOHOPOLSKI, M. J., BALASUBRAMANI, G. K., FLICKINGER, J. C. & BERIWAL, S. 2017. Glioblastoma multiforme (GBM) in the elderly: initial treatment strategy and overall survival. *Journal of neuro-oncology*, 134, 107-118.
- GOLLA, H., NETTEKOVEN, C., BAUSEWEIN, C., TONN, J. C., THON, N., FEDDERSEN, B., SCHNELL, O., BOHLKE, C., BECKER, G., ROLKE, R., CLUSMANN, H., HERRLINGER, U., RADBRUCH, L., VATTER, H., GURESIR, E., STOCK, S., MULLER, D., CIVELLO, D., PAPACHRISTOU, I., HELLMICH, M., HAMACHER, S., VOLTZ, R., GOLDBRUNNER, R. & GROUP, E. S. 2020. Effect of early palliative care for patients with glioblastoma (EPCOG): a randomised phase III clinical trial protocol. *BMJ Open*, 10, e034378.
- HARTMANN, M. & SARTOR, K. 1997. Primary malignant lymphoma of the brain. *Radiologe*, 37, 42-50.
- HEGI, M. E., LIU, L., HERMAN, J. G., STUPP, R., WICK, W., WELLER, M., MEHTA, M. P. & GILBERT, M. R. 2008. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 4189-4199.

- HERRLINGER, U., TZARIDIS, T., MACK, F., STEINBACH, J. P., SCHLEGEL, U., SABEL, M., HAU, P., KORTMANN, R.-D., KREX, D., GRAUER, O., GOLDBRUNNER, R., SCHNELL, O., BÄHR, O., UHL, M., SEIDEL, C., TABATABAI, G., KOWALSKI, T., RINGEL, F., SCHMIDT-GRAF, F., SUCHORSKA, B., BREHMER, S., WEYERBROCK, A., RENOVANZ, M., BULLINGER, L., GALDIKS, N., VAJKOCZY, P., MISCH, M., VATTER, H., STUPLIC, M., SCHÄFER, N., KEBIR, S., WELLER, J., SCHAUB, C., STUMMER, W., TONN, J.-C., SIMON, M., KEIL, V. C., NELLES, M., URBACH, H., COENEN, M., WICK, W., WELLER, M., FIMMERS, R., SCHMID, M., HATTINGEN, E., PIETSCH, T., COCH, C., GLAS, M. & NEUROONCOLOGY WORKING GROUP OF THE GERMAN CANCER, S. 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 (London, England)*, 393, 678-688.
- HOTTINGER, A. F. & KHAKOO, Y. 2007. Update on the management of familial central nervous system tumor syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 200-7.
- IWAMOTO, F. M., COOPER, A. R., REINER, A. S., NAYAK, L. & ABREY, L. E. 2009. Glioblastoma in the elderly: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007). *Cancer*, 115, 3758-66.
- IWAMOTO, F. M., REINER, A. S., PANAGEAS, K. S., ELKIN, E. B. & ABREY, L. E. 2008. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Ann Neurol*, 64, 628-34.
- KAMP, M. A., DIBUÉ-ADJEI, M., CORNELIUS, J. F., SLOTTY, P. J., STEIGER, H.-J., AHMADI, S. A., RAPP, M. & SABEL, M. 2019. Is it all a matter of size? Impact of maximization of surgical resection in cerebral tumors. *Neurosurgical review*, 42, 835-842.
- KARSY, M., YOON, N., BOETTCHER, L., JENSEN, R., SHAH, L., MACDONALD, J. & MENACHO, S. T. 2018. Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *Journal of neuro-oncology*, 138, 123-132.
- KEIME-GUIBERT, F., CHINOT, O., TAILLANDIER, L., CARTALAT-CAREL, S., FRENAY, M., KANTOR, G., GUILLAMO, J. S., JADAUD, E., COLIN, P., BONDIAU, P. Y., MENEI, P., LOISEAU, H., BERNIER, V., HONNORAT, J., BARRIE, M., MOKHTARI, K., MAZERON, J. J., BISSERY, A., DELATTRE, J. Y. & ASSOCIATION OF FRENCH-SPEAKING, N.-O. 2007. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, 356, 1527-35.
- KIM, J. Y., PETERS, K. B., HERNDON, J. E., 2ND & AFFRONTI, M. L. 2020. Utilizing a Palliative Care Screening Tool in Patients With Glioblastoma. *J Adv Pract Oncol*, 11, 684-692.
- KIM, M. M., UMEMURA, Y. & LEUNG, D. 2018. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J*, 24, 180-186.
