

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

Direktorin: Prof. Dr. Katharina Faust

Einfluss der unterschiedlichen *Second-line*-Therapien bei rezidierten Glioblastom
Patienten - eine retrospektive, monozentrische Studie

Dissertation

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

vorgelegt von

Hannah Fischer

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Marion Rapp

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Anna Gertrud Brunn

Für meine Großeltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Rapp, M. *; Fischer, H. *; Steinmann, J.; Sabel, M.; Staub-Bartelt, F. Evaluation of Clinical Outcome and Survival Under Application of Various Therapies at First Recurrence in Patients with Glioblastoma. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 6550

* These authors contributed equally to this work

Zusammenfassung

Das Glioblastom hat noch immer eine infauste Prognose. Dennoch gibt es Studien, welche einen Überlebensvorteil für die Patienten nach der Erstdiagnose nachweisen und so den Rahmen der aktuellen Goldstandard-Therapie setzen. Nach der Diagnose eines Tumorrezidivs ist keine Standardtherapie festgelegt. Das weitere Vorgehen wird individuell mit dem Patienten besprochen. Dieses ist variabel und abhängig von den bisherigen Vortherapien, der Tumorlokalisation und dem klinischen Zustand des Patienten. Aufgrund einer medianen Überlebensdauer von sechs bis neun Monaten nach der Diagnose des Rezidivs muss hier individuell abgewogen werden zwischen einer möglichen Lebenszeitverlängerung und einer möglichen Einschränkung der Lebensqualität. Die aktuelle Datenlage bezüglich der Beeinflussung der Lebensqualität ist weiterhin marginal.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, welche Therapie bei Glioblastom-Rezidiven die größten Chancen für die Patienten bietet. Es wurden 350 Patienten mit der Diagnose des ersten Glioblastom-Rezidivs in die Studie eingeschlossen. Als *Outcome*-Parameter wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall ab der Diagnose des ersten Rezidivs gewählt. Zudem wurde der klinische Status anhand des Karnofsky Performance Status erfasst. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine invasive Therapie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben ab dem Datum der Diagnosestellung des ersten Rezidivs hat. Entgegen der Erwartung, dass eine intensive Therapie eine Verschlechterung des klinischen Zustandes bedeutet, demonstrieren die Daten, dass auch umfassende therapeutische Maßnahmen einen signifikanten Vorteil im klinischen Status erwirken können. Zudem konnte in der Studie gezeigt werden, dass insbesondere ein hohes Resektionsausmaß einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des Patienten hat. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass eine intensive und invasive Therapie bei entsprechendem Patientenwillen angestrebt werden sollte, da bei einem ausreichend gutem klinischen Status, nicht zwingend mit einer Verschlechterung gerechnet werden muss.

Abstract

Glioblastoma still has an infaust prognosis. Nevertheless, there are studies that demonstrate a survival advantage for patients after the initial diagnosis. This set the framework of the current standard therapy. After the diagnosis of tumor recurrence, no standard therapy is established. The further procedure is discussed individually with the patient, is variable and depends on the previous therapies, the tumor location and the clinical condition of the patient. Due to a median survival period of about six to nine months after diagnosis of the recurrence, it must be weighed up individually between possible prolongation of life and possible restriction of quality of life. The current data situation regarding the influence on quality of life is still marginal.

This retrospective study investigated which therapy offers the greatest opportunities for patients in glioblastoma recurrence. 350 patients with the diagnosis of the first glioblastoma recurrence were included in the study. Overall survival and the progression-free interval from the diagnosis of the first recurrence were chosen as outcome parameters. In addition, the clinical status was recorded based on the Karnofsky performance status. It was shown that invasive therapy has a positive influence on overall survival from the date of diagnosis. Contrary to the expectation that intensive therapy means a deterioration of the clinical condition, our data demonstrate that even comprehensive therapeutic measures can achieve a significant advantage in clinical status. In addition, our study showed that a high degree of resection has a significant influence on the survival of the patient.

From our results, it can be deduced that intensive and invasive therapy should be aimed at with the appropriate patient will, since a sufficiently good clinical status does not necessarily have to be expected to worsen.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA *5-Aminoälvulinsäure*

BCNU *Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea*

CR *Vollständige Remission*

CT *Computertomographie*

DNA *Deoxyribonucleic acid*

EGFR *Epidermal Growth Factor
Receptor*

Erstdiagnose *ED*

FET *Fluor-Ethyl-Tyrosin*

FLAIR *Fluid-attenuated-inversion-
recovery*

Gy *Gray*

HR *Hazard Ratio*

IDH *Isocitrat-Dehydrogenase*

IOM *Intraoperatives
neurophysiologisches Monitoring*

KPS *Karnofsky Performance Status*

MGMT *O-6-Methylguanin-DNA-
Methyltransferase*

MRT *Magnetresonanztomographie*

OS *Overall-Survival*

PACS *Picture Archiving and
Communication System*

PCR *Polymerase chain reaction*

PD *Progress*

PET *Positronen-Emissions-
Tomografie*

PFS *Progressionsfreies Überleben*

PR *Partielle Remission*

RANO *Response Assessment in
Neuro-Oncology*

SD *Stabile Erkrankung*

SE *Standardfehler*

Standardabweichungen SD

TERT *Telomerase-Reverse-
Transkriptase-Gens*

TMZ *Temozolomid*

VIF *Varianzinflationsfaktor*

WHO *World Health Organization*

ZNS *Zentrales Nervensystem*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Das Glioblastom</i>	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Symptomatik	2
1.1.4	Diagnostik	3
1.1.5	Histopathologie und Molekulargenetik	4
1.1.6	Isocitrat-Dehydrogenase	6
1.1.7	Methylguanin-Methyltransferase	6
1.1.8	Therapie	7
1.1.8.1	Operation	8
1.1.8.2	Strahlentherapie	10
1.1.8.3	Chemotherapie	11
1.1.8.4	Tumor Treating Fields	13
1.1.8.5	Palliative Versorgung	13
1.1.9	Verlaufskontrolle	14
1.2	<i>Lebensqualität</i>	16
1.2.1	Karnofsky Performance Status	16
2	Ziele der Arbeit	19
3	Genderhinweis	20
4	Material und Methoden	21
4.1	<i>Studiendesign</i>	21
4.2	<i>Einschlusskriterien</i>	21
4.3	<i>Therapiegruppen</i>	21
4.4	<i>Datenerhebung</i>	22
4.4.1	Patientendaten	22
4.4.2	Tumordaten	22
4.4.3	Klinischer Status	23
4.4.4	Überlebensdaten	23

4.5	<i>Statistische Auswertung</i>	24
5	<i>Ergebnisse</i>	26
5.1	<i>Patientenkollektiv</i>	26
5.2	<i>Tumorcharakteristik</i>	28
5.3	<i>Therapiegruppen</i>	30
5.4	<i>Klinischer Status</i>	32
5.5	<i>Überlebensdaten</i>	34
5.6	<i>Einfluss der einzelnen Therapieoptionen</i>	37
5.6.1	<i>Operation</i>	37
5.6.1.1	<i>Intraoperatives Neuromonitoring</i>	38
5.6.1.2	<i>Wach-Operation</i>	40
5.6.1.3	<i>Carmustin-Wafer</i>	41
5.6.2	<i>Adjuvante Therapie</i>	42
5.6.2.1	<i>Chemotherapie</i>	42
5.6.2.2	<i>Strahlentherapie</i>	46
5.7	<i>Auswirkung von Einflussfaktoren</i>	47
5.7.1	<i>Einfluss der Methylierung des MGMT-Promotors</i>	48
5.7.2	<i>Einfluss des Alters</i>	49
5.7.3	<i>Einfluss des klinischen Status</i>	53
5.7.4	<i>Einfluss des Tumervolumens</i>	56
5.7.5	<i>Einfluss des Resttumorgewebes</i>	58
6	<i>Diskussion</i>	62
6.1	<i>Das Studienkollektiv</i>	62
6.2	<i>Der klinische Status</i>	63
6.3	<i>Die Überlebensdaten</i>	64
6.4	<i>Einfluss der einzelnen Therapieoptionen</i>	66
6.4.1	<i>Operation</i>	66
6.4.2	<i>Chemotherapie</i>	68
6.4.3	<i>Strahlentherapie</i>	68
6.5	<i>Einflussfaktoren</i>	69

6.6	<i>Limitationen der Studie</i>	74
6.7	<i>Schlussfolgerung</i>	75
7	Literaturverzeichnis	76
8	Abbildungsverzeichnis	83
9	Tabellenverzeichnis	84
	Danksagung	86

1 Einleitung

1.1 Das Glioblastom

1.1.1 Epidemiologie

Ein Fünftel der Todesfälle in Deutschland hat seine Ursache in Krebserkrankungen [1]. Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen mit einem Anteil von 1,7% einen geringen Anteil innerhalb der Gruppe der malignen Erkrankungen dar [2]. 95% dieser Tumore sind im Gehirn lokalisiert [3]. Tumore des ZNS werden als sehr aggressive Tumore eingestuft. Sie machen 2,6% der Todesfälle, die mit einer Krebserkrankung einhergehen, aus. Das Glioblastom hat unter den soliden Tumoren eine der schlechtesten 5-Jahres-Überlebensraten. Die Prognose liegt bei einer mittleren Lebenserwartung von 1 bis 1,5 Jahren [2]. Im Median tritt die erste Progression nach der Standardtherapie nach einem Zeitraum von ungefähr sieben Monaten auf [4].

Das mediane Alter der Erstmanifestation des Glioblastoms liegt im 65. Lebensjahr [5]. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen [3].

1.1.2 Ätiologie

Glioblastome gehören der Entität der Gliome an und bilden mit einem Anteil von 71,1% bei männlichen Patienten und 68,7% bei weiblichen Patienten den größten Anteil innerhalb der primären malignen Hirntumoren [3]. Die Bezeichnung Gliom ist ein Überbegriff für hirneigene Tumore, die aus Gliazellen entstehen [6]. Zu den Gliomen gehören Oligodendrogliome, Ependymome und astrozytotische Gliome. Das Glioblastom wird den astrozytotischen Gliomen zugeordnet. Gliome werden anhand der Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) in Grade unterteilt. Glioblastome gehören dem Grad 4 an und sind entsprechend der Klassifikation Tumore mit der höchsten Malignität [7, 8]. Sie entstehen ohne die vorherige Diagnose eines niedriggradigen Glioms. Diese Art der Entstehung wird auch als *de-novo* Entstehung bezeichnet [9].