- KITA, D., CIERNIK, I. F., VACCARELLA, S., FRANCESCHI, S., KLEIHUES, P., LUTOLF, U. M. & OHGAKI, H. 2009. Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology*, 33, 17-22.
- KWAH, L. K. & DIONG, J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60, 61.
- LAWS, E. R., PARNEY, I. F., HUANG, W., ANDERSON, F., MORRIS, A. M., ASHER, A., LILLEHEI, K. O., BERNSTEIN, M., BREM, H., SLOAN, A., BERGER, M. S., CHANG, S. & GLIOMA OUTCOMES, I. 2003. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*, 99, 467-73.
- LEE, H., LEE, E. & JANG, I. Y. 2020. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci*, 35, e16.
- LINOS, E., RAINE, T., ALONSO, A. & MICHAUD, D. 2007. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1544-50.
- LOUIS, D. N., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., CAVENEE, W. K., BURGER, P. C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B. W. & KLEIHUES, P. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114, 97-109.
- LOUIS, D. N., PERRY, A., REIFENBERGER, G., VON DEIMLING, A., FIGARELLA-BRANGER, D., CAVENEE, W. K., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., KLEIHUES, P. & ELLISON, D. W. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, 131, 803-820.
- LOUIS, D. N., PERRY, A., WESSELING, P., BRAT, D. J., CREE, I. A., FIGARELLA-BRANGER, D., HAWKINS, C., NG, H. K., PFISTER, S. M., REIFENBERGER, G., SOFFIETTI, R., VON DEIMLING, A. & ELLISON, D. W. 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*.

- MAHBOOB, S., MCPHILLIPS, R., QIU, Z., JIANG, Y., MEGGS, C., SCHIAVONE, G., BUTTON, T., DESMULLIEZ, M., DEMORE, C., COCHRAN, S. & ELJAMEL, S. 2016. Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg*, 92, 255-263.
- MALMSTRÖM, A., GRØNBERG, B. H., MAROSI, C., STUPP, R., FRAPPAZ, D., SCHULTZ, H., ABACIOGLU, U., TAVELIN, B., LHERMITTE, B., HEGI, M. E., ROSELL, J. & HENRIKSSON, R. 2012. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13, 916-926.
- MASON, M., LAPERRIERE, N., WICK, W., REARDON, D. A., MALMSTROM, A., HOVEY, E., WELLER, M. & PERRY, J. R. 2016. Glioblastoma in the elderly: making sense of the evidence. *Neuro-oncology practice*, 3, 77-86.
- MCFALINE-FIGUEROA, J. R. & LEE, E. Q. 2018. Brain Tumors. *Am J Med*, 131, 874-882.
- MIJDERWIJK, H. J., STEYERBERG, E. W., STEIGER, H. J., FISCHER, I. & KAMP, M. A. 2019. Fundamentals of Clinical Prediction Modeling for the Neurosurgeon. *Neurosurgery*, 85, 302-311.
- MILES, D. 1999. Modelling the impact of demographic change upon the economy. *Economic Journal*, 109, 1-36.
- MOR, V., LALIBERTE, L., MORRIS, J. N. & WIEMANN, M. 1984. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*, 53, 2002-7.
- MUNOZ-BENDIX, C., RAPP, M., MIJDERWIJK, H. J., VON SASS, C., DIBUE-ADJEI, M., CORNELIUS, J. F., STEIGER, H. J., TUROWSKI, B., SABEL, M. & KAMP, M. A. 2019. Risk factors for in-brain local progression in elderly patients after resection of cerebral metastases. *Sci Rep*, 9, 7431.
- MUOIO, B., GIOVANELLA, L. & TREGLIA, G. 2018. Recent Developments of 18F-FET PET in Neuro-oncology. *Curr Med Chem*, 25, 3061-3073.
- OMURO, A. & DEANGELIS, L. M. 2013. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*, 310, 1842-50.
- OSTROM, Q. T., GITTLEMAN, H., FARAH, P., ONDRACEK, A., CHEN, Y., WOLINSKY, Y., STROUP, N. E., KRUCHKO, C. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2013. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*, 15 Suppl 2, ii1-ii56.
- PARKER, S. G., MCCUE, P., PHELPS, K., MCCLEOD, A., ARORA, S., NOCKELS, K., KENNEDY, S., ROBERTS, H. & CONROY, S. 2018. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing*, 47, 149-155.