Die Ätiologie der Glioblastome ist bisweilen weitestgehend unbekannt [10]. In verschiedenen Studien konnte bisher ausschließlich für eine therapeutische Strahlenexposition in hohen Dosen ein cancerogenes Potential nachgewiesen

werden. Eine Strahlenexposition, welche unter diagnostischen Gesichtspunkten und in einer deutlich niedrigeren Dosis als beim therapeutischen Einsatz erfolgt, ist mutmaßlich kein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Glioblastoms [11]. Eine Metastasierung des Glioblastoms ist nur in sehr wenigen Fällen beschrieben worden [12].

1.1.3 Symptomatik

Glioblastome sind in unterschiedlichen Arealen des Gehirns, insbesondere supratentoriell, lokalisiert. Dies bedingt unter anderem die große Variabilität der Symptomatik [10]. Typischerweise präsentieren sich die Patienten mit progredienten neurologischen Symptomen. Insbesondere handelt es sich dabei häufig um fokalneurologische Ausfälle, wie zum Beispiel Aphasien, Paresen und Gesichtsfelddefekte. Grenzt das Tumorgewebe unmittelbar an ein eloquentes Areal, können auch Tumore mit kleinen Volumina zu ausgeprägten Defiziten führen. Ein weiteres typisches Symptom sind fokale epileptische Anfälle, die bei 25-50% der Patienten auftreten [2]. Die Entstehung dieser Symptomatik beruht auf primären Auswirkungen des Tumorwachstums, da das funktionelle Hirngewebe durch den Tumor und die entstehenden nekrotischen Anteile unmittelbar beschädigt wird [10].

Steigt durch die Größe des Tumors der Hirndruck, kann dies zu einer sekundären Symptomatik führen, die sich häufig in Kopfschmerzen äußert [10]. Insbesondere ein morgendlich auftretender Kopfschmerz ist als Warnsignal für einen intrakraniellen Druckanstieg zu werten [2]. Eine kontinuierliche Progredienz der Schmerzen und Erbrechen im nüchternen Zustand ist ebenfalls ein Hinweis für das Vorliegen einer intrakraniellen Raumforderung [13].

Durch eine Überschneidung innerhalb der Symptomatik sind potenzielle Differentialdiagnosen der Schlaganfall und entzündliche Erkrankungen des ZNS. Hier ist als Beispiel die multiple Sklerose zu nennen. Auch das Delir oder dementielle Erkrankungen werden in einigen Fällen zunächst diagnostiziert [13]. Insbesondere wenn Patienten bereits eine Strahlentherapie bei einem Glioblastom erhalten haben, ist eine Differenzierung zwischen einer Strahlennekrose und einem Tumorrezidiv teilweise schwierig, da die Symptomatik dieser beiden Befunde sehr ähnlich sein kann [14].

Eine massiv fortschreitende oder eine plötzlich stark ausgeprägte Symptomatik sollte umgehend abgeklärt werden, da es sich hierbei um ein ausgeprägtes Tumorwachstum, eine Blutung eines Tumors oder um ein entzündliches Geschehen handeln kann und somit ein akuter Handlungsbedarf vorliegen kann [13].

1.1.4 Diagnostik

Bei einer entsprechenden Symptomatik und einem klinischen Verdacht auf eine cerebrale Raumforderung wird als erster diagnostischer Schritt eine Bildgebung durchgeführt. Auch in der Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie werden regelmäßig bildgebende Verfahren angewandt. Dabei erfolgt häufig eine Magnetresonanztomographie (MRT) und seltener eine Computertomographie (CT) [10]. Letztere wird nur durchgeführt, wenn eine längerdauernde Untersuchung nicht möglich ist oder die Patienten beispielsweise einen nicht MRT-fähigen Herzschrittmacher tragen [13]. Im CT-Bild stellt sich das Glioblastom als eine hypodense Läsion im Vergleich zu dem umgebenden und gesunden Hirngewebe dar [15]. In der MRT-Aufnahme ist eine bessere Beurteilung der Feinstruktur des Tumors möglich. Das Glioblastom bildet sich dort durch ein umgebendes Ödem und eine zentrale Nekrose ab [10]. In der T1-Aufnahme stellt sich das Glioblastom analog zu der CT-Aufnahme hypo- bis isointens im Vergleich zur Umgebung dar. Die T2-Aufnahme zeigt das Glioblastom hingegen hyperintens [15]. Aufgrund der ähnlichen Darstellung von Hirngewebe und Tumorgewebe in nativen Aufnahmen wird dem Patienten Kontrastmittel verabreicht, um genauer zwischen den abgebildeten Strukturen differenzieren zu können. Standardmäßig wird zu diesem Zweck Gadolinium appliziert [16]. Typischerweise reichert sich das Kontrastmittel in variabler Ausprägung in den Randbereichen des Tumors an, sodass diese besser abgegrenzt werden können [17]. Bei Patienten, die durch eine massive neurologische Symptomatik auffällig werden, erfolgt im Akutfall eine CT-Aufnahme ohne Kontrastmittel [13].

Die Befundung der Bildgebung ist insbesondere bei Patienten kompliziert, bei denen nach der Erstdiagnose eine Therapie wie die chirurgische Resektion oder eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten kann

möglicherweise nicht genau zwischen einem Rezidiv und einem durch die Therapie induziertem Effekt unterschieden werden, da die Anatomie unter Umständen verändert ist [18]. Die Bildgebung muss in diesen Fällen um andere Verfahren ergänzt werden. Nuklearmedizinische Methoden stellen weiterführende diagnostische Möglichkeiten dar. Dabei wird in der Hirntumordiagnostik insbesondere auf eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zurückgegriffen [10], welche durch die Untersuchung biochemischer Prozesse die Befunde der MRT-Bildgebung untermauern kann [19]. Zur Darstellung der Stoffwechselaktivität wird die Aminosäure Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) verabreicht. Da es in Gliomen zu einer verstärkten Proteinsynthese kommt, wird auch diese markierte Aminosäure verstärkt zu Proteinen verstoffwechselt. Daher kann zum einen die Lokalisation und die Größe des Tumors dargestellt werden, zum anderen kann auch eine Aussage über die Stoffwechselaktivität des Tumors getroffen werden [20].

Die endgültige Diagnose des Glioblastoms oder die Diagnose des Rezidivs kann nur durch eine histopathologische und molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes gestellt werden. Dieses wird entweder im Rahmen der chirurgischen Resektion oder bei schwer zu resezierenden oder inoperablen Tumoren im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie gewonnen [13].

1.1.5 Histopathologie und Molekulargenetik

Glioblastome sind in der neuropathologischen Untersuchung typischerweise anhand einer zentralen Nekrose und eines invasiven Wachstumsverhaltens, welches sich durch eine Infiltration des umgebenden Hirngewebes zeigt, zu erkennen [21]. Zusätzlich finden sich pathologische Gefäßproliferate und anaplastische Kernveränderungen [22]. Die Kriterien, anhand derer die Hirntumore dem jeweiligen Grad zugeordnet werden, sind in der WHO-Klassifikation festgelegt. Zusätzlich zur histologischen Diagnostik wird eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt [23]. Diese dient dazu, die teils diffizile histologische Klassifizierung anhand weiterer molekularer Biomarker zu stützen [8].

Wenn in der histologischen Untersuchung nicht die typischen Merkmale des Glioblastoms detektiert werden, ist somit dennoch eine Diagnosestellung durch

die molekulargenetische Untersuchung möglich [8]. Bei einer Mutation des Promotors des Telomerase-Reverse-Transkriptase-Gens (TERT), einer Amplifikation des epidermalen Wachstumsfaktor-Gens (EGFR) oder einer Deletion des zehnten Chromosoms, welche mit einem Zugewinn des siebten Chromosoms verbunden ist (+7/-10), liegt per Definition ein Glioblastom vor [24]. In der erweiterten Diagnostik wird auch die O-6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) auf eine Methylierung des Promotors überprüft [25].

Wie in Abb. 1 zu sehen, bestehen neben dem Glioblastom das IDH-mutierte und 1p/19q-kodeletierte Oligodendrogliom und das IDH-mutierte Astrozytom in der Gruppe der adulten diffusen Gliome. Die Gradierung erfolgt von nun an innerhalb der Tumorentitäten. Glioblastome werden dennoch ausschließlich dem Grad 4 zugeordnet, während die IDH-mutierten Astrozytome in die Grade 2 bis 4 eingeteilt werden [8].

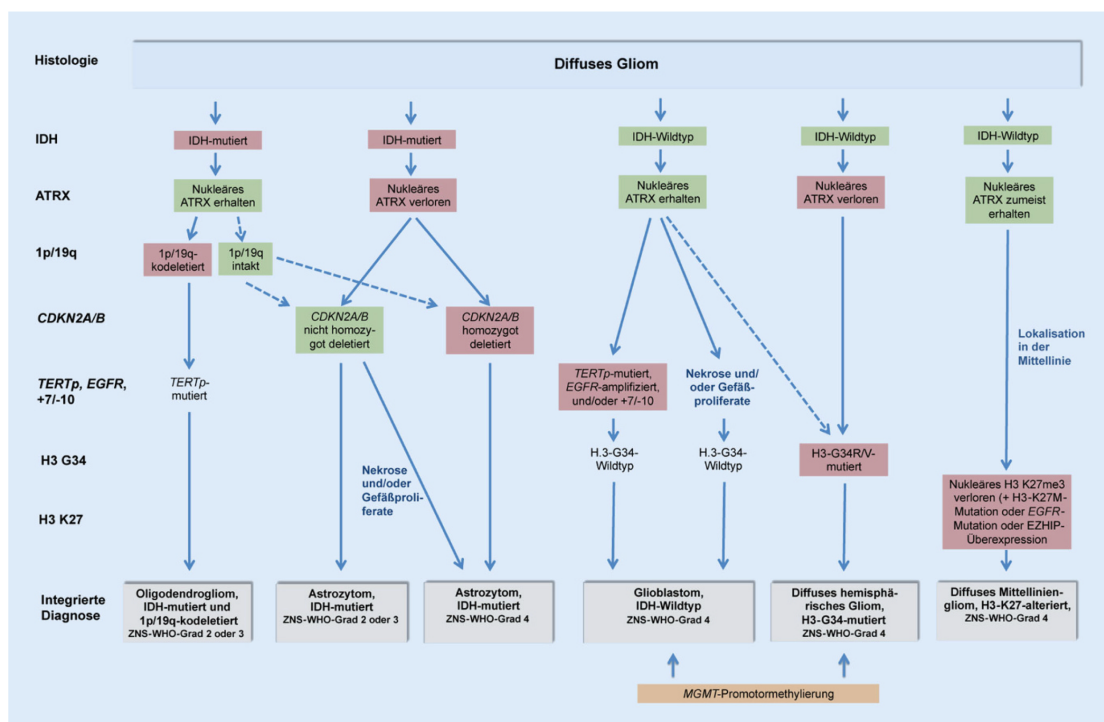


Abb. 1: Diagnoseschema für die Klassifizierung der diffusen Gliome vom adulten und pädiatrischen Typ

IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; CDKN: Cyclin-dependent Kinase inhibitor; ATRX: Alpha Thalassemia/mental Retardation Syndrome X-linked; MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; TERT: Telomerase reverse transcriptase; WHO: World Health Organization. In der Abbildung werden die Voraussetzungen dargestellt, welche erfüllt sein müssen, um ein spezifisches Gliom zu diagnostizieren, nach Weller et al. [8]

1.1.6 Isocitrat-Dehydrogenase

Im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchung wird die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) bezüglich vorliegender Mutationen untersucht. Diese ist biochemisch ein Teil des Citratzyklus [26] und liegt in drei Isoformen vor. Während die IDH1 im Zytoplasma und in Peroxisomen lokalisiert ist, befinden sich die IDH2 und die IDH3 ausschließlich in Mitochondrien [27]. Die IDH katalysiert einen NADP⁺ abhängigen Schritt, in welchem die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat erfolgt. Dementsprechend sind die Enzyme Teil zahlreicher metabolischer Prozesse im Körper [28]. Insbesondere in Gliomen liegen gehäuft Mutationen dieser Enzyme vor [29]. Dabei wird zwischen dem IDH-Wildtyp und den IDH-mutierten Gliomen unterschieden [23]. Die Diagnose Glioblastom kann ausschließlich bei Vorliegen eines IDH-Wildtyps gestellt werden. Liegt eine Mutation in der IDH vor, wird nach den entsprechenden weiteren Befunden ein IDH-mutiertes Astrozytom der verschiedenen Grade oder ein Oligodendrogliom diagnostiziert [8]. Bis zu der 2016 erschienenen WHO-Klassifikation konnten auch IDH-mutierte Tumore als Glioblastome diagnostiziert werden [24]. Diese wurden auch als sekundäre Glioblastome bezeichnet [30].

1.1.7 Methylguanin-Methyltransferase

Außerdem wird der Status der Methylierung des Promotors der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase erhoben [8]. Die MGMT wird durch ein Gen auf dem Chromosom 10q26 kodiert. Das Enzym katalysiert die Entfernung der Methylierungen der Base Guanin [31]. Die Position O6 ist ein essenzieller Angriffspunkt der alkylierenden Chemotherapie, da durch diese gezielt an dieser Stelle Methylierungen angebracht werden, welche Querverbindungen zwischen den Strängen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) erzeugen, sodass diese nicht mehr korrekt abgelesen werden kann und der Zelltod eingeleitet wird [32]. Durch die Entfernung der Methylgruppe durch die MGMT ist die Chemotherapie in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt [31].

Mittels einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (*Polymerase chain reaction*) oder einer Pyrosequenzierung wird bestimmt, ob eine Methylierung des Promotors vorliegt. Ist das Gen methyliert, ist die MGMT nicht funktionsfähig und

dementsprechend können entstandene DNA-Schäden, welche das Ziel des Einsatzes alkylierender Chemotherapie sind, nicht beseitigt werden [8]. Bei diesen Patienten ist dementsprechend von einer besseren Wirksamkeit der alkylierenden Chemotherapie auszugehen. Ungefähr ein Drittel der Patienten weisen einen methylierten MGMT-Promotor auf [33].

1.1.8 Therapie

Die Therapie des Glioblastoms setzt sich, wie in Abb. 2 zu sehen, aus verschiedenen Komponenten zusammen. Als therapeutische Optionen stehen die chirurgische Resektion, die Chemotherapie und die Strahlentherapie im Vordergrund, welche in unterschiedlichen Kombinationen, abhängig von den Voraussetzungen, die der jeweilige Patient aufweist, angewandt werden. Auch in der Therapie des Rezidivs können diese Therapieverfahren durchgeführt werden [34].

Zusätzlich erhalten die meisten Patienten symptomkontrollierende Maßnahmen. Dazu zählt unter anderem die Therapie mit Kortikosteroiden. Diese können das den Tumor umgebende Ödem und somit auch den Hirndruck mindern. Aus diesem Grund kann eine Reduktion der neurologischen Symptomatik erzielt werden. Da Dexamethason eine niedrige mineralokortikoide Wirkung zeigt, wird dieses bevorzugt eingesetzt. Aufgrund der dennoch möglichen unerwünschten Wirkungen muss die Gabe regelmäßig reevaluiert werden. Insbesondere hohe Dosen und lange Einnahmezeiträume steigern die Komplikationsrate erheblich [35].

Patienten, welche unter rezidivierenden Krampfanfällen leiden, erhalten zudem eine antikonvulsive Medikation. Dabei wird häufig auf Levetiracetam zurückgegriffen, da dieses einerseits eine potente Kontrolle der Anfälle ermöglichen kann und andererseits geringe Interaktionen mit den gängigen, in der Therapie verwendeten, Chemotherapeutika zeigt. Eine prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva ohne bisher aufgetretene Krampfanfälle ist dennoch nicht indiziert [13].

Durch die kurze Prognose, welche insbesondere ab der Diagnose des Rezidivs besteht, und die zu erwartende ausgeprägte Symptomatik der Erkrankung wird zusätzlich eine frühe palliativmedizinische Mitbetreuung empfohlen [36].

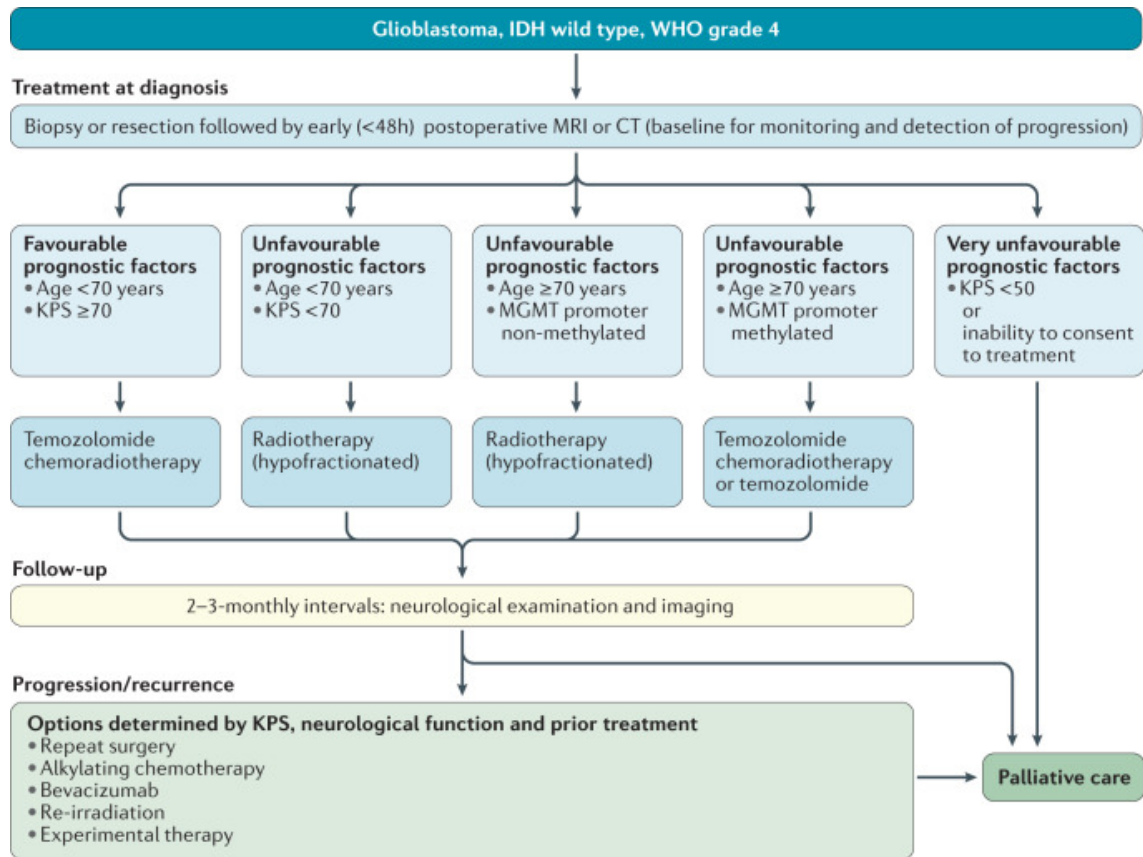


Abb. 2 Therapie des Glioblastoms, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4

IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; KPS: Karnofsky Performance Status; MRI: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie; WHO: World Health Organization. Die Abbildung zeigt die individuellen Therapiespfade bei der Erstdiagnose, welche in Abhängigkeit von dem Alter, von dem KPS und von dem MGMT-Status gewählt werden. Dabei wird zwischen günstigen, ungünstigen und sehr ungünstigen Prognosefaktoren unterschieden. Zusätzlich werden die Therapieoptionen bei Auftreten eines Rezidivs genannt, nach Weller et al. [34].

1.1.8.1 Operation

Die chirurgische Resektion dient zum einen dazu, die Tumorgöße zu reduzieren. So können die Symptome, welche durch den raumfordernden Effekt entstehen, gemindert werden. Andererseits werden im Rahmen der Operation auch Proben gewonnen, welche histopathologisch und molekulargenetisch untersucht werden können [37]. Trotz der insgesamt schlechten Prognose hat die chirurgische Resektion nach einer Studie von Lacroix et al. einen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten, da Patienten, bei denen ein hohes Resektionsausmaß erreicht

werden konnte, einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten haben, bei denen postoperativ ein großer Resttumor besteht [38]. Insbesondere die Lokalisation und die damit verbundene Eloquenz des Tumors ist relevant, da eine Nähe zu funktionellem Gewebe die Durchführung einer Operation erheblich erschweren kann und diese teilweise nur mit einem Risiko bleibender Defizite möglich ist. Eine vollständige Resektion ist nicht möglich, da das Glioblastom das umgebende Hirngewebe infiltriert [39]. Da die Patienten, bei denen ein Rezidiv diagnostiziert wurde, bereits eine erste Therapie erhalten haben, ist die Ausgangssituation unter Umständen eine andere als bei der Erstdiagnose, da sich die Therapie zum Beispiel auf den Allgemeinzustand auswirken kann und so die Voraussetzungen für eine Operation genau geprüft werden müssen [40].