- PERRY, J. R., LAPERRIERE, N., O'CALLAGHAN, C. J., BRANDES, A. A., MENTEN, J., PHILLIPS, C., FAY, M., NISHIKAWA, R., CAIRNCROSS, J. G., ROA, W., OSOBA, D., ROSSITER, J. P., SAHGAL, A., HIRTE, H., LAIGLE-DONADEY, F., FRANCESCHI, E., CHINOT, O., GOLFINOPOULOS, V., FARISELLI, L., WICK, A., FEUVRET, L., BACK, M., TILLS, M., WINCH, C., BAUMERT, B. G., WICK, W., DING, K., MASON, W. P. & TRIAL, I. 2017. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*, 376, 1027-1037.
- PORTER, A. B., LACHANCE, D. H. & JOHNSON, D. R. 2015. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis. *Cancer Causes Control*, 26, 179-185.
- RAHMAN, M., KRESAK, J., YANG, C., HUANG, J., HISER, W., KUBILIS, P. & MITCHELL, D. 2018. Analysis of immunobiologic markers in primary and recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*, 137, 249-257.
- RAJARAMAN, P., MELIN, B. S., WANG, Z., MCKEAN-COWDIN, R., MICHAUD, D. S., WANG, S. S., BONDY, M., HOULSTON, R., JENKINS, R. B., WRENSCH, M., YEAGER, M., AHLBOM, A., ALBANES, D., ANDERSSON, U., FREEMAN, L. E., BURING, J. E., BUTLER, M. A., BRAGANZA, M., CARREON, T., FEYCHTING, M., FLEMING, S. J., GAPSTUR, S. M., GAZIANO, J. M., GILES, G. G., HALLMANS, G., HENRIKSSON, R., HOFFMAN-BOLTON, J., INSKIP, P. D., JOHANSEN, C., KITAHARA, C. M., LATHROP, M., LIU, C., LE MARCHAND, L., LINET, M. S., LONN, S., PETERS, U., PURDUE, M. P., ROTHMAN, N., RUDER, A. M., SANSON, M., SESSO, H. D., SEVERI, G., SHU, X. O., SIMON, M., STAMPFER, M., STEVENS, V. L., VISVANATHAN, K., WHITE, E., WOLK, A., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A., ZHENG, W., DECKER, P., ENCISO-MORA, V., FRIDLEY, B., GAO, Y. T., KOSEL, M., LACHANCE, D. H., LAU, C., RICE, T., SWERDLOW, A., WIEMELS, J. L., WIENCKE, J. K., SHETE, S., XIANG, Y. B., XIAO, Y., HOOVER, R. N., FRAUMENI, J. F., JR., CHATTERJEE, N., HARTGE, P. & CHANOCK, S. J. 2012. Genome-wide association study of glioma and meta-analysis. *Hum Genet*, 131, 1877-88.
- REIFENBERGER, G., HENTSCHEL, B., FELSBURG, J., SCHACKERT, G., SIMON, M., SCHNELL, O., WESTPHAL, M., WICK, W., PIETSCH, T., LOEFFLER, M., WELLER, M. & GERMAN GLIOMA, N. 2012. Predictive

- impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer*, 131, 1342-50.
- REIJNEVELD, J. C., VOEST, E. E. & TAPHOORN, M. J. 2000. Angiogenesis in malignant primary and metastatic brain tumors. *J Neurol*, 247, 597-608.
- REINERTSEN, I., LINDSETH, F., ASKELAND, C., IVERSEN, D. H. & UNSGARD, G. 2014. Intra-operative correction of brain-shift. *Acta Neurochir (Wien)*, 156, 1301-10.
- ROUSSEAU, A., MOKHTARI, K. & DUYCKAERTS, C. 2008. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed? *Current opinion in neurology*, 21, 720-727.
- RØNNING, P. A., HELSETH, E., MELING, T. R. & JOHANNESSEN, T. B. 2012. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro-oncology*, 14, 1178-1184.
- SCHMIDINGER, M., LINZMAYER, L., BECHERER, A., FAZENY-DOEMER, B., FAKHRAI, N., PRAYER, D., KILLER, M., UNGERSBOECK, K., DIECKMANN, K. & MAROSI, C. 2003. Psychometric- and quality-of-life assessment in long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol*, 63, 55-61.
- SCOTT, J. N., BRASHER, P. M. A., SEVICK, R. J., REWCASTLE, N. B. & FORSYTH, P. A. 2002. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*, 59, 947-949.
- SENF, C., BINK, A., FRANZ, K., VATTER, H., GASSER, T. & SEIFERT, V. 2011. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 12, 997-1003.