Um das Ausmaß der Resektion zu steigern, werden verschiedene Verfahren angewendet. Einerseits kann die präoperativ angefertigte Bildgebung verwendet werden. Aus dieser wird ein drei-dimensionales Bild generiert. Unmittelbar vor Beginn der Operation wird mittels eines elektromagnetischen oder optischen Sensors die genaue Position des Schädels mit der Aufnahme verrechnet, sodass die Lokalisation des Tumors innerhalb des Schädels dargestellt wird und so eine zielgerichtete Resektion durchgeführt werden kann [33]. Andererseits ist eine Orientierung mittels intraoperativen Monitorings möglich. Dabei wird die Lokalisation motorischer und sensorischer Strukturen mittels Elektroden, die die entsprechenden Potentiale ableiten, detektiert [41]. Diese Technik wird auch in Operationen angewendet, die an wachen Patienten durchgeführt werden [42]. Auch die intraoperative optische Darstellung des Tumors ist eine Option, um den größtmöglichen Anteil des Tumorgewebes zu entfernen. Das Tumorgewebe lässt sich rein makroskopisch kaum von dem umgebenden physiologischen Hirngewebe unterscheiden [33]. Als Standard hat sich hier die Verwendung eines Vorläufermoleküls des Hämoglobins, der 5-Aminoävalinsäure (5-ALA), etabliert, welches unter der Verwendung von Blaulicht durch das Operationsmikroskop sichtbar gemacht werden kann. Hierzu muss dieses ungefähr zwei Stunden vor der Operation oral appliziert werden. Die Metabolite werden insbesondere durch das Tumorgewebe aufgenommen [43]. Eine von Stummer et al. durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie konnte einen signifikanten Effekt auf das Resektionsausmaß und auch auf das Gesamtüberleben der Patienten, bei denen

die Operation durch die Verwendung von 5-ALA unterstützt wurde, gegenüber den Patienten, welche eine Resektion unter Raumlicht erhielten, nachweisen [44]. Eine weitere Option, um den Tumor intraoperativ sichtbar zu machen, ist die sonographische Darstellung [45].

Da das Ziel der chirurgischen Resektion die umfassende Entfernung des Tumors unter Erhalt der maximalen Funktionalität ist, besteht die Möglichkeit, diese Funktionen unmittelbar im Rahmen einer Wach-Operation zu testen. Im Falle eines eloquenten Tumors ist es so möglich, das Resektionsausmaß zu vergrößern ohne, dass zwingend mehr postoperative unerwartete Defizite hingenommen werden müssen [46].

1.1.8.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie spielt eine zentrale Rolle in der postoperativen adjuvanten Therapie des Glioblastoms. Sie wird ungefähr drei bis vier Wochen nach der operativen Therapie begonnen. Zur Planung der Strahlentherapie wird eine Bildgebung angefertigt, aus welcher ein dreidimensionaler Bestrahlungsplan generiert wird. Insgesamt werden in der Standardtherapie der Erstmanifestation 60 Gray (Gy) appliziert. Dies wird in Tagesdosen von 1,8 Gy bis 2 Gy unterteilt. Die Bestrahlung erfolgt an fünf Tagen in der Woche über zunächst sechs Wochen [33]. Patienten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden und die Strahlentherapie unter den normalen Bedingungen nicht tolerieren würden, haben die Möglichkeit, ein hypofraktioniertes Bestrahlungsschema zu erhalten [47]. Ein solches Schema, welches aus einer reduzierten Gesamtdosis und einer reduzierten Bestrahlungsfrequenz besteht, wird auch bei Patienten angewandt, bei denen ein Rezidiv der Erkrankung therapiert wird. Meist wird hier eine Dosis von insgesamt 40 Gray in Einzeldosen von 2,5 Gray verabreicht [48].

Die Strahlentherapie kann auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Akute Nebenwirkungen treten innerhalb des ersten Therapiemonats auf und umfassen beispielsweise die Strahlendermatitis, eine Alopezie, Fatigue und die akute Enzephalopathie. Letztere äußert sich durch neurologische Symptome wie zum Beispiel Übelkeit, Kopfschmerzen und fokalneurologische Defizite. Subakute Nebenwirkungen treten zwischen dem ersten und dem sechsten Therapiemonat auf. Nebenwirkungen, die nach diesem Zeitraum auftreten, werden als späte

Nebenwirkungen bezeichnet. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich zum Beispiel um eine Pseudoprogression und eine Strahlennekrose [49]. Insbesondere letztere kann auch zu einer Verwechslung mit einem Rezidiv führen, da beide eine ähnliche Symptomatik zeigen [50]. Bei bis zu 15% der Patienten kommt es zu solch einer Strahlennekrose. Die genaue Inzidenz ist von den Modalitäten der Strahlentherapie abhängig [51].

1.1.8.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie dient dazu, das Wachstum der Tumorzellen zu beschränken. Ein Chemotherapeutikum, welches in der Therapie von Glioblastomen eingesetzt wird, muss die Blut-Hirn-Schranke passieren können [33].

Als Standardtherapie wird hierzu das oral zu applizierende alkylierende Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) verwendet, welches die Base Guanin der DNA methyliert. Die Methylierung erfolgt an den Stellen O6, N3 und N7. Dies führt dazu, dass die Guanin-Basen im Rahmen der Fehlerreparatur nicht zu einer funktionierenden DNA verbunden werden können und ausgeprägte Defekte [10] in Form von Doppelstrangbrüchen entstehen [31]. Der Zellzyklus wird durch diese strukturellen Defizite am Übergang von der G2-Phase in die Mitosephase unterbrochen und somit wird das Fortschreiten des Tumorwachstums vermindert [10]. Die Patienten erhalten bei der Erstdiagnose als Standard, simultan zur sechswöchigen Strahlentherapie, 75 Milligramm TMZ pro Quadratmeter ihrer Körperoberfläche pro Tag. Ist die erste Behandlungsphase abgeschlossen, durchlaufen die Patienten Therapiezyklen, welche ausschließlich aus Chemotherapie bestehen. Diese bestehen jeweils aus 28 Tagen. An den ersten fünf Tagen nehmen die Patienten 150-200 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche TMZ ein. An den übrigen Tagen wird kein TMZ eingenommen. Dieses Schema wird auch als STUPP-Schema bezeichnet [4]. Alternative Optionen, welche insbesondere bei Rezidiven eingesetzt werden, sind zum Beispiel der wöchentlich alternierende Einsatz von TMZ. Hierbei wird eine Woche lang täglich TMZ in einer Dosis von 100 bis 150 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche verabreicht. Darauf folgt eine Woche ohne Applikation von TMZ. Dieses Schema wird als *1 week on/ 1 week off* bezeichnet [52]. Auch die Verkürzung der initialen Phase auf drei Wochen ist möglich [53]. Als ein weiteres

Schema wird das so genannte Herrlinger-Schema eingesetzt. Dieses wird ausschließlich Patienten angeboten, welche einen methylierten MGMT-Promotor aufweisen. Auch in diesem Schema wird simultan zur Strahlentherapie TMZ eingesetzt. Zusätzlich wird in diesem Schema der Nitrosoharnstoff Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU) eingesetzt. Dieser wird auch als Carmustin bezeichnet [54]. BCNU gehört zu den Nitrosoharnstoffen, die ebenfalls den alkylierenden Chemotherapeutika angehören, sodass die Unterbindung der Replikation und Transkription ebenfalls durch Querverbindungen zwischen den DNA-Strängen erreicht wird [55]. Am ersten Tag jedes Zyklus erhalten die Patienten 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche BCNU und an den Tagen zwei bis sechs 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche TMZ. Im Anschluss an diese Phase erfolgt eine fünfwöchige Pause. Nach Beendigung der Strahlentherapie wird die Chemotherapie in Form von TMZ und BCNU weitergeführt [54].

Es existiert auch die Möglichkeit der lokalen Therapie. Carmustin kann auch in Form von Trägern in die Resektionshöhle eingelegt werden. Bei den Trägern handelt es sich um sogenannte Gliadel® *Wafer*, welche im Folgenden als Carmustin-*Wafer* bezeichnet werden. Die Einlage kann sowohl im Rahmen der Therapie der Erstmanifestation als auch in der Therapie des Rezidivs erfolgen [56]. Der Effekt dieser lokalen Therapie wird kontrovers diskutiert [57].

Durch die Therapie mit Chemotherapeutika können unerwünschte Wirkungen hervorgerufen werden. Durch die Therapie mit TMZ kommt es in einigen Fällen zur erheblichen Verminderung der Thrombozyten und Leukozyten, sodass infektiöse und hämorrhagische Komplikationen unter der Therapie auftreten können. Die entsprechenden Parameter müssen somit regelmäßig kontrolliert werden [58]. Durch die Therapie mit Nitrosoharnstoffen kann es ebenfalls gehäuft zu Leukopenien und Thrombozytopenien kommen. Auch Lungenfibrosen kommen bei den Patienten vermehrt vor [34]. Da es sich bei den Carmustin-*Wafers* um Fremdmaterial handelt, welches im Operationssitus verbleibt, ist eine mögliche weitere Komplikation die lokale Infektion [56].

Die Eigenschaft, dass Glioblastome vermehrt Gefäße bilden, um sich zu versorgen, begründet die Wirkung der Gruppe der Angiogenesehemmer [59]. Ein

Beispiel ist der monoklonale Antikörper Bevacizumab, dessen Angriffspunkt der *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist. Bei dem VEGF handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, der die Angiogenese fördert. Eine Überexpression ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Wird dieser durch Bevacizumab blockiert, werden weniger Blutgefäße ausgebildet und der Tumor wird folglich unterversorgt. Diese Option wird außerhalb der Europäischen Union vornehmlich Patienten mit einem Rezidiv angeboten [60]. Innerhalb der Europäischen Union wird es als Behandlungsoption für Patienten verwendet, bei denen eine Strahlennekrose vorliegt [61]. Ein Nachteil der Anwendung von Bevacizumab ist die Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke, da es diese stabilisiert und dementsprechend weniger permeabel macht [62]. Auch der Übertritt von Kontrastmittel kann vermindert werden, sodass die diagnostische Genauigkeit abnimmt [60].