- SHETE, S., HOSKING, F. J., ROBERTSON, L. B., DOBBINS, S. E., SANSON, M., MALMER, B., SIMON, M., MARIE, Y., BOISSELIER, B., DELATTRE, J. Y., HOANG-XUAN, K., EL HALLANI, S., IDBAIH, A., ZELENKA, D., ANDERSSON, U., HENRIKSSON, R., BERGENHEIM, A. T., FEYCHTING, M., LONN, S., AHLBOM, A., SCHRAMM, J., LINNEBANK, M., HEMMINKI, K., KUMAR, R., HEPWORTH, S. J., PRICE, A., ARMSTRONG, G., LIU, Y., GU, X., YU, R., LAU, C., SCHOEMAKER, M., MUIR, K., SWERDLOW, A., LATHROP, M., BONDY, M. & HOULSTON, R. S. 2009. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet*, 41, 899-904.
- STUMMER, W. & KAMP, M. A. 2009. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Current opinion in neurology*, 22, 645-649.
- STUMMER, W., NOVOTNY, A., STEPP, H., GOETZ, C., BISE, K. & REULEN, H. J. 2000. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *Journal of Neurosurgery*, 93, 1003-1013.
- STUMMER, W., PICHLMEIER, U., MEINEL, T., WIESTLER, O. D., ZANELLA, F., REULEN, H.-J. & GROUP, A. L.-G. S. 2006. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet. Oncology*, 7, 392-401.
- STUPP, R., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M. J., BELANGER, K., BRANDES, A. A., MAROSI, C., BOGDAHN, U., CURSCHMANN, J., JANZER, R. C., LUDWIN, S. K., GORLIA, T., ALLGEIER, A., LACOMBE, D., CAIRNCROSS, J. G., EISENHAEUER, E., MIRIMANOFF, R. O., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R., TREATMENT OF CANCER BRAIN, T., RADIOTHERAPY, G. & NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS, G. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352, 987-96.
- STUPP, R., TAILLIBERT, S., KANNER, A., READ, W., STEINBERG, D., LHERMITTE, B., TOMS, S., IDBAIH, A., AHLUWALIA, M. S., FINK, K., DI MECO, F., LIEBERMAN, F., ZHU, J. J., STRAGLIOTTO, G., TRAN, D., BREM, S., HOTTINGER, A., KIRSON, E. D., LAVY-SHAHAF, G., WEINBERG, U., KIM, C. Y., PAEK, S. H., NICHOLAS, G., BRUNA, J., HIRTE, H., WELLER, M., PALT, Y., HEGI, M. E. & RAM, Z. 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, 2306-2316.
- STUPP, R., TAILLIBERT, S., KANNER, A. A., KESARI, S., STEINBERG, D. M., TOMS, S. A., TAYLOR, L. P., LIEBERMAN, F., SILVANI, A., FINK, K. L., BARNETT, G. H., ZHU, J. J., HENSON, J. W., ENGELHARD, H. H., CHEN, T. C., TRAN, D. D., SROUBEK, J., TRAN, N. D., HOTTINGER, A. F., LANDOLFI, J., DESAI, R., CAROLI, M., KEW, Y., HONNORAT, J., IDBAIH, A., KIRSON, E. D., WEINBERG, U., PALT, Y., HEGI, M. E. & RAM, Z. 2015. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314, 2535-43.
- STUPP, R., WONG, E. T., KANNER, A. A., STEINBERG, D., ENGELHARD, H., HEIDECHE, V., KIRSON, E. D., TAILLIBERT, S., LIEBERMANN, F., DBALY, V., RAM, Z., VILLANO, J. L., RAINOV, N., WEINBERG, U., SCHIFF, D., KUNSCHNER, L., RAIZER, J., HONNORAT, J., SLOAN, A., MALKIN, M., LANDOLFI, J. C., PAYER, F., MEHDORN, M., WEIL, R. J., PANNULLO, S. C., WESTPHAL, M., SMRCKA, M., CHIN, L.,

- KOSTRON, H., HOFER, S., BRUCE, J., COSGROVE, R., PALEOLOGOUS, N., PALT, Y. & GUTIN, P. H. 2012. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*, 48, 2192-202.
- SWANSON, K. D., LOK, E. & WONG, E. T. 2016. An Overview of Alternating Electric Fields Therapy (NovoTTF Therapy) for the Treatment of Malignant Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16, 8.
- TAMIMI, A. F. & JUWEID, M. 2017. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: DE VLEESCHOUWER, S. (ed.) *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications.
- THAKKAR, J. P., DOLECEK, T. A., HORBINSKI, C., OSTROM, Q. T., LIGHTNER, D. D., BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. & VILLANO, J. L. 2014. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23, 1985-1996.