1.1.8.4 Tumor Treating Fields

Eine weitere Behandlungsoption bieten *Tumor Treating Fields* (TTF). Im Rahmen dieser Therapie werden alternierende elektrische Felder im Frequenzbereich von 100 bis 300 Hertz zur Therapie eingesetzt. Dabei wird eine Spannung von einem bis drei Volt pro Zentimeter erreicht. Durch diese Therapie können spezifisch Tumorzellen in Apoptose versetzt werden und die Angiogenese unterbunden werden. Somit wird das fortschreitende Tumorwachstum inhibiert [63]. Nebenwirkungen, die durch diese Therapie hervorgerufen werden, beschränken sich hauptsächlich auf Irritationen der Haut. Im Rahmen einer Phase 3 Studie durch Stupp et al. konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von TTF das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängern kann [64]. Zusätzlich konnte auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden [65]. Um dies zu erreichen, ist es wichtig, dass Patienten das Gerät mindestens 18 Stunden am Tag anwenden [66]. Diese Therapie kann Patienten ab der Erstdiagnose bis zum zweiten Rezidiv verordnet werden [65].

1.1.8.5 Palliative Versorgung

Im Falle eines schlechten neurologischen Status oder einer Ablehnung durch den Patienten selbst, ist nicht immer eine der beschriebenen Therapien möglich, sodass insbesondere bei Patienten, bei denen ein Rezidiv des Glioblastoms

diagnostiziert worden ist, an eine frühzeitige palliativmedizinische Versorgung gedacht werden sollte. Das Ziel dieser Therapie ist nicht die Therapie des Glioblastoms. Im Vordergrund steht die Linderung der physischen und psychischen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität [67]. Dabei sollte die Integration der Palliativmedizin schon früh im Krankheitsverlauf erfolgen, um eine Behandlungsstrategie zu planen, die den Bedürfnissen des Patienten entspricht, da die Patienten mit fortschreitendem neurologischem Defizit unter Umständen nicht mehr in der Lage sind, ihre Wünsche und Ziele zu artikulieren und Therapieentscheidungen zu treffen [68].

1.1.9 Verlaufskontrolle

Um das in der chirurgischen Resektion erreichte Ausmaß der Volumenreduktion abzuschätzen, wird postoperativ eine MRT-Aufnahme unter Verwendung von Kontrastmittel angefertigt. Dies sollte idealerweise innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach der erfolgten Resektion ablaufen [69]. Eine Zeitspanne von 72 Stunden postoperativ sollte nicht überschritten werden, da nur so ein potenziell vorliegender Resttumor adäquat von postoperativen Veränderungen unterschieden werden kann. So wird eine Basis für Untersuchungen im *Follow-up* geschaffen [70].

Ein Resttumor liegt nach Empfehlung von Stummer et al. vor, wenn ein Tumolvolumen von über $0,175 \text{ cm}^3$ bestimmt werden kann. So wird Interpretationsproblemen zwischen einem Resttumor und einer Kontrastmittelanreicherung, die durch unspezifische Mechanismen entsteht, vorgebeugt. Zur vereinfachten Berechnung des Resttumolvolumens bei sphärischen Tumorformen kann die Formel zur Volumenberechnung eines Ellipsoids verwendet werden [71]. Dabei wird in allen drei Ebenen des Raums der jeweils größte Diameter des Tumors bestimmt und anschließend miteinander multipliziert und durch zwei dividiert, um die Formel $\pi/6 \cdot D1 \cdot D2 \cdot D3$ näherungsweise anzuwenden [72]. Im Falle eines randständigen Resttumors, wird das resezierte Areal von dem Volumen der gesamten Läsion subtrahiert. Komplex geformte Tumore werden in einzelne Anteile unterteilt, welche jeweils nach der genannten Formel berechnet werden. Die einzelnen Volumina werden anschließend aufsummiert [71].

Zur Verlaufskontrolle werden regelmäßige MRT-Aufnahmen empfohlen. Standardmäßig erfolgen diese in einem Intervall von drei Monaten [69]. Dies wird ergänzt durch die Beurteilung des klinischen Zustands. Zur Quantifizierung werden die Kriterien der *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO) angewandt. Hierbei soll mindestens eine T1-Aufnahme mit Kontrastmittel und eine T2-Aufnahme oder eine *Fluid-attenuated-inversion-recovery*-Aufnahme (FLAIR) herangezogen werden. Es kann zum einen der Therapieerfolg und zum anderen auch das Vorliegen eines Progresses evaluiert werden. Dabei wird zwischen einer vollständigen Remission (CR), einer partiellen Remission (PR), einer stabilen Erkrankung (SD) und einem Progress (PD) unterschieden. Trotz der gegebenen Kriterien ist eine eindeutige Festlegung, ob es sich bei dem diagnostizierten Progress nicht dennoch um eine Pseudoprogression handelt, nicht möglich. Pseudoprogressionen zeigen sich vor allem innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Wochen nach der Beendigung der Strahlentherapie. Innerhalb dieses Zeitfensters werden die RANO-Kriterien für PD dementsprechend modifiziert, sodass nur Läsionen als PD diagnostiziert werden dürfen, die außerhalb des bestrahlten Areals entstanden sind. Liegt nach der Beurteilung anhand der modifizierten Kriterien eine Pseudoprogression vor, wird diese als SD bezeichnet [73].

Eine weitere Option, einen Pseudoprogress von einem tatsächlichen Progress zu unterscheiden, bietet die Positronen-Emissions-Tomographie, welche in Kombination mit der MRT-Untersuchung signifikant bessere Ergebnisse erzielt als die singuläre konventionelle MRT-Untersuchung [74].

Ein sicheres Kriterium, dass es sich tatsächlich um einen Progress handelt, ist der histologische Nachweis, welcher durch die Untersuchung einer Biopsie gewonnen werden kann [73].

Tabelle 1 RANO-Kriterien.

Kriterien	CR	PR	SD	PD
MRT T1+KM	Nicht nachweisbar	≥ 50 % ↓*	< 50 % ↓ aber < 25 % ↑	≥ 25 % ↑*
MRT 2 - Flair	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	↑
Neue Läsion	Keine	Keine	Keine	Vorhanden
Kortikosteroide	Keine	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	Nicht berücksichtigt
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓
Erforderliche Kriterien	Alle treffen zu	Alle treffen zu	Alle treffen zu	Mindestens 1 Kriterium

*↑ symbolisiert einen Anstieg der jeweiligen Variable; ↓ symbolisiert einen Abfall der jeweiligen Variable. Modifiziert nach Radbruch, A. und M. Bendszus, 2012 [73].

1.2 Lebensqualität

1.2.1 Karnofsky Performance Status

Der *Karnofsky Performance Status* (KPS) dient dazu, die klinische Verfassung von onkologischen Patienten anhand von elf Klassen einzuschätzen. Dies erfolgt standardmäßig durch den behandelnden Onkologen. In die Einschätzung fließen die Pflegebedürftigkeit, die Fähigkeit, den Alltag selbstständig zu bewältigen und die Ausprägtheit der Symptomatik ein [75].

Die Spannbreite des Scores reicht dabei von einem Wert von 100 %, der für einen unauffälligen klinischen Zustand mit einer normalen Funktion im Alltag steht, bis zu einem Wert von 0 %, der den Tod repräsentiert. Dies erfolgt durch einen Abzug von 10 % je Kategorie. Da es sich bei der Skala um eine Ordinalskala handelt, unterscheiden sich die Kategorien nicht in gleichmäßigen Abständen voneinander [75].

Da der KPS hauptsächlich motorische Fähigkeiten repräsentiert, ist eine Interpretation im Hinblick auf die Beurteilung der Lebensqualität mit Bedacht

einzusetzen, da die psychische Gesundheit insbesondere bei Glioblastompatienten aufgrund der kurzen Prognose eine entscheidende Rolle spielt. Besonders bei Patienten, welche einen hohen KPS-Wert aufweisen, ist dieser Wert laut einer Studie von Mackworth et al. nicht ausreichend zur Beurteilung der Lebensqualität geeignet. Die Lebensqualität der Patienten mit einem schlechteren klinischen Status, welche einen KPS-Wert von 50 % bis 80 % besitzen, ist zuverlässiger einzuschätzen. Dennoch ist auch diese Einschätzung durch eine Verfälschung durch ein steigendes Alter ebenfalls nicht als absolut anzusehen. Dementsprechend muss der erhobene Wert in den Gesamtzusammenhang eingeordnet werden. Bei einigen Patientengruppen, wie zum Beispiel sehr jungen Patienten mit einem niedrigen KPS-Wert, kann er ein besseres Bild über die Lebensqualität ermöglichen als bei sehr alten Patienten oder bei Patienten, welche einen sehr hohen Wert aufweisen [76].

Dennoch zeigt sich die Tendenz, dass Patienten, welche einen hohen KPS aufweisen, ein größeres subjektives Wohlbefinden zeigen [76]. Unter anderem in den Bereichen Schlaf, Schmerzlevel und Zufriedenheit mit dem Leben konnten Yates et al. eine Korrelation zwischen dem KPS-Wert und den jeweiligen Funktionalitäten zeigen [77].

Die Tabelle 2 zeigt die einzelnen Kategorien des KPS. Diese sind versehen mit Beschreibungen des klinischen Zustands.

Tabelle 2 Karnofsky Performance Scala.

Punktzahl	Klinik
100%	Normalzustand, asymptomatisch
90%	Normale Leistungsfähigkeit, geringe Symptomatik
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, einige Symptome
70%	Selbstversorgung vorhanden, keine normale Aktivität und Arbeit möglich
60%	Selbstversorgung in den meisten Bereichen möglich, nimmt gelegentlich Hilfe in Anspruch
50%	Dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen, medizinische Versorgung notwendig
40%	Behindert, benötigt spezialisierte Versorgung
30%	Schwer erkrankt, Hospitalisierung notwendig
20%	Sehr schwer erkrankt, Hospitalisierung erforderlich, benötigt ständig supportive medizinische Unterstützung
10%	Rasche progressive Verschlechterung
0%	Tod

Modifiziert nach Schaafsma, J. und D. Osoba, 1994, S.414 [75].

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, darzustellen, welche Therapieoptionen die größten Chancen im Hinblick auf eine mögliche Verlängerung der Lebenszeit und einen Erhalt der Lebensqualität nach der Diagnose des ersten Rezidivs des Glioblastoms bieten.

Das Glioblastom ist als häufigster maligner hirneigener Hirntumor eine besonders relevante und tödliche Erkrankung. Dabei liegt die Überlebensdauer ab der Erstdiagnose im Median bei 15 Monaten. Das durchschnittliche 5-Jahresüberleben beträgt 5,5% [78]. Während die Therapie der erstdiagnostizierten Glioblastom-Patienten nach einem Standardschema, bestehend aus der chirurgischen Resektion, der Chemotherapie und der Strahlentherapie, erfolgt, werden Rezidive bisweilen nicht im Rahmen einer standardisierten Therapie behandelt. Dabei ist der Effekt der einzelnen Optionen, wie die chirurgische Resektion, die Chemotherapie und die Strahlentherapie auf die Lebenserwartung unklar [79].

Ein weiteres Kriterium, welches untersucht werden muss, ist das Verhältnis aus Zugewinn an Lebenszeit und dem Ausmaß der Lebensqualitätseinschränkungen durch die Therapie, da bei Patienten, bei denen ein Rezidiv diagnostiziert wurde, die Lebenszeit erheblich eingeschränkt ist und somit ein Gleichgewicht zwischen Therapieintensität und Erhalt der vorhandenen Lebensqualität erreicht werden muss. Zusätzlich ist eine umfassende Resektion aufgrund der körperlichen Verfassung des Patienten oder auch aufgrund der Topografie des Tumors, zum Beispiel durch die Nähe zu funktionellem Gewebe, nicht immer möglich oder kann mit starken Einschränkungen des Allgemeinzustands einhergehen.

In dieser Studie werden die Therapieoptionen in Kombination und einzeln miteinander verglichen. Dabei wird der Effekt auf die Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben untersucht. Die Annahme ist zunächst, dass eine umfassendere Therapie mit einer Verlängerung der Lebenszeit bei einer deutlicheren Einschränkung der Lebensqualität beziehungsweise des klinischen Status einhergeht. Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wird zusätzlich der Einfluss weiterer Faktoren geprüft.

3 Genderhinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie zur Ermittlung der Auswirkungen der unterschiedlichen Therapieoptionen bei Patienten mit einem erstmalig rezidiertem Glioblastom auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Intervall und die Entwicklung der Lebensqualität.

Die Studie wurde im Einklang mit der aktuellen Version der ethischen Grundsätze durchgeführt und ist von der lokalen Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studien-Nummer 2023-2480 bewilligt worden.

Zur Ermittlung der Daten wurden die elektronischen Patientenunterlagen, welche im Zeitraum von 2010 bis 2022 in dem Krankenhausinformationssystem Medico und dem Bildarchivierungssystem PACS hinterlegt wurden, in Microsoft Excel für Microsoft Windows zusammengetragen und anschließend mittels IBM SPSS Version 29 für Microsoft Windows ausgewertet.

4.2 Einschlusskriterien

- 1) Volljährigkeit des Patienten
- 2) Diagnose eines IDH-Wildtyp Glioblastoms
- 3) Initiale Therapie nach dem STUPP-Schema
- 4) Diagnose des ersten Rezidivs im Zeitraum von 2010 bis 2022 und weitere Therapie am neuroonkologischen Zentrum des Universitätsklinikum Düsseldorf

4.3 Therapiegruppen

Die Patienten wurden je nach durchgeführter Therapie des ersten Rezidivs des Glioblastoms in vier Gruppen unterteilt.

Gruppe 1) Erhielt keine weitere Therapie.

Gruppe 2) Erhielt ausschließlich eine Chemotherapie oder eine Strahlentherapie. Auch Patienten, die eine Kombination aus beiden Therapien erhielten, wurden in diese Gruppe eingeschlossen.

Gruppe 3) Erhielt ausschließlich eine operative Resektion.

Gruppe 4) Erhielt eine operative Resektion, welche mit einer adjuvanten Therapie kombiniert wurde.

4.4 Datenerhebung

4.4.1 Patientendaten

Es wurden die Stammdaten jedes Patienten ermittelt. Hierzu zählt das Geschlecht, welches auf weiblich und männlich begrenzt wurde. Außerdem wurde das Geburtsdatum, das Alter bei der Erstdiagnose und das Alter bei der Diagnose des ersten und des zweiten Rezidivs jeweils in ganzen Jahren erhoben. Als Datum der Erstdiagnose wurde jenes gewählt, an dem erstmals die Raumforderung in der Bildgebung detektiert wurde. Eine histologische Sicherung liegt dennoch bei jedem Patienten vor. Als Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs wurde ebenfalls das Datum gewählt, an dem das Rezidiv erstmalig in der Bildgebung zu sehen war. Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn mindestens ein primärer *Outcome*-Parameter vorliegt. Das bedeutet, dass entweder das Todesdatum oder der Zeitpunkt des zweiten Rezidivs bekannt ist. Auch zur Diagnose des zweiten Rezidivs wurden die RANO-Kriterien angewendet und der Zeitpunkt der Diagnose anhand der Bildgebung festgelegt.

4.4.2 Tumordaten

Es wurde die Lokalisation anhand der Hemisphären und der Lobi für die Erstmanifestation, das erste Rezidiv und das zweite Rezidiv ermittelt. Zusätzlich wurde erhoben, inwieweit die Hemisphären und Lobi zwischen dem ersten und dem zweiten Rezidiv identisch waren. Bei eloquenten Tumoren wurde die Operation mit Hilfe des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings (IOM) oder im Rahmen einer Wach-Operation durchgeführt. Zudem wurde der MGMT-Methylierungsstatus erhoben.

Zusätzlich wurde ausgewertet, wie das erste und das zweite Rezidiv diagnostisch gesichert werden konnten. Hierbei wurde zwischen der histologischen Sicherung nach der Resektion oder der Biopsie des ersten Rezidivs, der speziellen Bildgebung mittels FET-PET-Aufnahme und der Anwendung der RANO-Kriterien unterschieden.

Anhand der MRT-Aufnahmen wurde das Volumen des ersten Rezidivs in cm^3 berechnet [71]. Im Falle einer operativen Resektion wurde zusätzlich das Restvolumen anhand der postoperativen MRT-Aufnahme ermittelt. Daraus wurde der Resektionsgrad in Prozent errechnet. Die Volumenmessung erfolgte mithilfe der folgenden Formel: $\text{Tumervolumen} = \text{Länge} \cdot \text{Breite} \cdot \text{Höhe} / 2 \text{ cm}^3$. Im Falle komplex geformter Tumoren wurde eine Unterteilung in Einzelbestandteile vorgenommen und im Anschluss die einzelnen Volumina aufsummiert.

Es wurde notiert, ob eine *Second-Look-Operation* im Rahmen der Therapie des Rezidivs notwendig war.

Das retrospektive Studiendesign bedingt, dass nicht alle beschriebenen Daten bei allen eingeschlossenen Patienten vorliegen.

4.4.3 Klinischer Status

Zur Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands dient in dieser Studie der KPS. Dieser wurde aus den Arztbriefen, welche im Rahmen der Ambulanztermine oder der stationären Aufenthalte erstellt wurden, übernommen. Dabei wurden als Zeitpunkte das Datum der Diagnose des ersten Rezidivs und das drei-, sechs-, neun- und zwölfmonatige *Follow-up* gewählt, sofern diese stattgefunden haben.

4.4.4 Überlebensdaten

Im Falle des Vorhandenseins eines zweiten Rezidivs wurde das progressionsfreie Intervall errechnet. Hierzu wurde die Differenz zwischen dem Datum der Diagnose des ersten Rezidivs und dem Datum der Diagnose des zweiten Rezidivs errechnet. Bei Patienten mit einem bekanntem Todesdatum wurde das Gesamtüberleben ab der Diagnose des ersten Rezidivs errechnet.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS. Für alle Variablen wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik die absolute und die relative Häufigkeit ermittelt. Im Falle von numerisch skalierten Variablen wurde zusätzlich der Median, der Mittelwert, die Standardabweichungen (SD), der Standardfehler (SE) und teilweise die minimale und die maximale Ausprägung ermittelt. Diese Berechnungen erfolgten sowohl für das Gesamtkollektiv als auch gruppiert nach den unterschiedlichen Therapieformen und den möglichen Einflussfaktoren.

Diese Ergebnisse wurden durch die induktive Statistik ergänzt. Da für die Verwendung parametrischer Tests Voraussetzungen wie zum Beispiel die Normalverteilung bestehen, wurden diese anhand von Tests wie dem Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Da es sich bei den verwendeten Daten um nicht normalverteilte Daten handelt, wurden in den folgenden Berechnungen ausschließlich nicht-parametrische Tests durchgeführt. Für den Vergleich ordinal skalierten Parameter zweier unverbundener Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Als statistisch signifikant galt ein Effekt, wenn der p-Wert einen Wert von $<0,05$ annahm.

Die Analyse der Überlebenszeit erfolgte mittels der Berechnung nach Kaplan-Maier. Als Endpunkte wurden das Todesdatum für die Untersuchung des OS und das Datum der Diagnosestellung des zweiten Rezidivs für die Untersuchung des PFS festgelegt. Konnten bei den untersuchten Patienten nicht beide Endpunkte erhoben werden, wurden die entsprechenden Daten zensiert. Konnte in diesem Zentrum kein zweites Rezidiv dokumentiert werden, wurde der Zeitraum am Tag des Todes zensiert. Ist kein Todesdatum bekannt, erfolgte die Zensur am letzten Tag des stationären oder ambulanten Krankenhausaufenthaltes. Zum statistischen Vergleich der Gruppen diente der Log-Rank-Test. Bei signifikanten Ergebnissen in diesem Test wurde die jeweilige Kaplan-Maier-Kurve als Abbildung eingefügt.

Als mögliche Einflussfaktoren auf den klinischen Status und die Überlebenszeiten wurde der MGMT-Status, das Alter, der klinische Status bei

der Diagnose des Rezidivs, das Volumen des ersten Rezidivs und das postoperative Resttumorvolumen untersucht. Der Einfluss des Alters konnte untersucht werden, indem das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt wurde. Dabei wurde die Gruppe der Patienten, welche bei der Diagnose des Rezidivs mindestens 60 Jahre alt waren, mit der Gruppe der Patienten, welche unter 60 Jahre alt waren, verglichen. Auch zur Evaluation des Einflusses des Tumorummens und des Resttumorgewebes erfolgte eine Separation in zwei Gruppen.