- UZUKA, T., ASANO, K., SASAJIMA, T., SAKURADA, K., KUMABE, T., BEPPU, T., ICHIKAWA, M., KITANAKA, C., AOKI, H., SAITO, K., OGASAWARA, K., TOMINAGA, T., MIZOI, K., OHKUMA, H., FUJII, Y., KAYAMA, T. & TOHOKU BRAIN TUMOR STUDY, G. 2014. Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol*, 116, 299-306.
- VERGER, E., SALAMERO, M. & CONILL, C. 1992. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 28A, 1328-1330.
- VREDENBURGH, J. J., DESJARDINS, A., HERNDON, J. E., 2ND, DOWELL, J. M., REARDON, D. A., QUINN, J. A., RICH, J. N., SATHORNSUMETEE, S., GURURANGAN, S., WAGNER, M., BIGNER, D. D., FRIEDMAN, A. H. & FRIEDMAN, H. S. 2007. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*, 13, 1253-9.
- WELLER, M. & REIFENBERGER, G. 2020. Beyond the World Health Organization classification of central nervous system tumors 2016: what are the new developments for gliomas from a clinician's perspective? *Curr Opin Neurol*, 33, 701-706.
- WELLER, M., TABATABAI, G., KASTNER, B., FELSBERG, J., STEINBACH, J. P., WICK, A., SCHNELL, O., HAU, P., HERRLINGER, U., SABEL, M. C., WIRSCHING, H. G., KETTER, R., BAHR, O., PLATTEN, M., TONN, J. C., SCHLEGEL, U., MAROSI, C., GOLDBRUNNER, R., STUPP, R., HOMICSKO, K., PICHLER, J., NIKKHAH, G., MEIXENSBERGER, J., VAJKOCZY, P., KOLLIAS, S., HUSING, J., REIFENBERGER, G., WICK, W. & GROUP, D. S. 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, 2057-64.
- WELLER, M., VAN DEN BENT, M., TONN, J. C., STUPP, R., PREUSSER, M., COHEN-JONATHAN-MOYAL, E., HENRIKSSON, R., RHUN, E. L., BALANA, C., CHINOT, O., BENDSZUS, M., REIJNEVELD, J. C., DHERMAIN, F., FRENCH, P., MAROSI, C., WATTS, C., OBERG, I., PILKINGTON, G., BAUMERT, B. G., TAPHOORN, M. J. B., HEGI, M., WESTPHAL, M., REIFENBERGER, G., SOFFIETTI, R., WICK, W. & EUROPEAN ASSOCIATION FOR NEURO-ONCOLOGY TASK FORCE ON, G. 2017. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet. Oncology*, 18, e315-e329.
- WESSELING, P. & CAPPER, D. 2018. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 44, 139-150.
- WESTER, H. J., HERZ, M., WEBER, W., HEISS, P., SENEKOWITSCH-SCHMIDTKE, R., SCHWAIGER, M. & STOCKLIN, G. 1999. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med*, 40, 205-12.
- WHITE, M. L., ZHANG, Y., KIRBY, P. & RYKEN, T. C. 2005. Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? *American Journal of Neuroradiology*, 26, 784-790.
- WICK, W., PLATTEN, M., MEISNER, C., FELSBERG, J., TABATABAI, G., SIMON, M., NIKKHAH, G., PAPSDORF, K., STEINBACH, J. P., SABEL, M., COMBS, S. E., VESPER, J., BRAUN, C., MEIXENSBERGER, J., KETTER, R., MAYER-STEINACKER, R., REIFENBERGER, G. & WELLER, M. 2012. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13, 707-715.
- WICK, W., STEINBACH, J. P., KUKER, W. M., DICHGANS, J., BAMBERG, M. & WELLER, M. 2004. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology*, 62, 2113-5.

WILSON, T. A., KARAJANNIS, M. A. & HARTER, D. H. 2014. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int*, 5, 64.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Marcel Alexander Kamp bedanken. Er hat mich ausgezeichnet betreut und stand mir als Ansprechpartner jederzeit zur Seite. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger und Herrn Prof. Dr. med. Daniel Hänggi für die Möglichkeit in der neurochirurgischen Klinik promovieren zu dürfen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Hendrik-Jan Mijderwijk. Er hat mich während meines gesamten Promotionsvorhabens unterstützt und war jederzeit für meine offenen Fragen da. Zudem danke ich ihm für die erstklassige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Erstellung der Publikation.

Zudem gilt auch ein ganz besonderer Dank den Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meiner Schwester, für die unermüdliche Unterstützung während meines Promotionsvorhabens und auch des gesamten Studiums bedanken.

Danke!