Als Ergänzung zu den genannten Analysen erfolgten Regressionsanalysen, um den Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf die abhängigen Variablen zu beurteilen. Um die Beeinflussung der Überlebensdaten zu überprüfen, wurde die Cox-Regression durchgeführt. Die Auswertung zeigt das Signifikanzniveau und die Hazard-Ratio (HR). Als Voraussetzung ist eine proportionale Hazard-Ratio festgelegt. Bei fehlender Kreuzung der Kaplan-Maier-Kurven ist von einer Erfüllung der genannten Voraussetzung auszugehen [80]. Anhand der Hazard-Ratio kann das Verhältnis der Risiken, dass ein bestimmter Endpunkt eintritt, zwischen mehreren Gruppen, beurteilt werden. Dies kann als Einfluss der Therapieoption auf die untersuchte Zeitspanne interpretiert werden [81]. Die Auswirkungen auf den klinischen Status wurden mittels der einfachen und der multiplen linearen Regression getestet. Auch das Ergebnis dieser Tests umfasst das Signifikanzniveau. Durch die einfache lineare Regression kann zusätzlich das Bestimmtheitsmaß R^2 eines einzelnen Einflussfaktors berechnet werden. Dieses trifft eine Aussage darüber, wie groß der Anteil der Ergebnisse ist, der über den Wert der getesteten unabhängigen Variable beurteilt werden kann [82]. Um die Ergebnisse der multiplen linearen Regression beurteilen zu können, wurden die getesteten unabhängigen Variablen auf Multikollinearität getestet. Hierdurch kann beurteilt werden, inwiefern die einbezogenen Einflussfaktoren voneinander abhängig sind. Ist eine Abhängigkeit zwischen den unabhängigen Variablen gegeben, bezeichnet man dies als Multikollinearität. Dies kann die Interpretation der Regressionsanalysen verfälschen [83]. Zur Überprüfung eignet sich der Varianzinflationsfaktor (VIF). Nimmt dieser einen Wert von über 10 an, ist von einer Multikollinearität auszugehen [84].

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2010 bis 2022 wurden insgesamt 1087 Patienten ambulant und stationär am Universitätsklinikum Düsseldorf an einem Glioblastom behandelt. 459 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihnen kein Rezidiv im System dokumentiert wurde. 142 Patienten konnten ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden, da nach der Diagnose des ersten Rezidivs keine weiteren Daten im System vorliegen. Auch Daten, die so unvollständig sind, dass keine *Outcome*-Parameter erhoben werden können, führten in diesen Fällen zum Ausschluss aus der Studie. Weitere 36 Patienten hatten noch die Diagnose eines sekundäres Glioblastoms und entsprechen somit nicht den Einschlusskriterien. Zusätzlich erhielten 100 Patienten entgegen der Vorgabe in den Einschlusskriterien bei der Erstmanifestation keine Therapie nach dem STUPP-Schema. Letztendlich konnten somit 350 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Abb. 3 zeigt ein Flussdiagramm, welches die Auswahl der Patienten veranschaulicht.

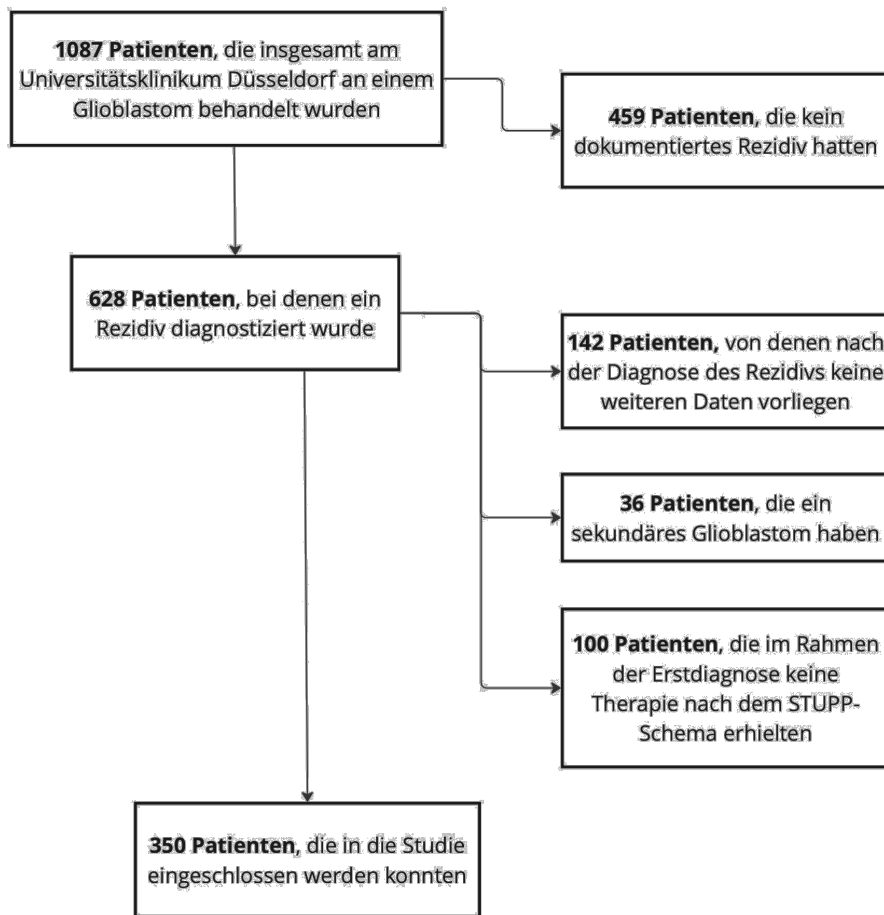


Abb. 3 Flowchart Patientenkollektiv

In der Abbildung wird die Auswahl der Patienten im Rahmen der Studie dargestellt. Pfeil nach rechts: Ausgeschieden aus der Studie. Modifiziert nach Rapp et al. [85].

218 der Patienten, also 62,3% des Gesamtkollektivs, waren männlich und 132 Patientinnen (37,7%) waren weiblich. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose (ED) betrug 58,91 Jahre. Bei der Diagnose des ersten Rezidivs waren die Patienten im Mittel 59,83 Jahre alt. Bei 198 Patienten (56,6%) wurde zudem ein zweites Rezidiv diagnostiziert. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 56,84 Jahre alt.

Tabelle 3 Altersverteilung innerhalb der Therapiegruppen.

Therapiegruppe	Parameter	Alter bei Erstdiagnose	Alter beim 1. Rezidiv	Alter beim 2. Rezidiv
Gruppe 1	Median	67	67	67
	Mittelwert	65,03	65,89	66,02
	SD	11,33	11,32	13,94
	SE	1,31	1,31	1,31
	Minimum	28	28	48
	Maximum	85	85	85
Gruppe 2	Median	58	59	54,27
	Mittelwert	58,07	58,85	55,5
	SD	13,88	13,84	15,4
	SE	1,87	1,87	1,87
	Minimum	20	21	22
	Maximum	82	83	83
Gruppe 3	Median	58,5	59	54
	Mittelwert	58,11	58,98	54,69
	SD	12,13	12,21	10,48
	SE	1,62	1,63	1,63
	Minimum	32	32	33
	Maximum	86	86	82
Gruppe 4	Median	58	60	58,5
	Mittelwert	56,64	57,68	57,69
	SD	11,7	11,54	11,51
	SE	0,92	0,9	0,89
	Minimum	14	20	21
	Maximum	80	82	83

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung. Die Werte sind in auf das ganze Jahr gerundeten Zahlen erfasst worden. Innerhalb der Gruppen wurden Mittelwerte gebildet. Es ist der Standardfehler des Mittelwerts angegeben.

5.2 Tumorcharakteristik

In Abb. 4 ist die Diagnostik des ersten Rezidivs abgebildet. Bei 220 Patienten (62,9%) konnte das Rezidiv histologisch gesichert werden. In 32 weiteren Fällen (9,1%) lag eine FET-PET-Aufnahme vor. Bei den übrigen 98 Patienten (28%) konnte das Rezidiv ausschließlich durch konventionelle bildgebende Verfahren diagnostiziert werden. Es erfolgte die Anwendung der RANO-Kriterien. Bei den Patienten, welche ein zweites Rezidiv entwickelten, wurde die Diagnose in 76 Fällen (38,4%) histologisch gesichert. Die FET-PET-Aufnahme als Ergänzung zur Bildgebung lag bei 23 Patienten (11,6%) vor. 99 Patienten (50%) erhielten eine Diagnose des zweiten Rezidivs, welche ausschließlich auf einer konventionellen Bildgebung basierte. Die Abb. 5 veranschaulicht die Diagnostik des zweiten Rezidivs.

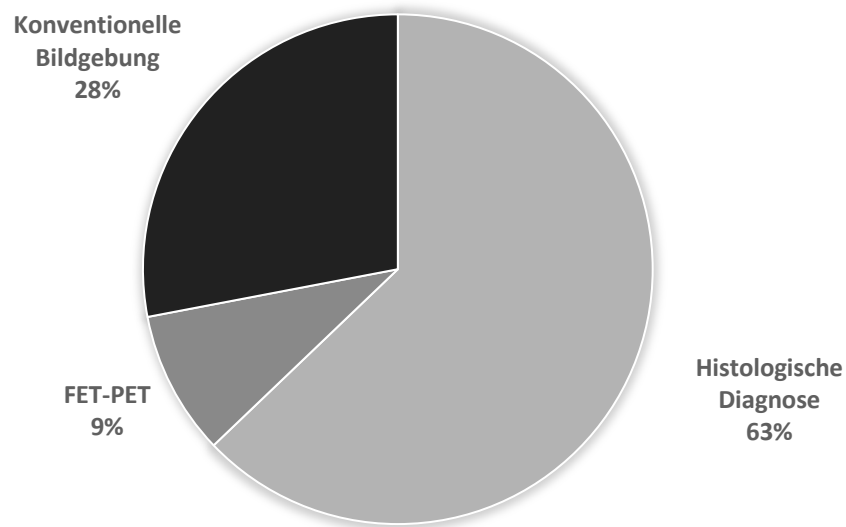


Abb. 4 Diagnostik des ersten Rezidivs.

FET-PET: Fluor-18 Tyrosin- Positronen-Emissions-Tomografie. Übersicht über die Methoden der Diagnostik des ersten Rezidivs. Es wird unterschieden, ob ausschließlich die Bildgebung angewendet werden konnte, eine FET-PET-Aufnahme angefertigt wurde oder eine Operation erfolgt ist, in der Tumorgewebe für eine histologische Untersuchung gewonnen werden konnte.

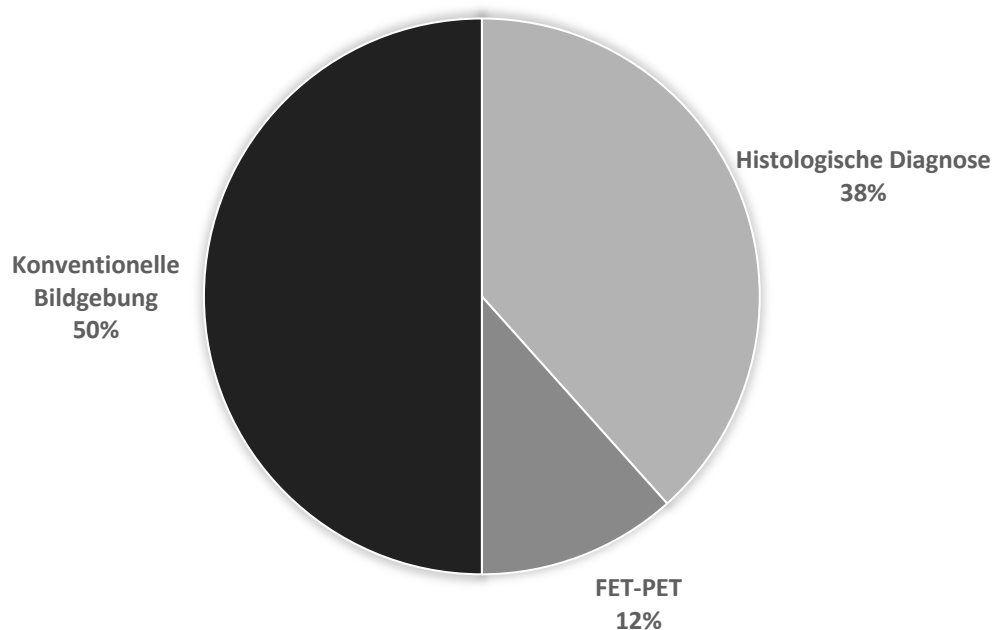


Abb. 5 Diagnostik des zweiten Rezidivs.

FET-PET: Fluor-18 Tyrosin- Positronen-Emissions-Tomografie. Übersicht über die Methoden der Diagnostik des zweiten Rezidivs. Es wird unterschieden, ob ausschließlich eine Bildgebung angewendet werden konnte, eine FET-PET-Aufnahme angefertigt wurde oder eine Operation erfolgt ist, in der Tumorgewebe für eine histologische Untersuchung gewonnen werden konnte.

Bei der Erstdiagnose wurde bei 168 Patienten (48%) ein Glioblastom auf der linken Seite und bei 167 Patienten (47,7%) ein Glioblastom auf der rechten Seite diagnostiziert. Bei sechs Patienten (1,7%) wurde in beiden Hemisphären ein Tumor diagnostiziert. In neun Fällen (2,6%) fehlen aussagekräftige Befunde und Bilddateien. Am häufigsten war der Tumor bei der Erstmanifestation im Frontallappen (n= 115) und im Temporallappen (n= 131) verortet. Das Rezidiv war bei 153 Patienten (43,7%) in der linken Hemisphäre und bei 155 Patienten (44,3%) in der rechten Hemisphäre lokalisiert. 29 Patienten (8,3%) zeigten ein bi-hemisphärisches Tumorwachstum. Das Rezidiv trat am häufigsten im Frontal- und im Parietallappen (frontal: n= 125; parietal: n= 103) auf. 303 der Patienten (86,6%) zeigten ein Tumorwachstum in fokaler Lokalisation. Bei 13 Patienten (3,7%) konnte aufgrund fehlender Befunde und Bilddateien keine genaue Lokalisation des Tumorrezidivs angegeben werden. Bei 145 der Patienten (65,9%), welche eine Resektion des Rezidivs erhielten, war der Tumor eloquent lokalisiert. Bei 165 der Patienten (83,3%), die ein zweites Rezidiv entwickelten, befand sich dieses in fokaler Position.

Im entnommenen Tumormaterial von 98 Patienten (28%) konnte eine Methylierung des MGMT-Promotors nachgewiesen werden. Bei 172 Patienten (49,1%) lag diese nicht vor. In 80 Fällen (22,9%) wurde der Status der Methylierung des Tumors nicht dokumentiert.

Das mittlere Volumen des ersten Rezidivs betrug $12,19 \text{ cm}^3$. Der Median liegt bei $5,52 \text{ cm}^3$. Postoperativ konnte ein mittleres Resttumorvolumen von $1,18 \text{ cm}^3$ gemessen werden. Dieses lag im Median bei $0,19 \text{ cm}^3$. Bei 79 Patienten (35,9%) konnte eine vollständige Resektion des kontrastmittelanreichernden Gewebes erreicht werden.

Bei 11 der 220 Patienten, die eine Operation im Rahmen der Therapie des Rezidivs erhielten, erfolgte eine *Second-look-Operation*. Dies entspricht fünf Prozent der erwähnten Gruppe.

5.3 Therapiegruppen

Die Einteilung der Gesamtkohorte in vier verschiedene Gruppen, ist in Abb. 6 zu sehen. Von den 350 Patienten haben 75 der Patienten (21,4%) keine weitere

Therapie des Rezidivs erhalten und gehören somit der ersten Gruppe an. 55 Patienten (15,7%) gehören der Gruppe 2 an und erhielten somit eine Therapie, welche entweder aus einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie bestand. Auch eine Kombination der erwähnten Therapien wurde in diese Gruppe eingeordnet. In die Gruppe 3 wurden Patienten eingeordnet, die ausschließlich eine operative Resektion erhielten. In dieser Studie trifft dies für 56 Patienten (16%) zu. Die vierte Therapiegruppe erhielt eine operative Resektion, welche mit einer adjuvanten Therapie kombiniert wurde. Mit 164 Patienten (46,9%) ist dies die größte Gruppe. Die Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Gruppen. In Abb. 7 werden die mittleren Tumervolumina innerhalb der Gruppen dargestellt.

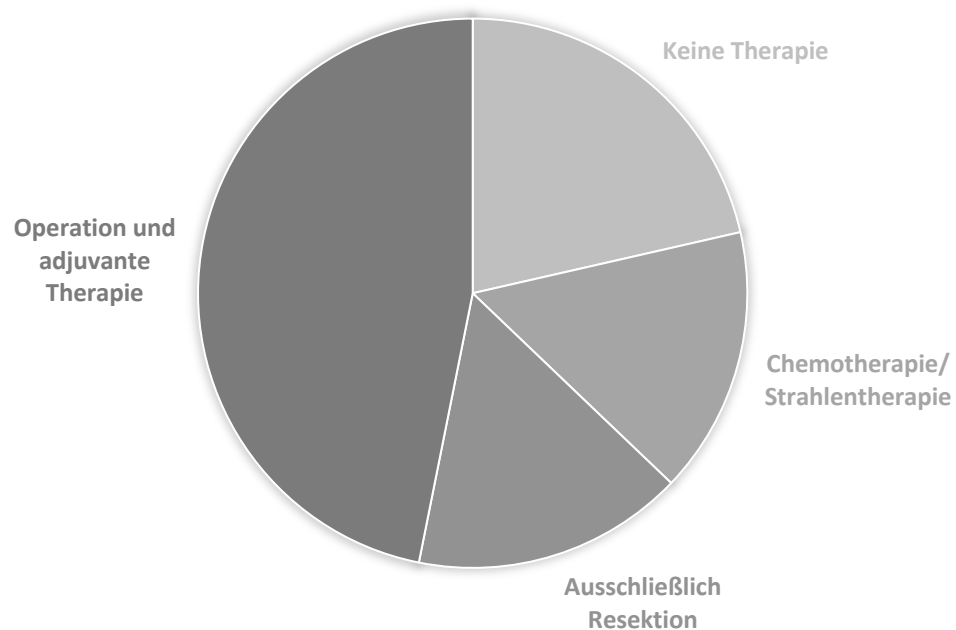


Abb. 6 Aufteilung der Kohorte in die Therapiegruppen.

In dieser Abbildung wird dargestellt, wie sich das gesamte Patientenkollektiv in die einzelnen Therapiegruppen aufteilt.

Tabelle 4 Kreuztabelle zur Darstellung der Verteilungen des Geschlechts, des MGMT-Methylierungsstatus und des Alters innerhalb der Therapie-Gruppen

Gruppe		1	2	3	4
Geschlecht	Weiblich	33 44%	19 35%	26 46%	54 33%
	Männlich	42 56%	36 65%	30 54%	110 67%
MGMT- Status	Positiv	26 35%	11 20%	16 29%	45 27%
	Negativ	33 44%	30 55%	30 54%	79 48%
Alter über 60 Jahre	Ja	53 71%	24 44%	28 50%	83 51%
	Nein	22 29%	31 56%	28 50%	81 49%

MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase. Die Zahlen 1-4 repräsentieren die Gruppen. Es sind die absoluten und die relativen Häufigkeiten angegeben.

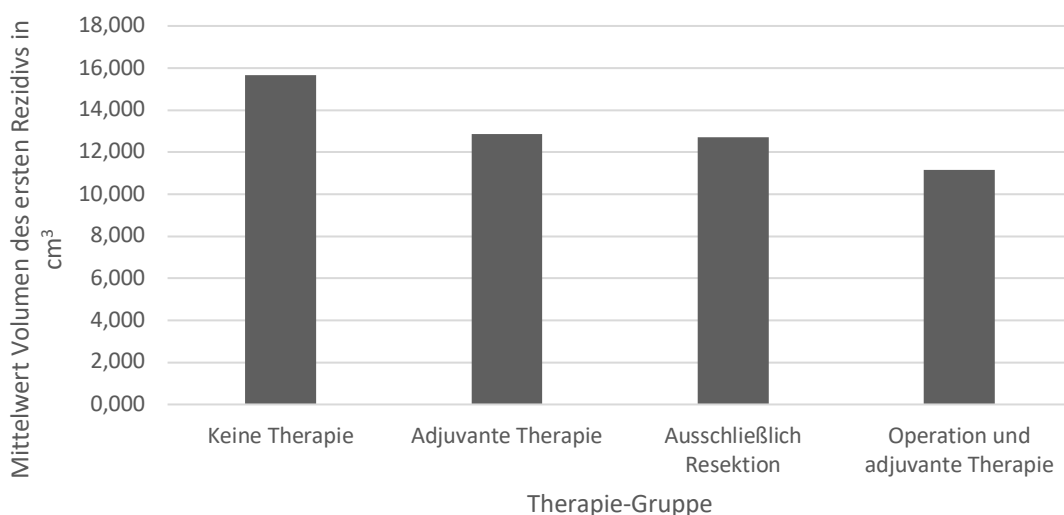


Abb. 7: Mittlere Tumolvolumina innerhalb der Gruppen

In dieser Abbildung wird dargestellt, wie sich die einzelnen Gruppen bezüglich des Tumolvolumens in der Situation des ersten Rezidivs unterscheiden.

5.4 Klinischer Status

Zur Beurteilung des klinischen Status wurde der KPS verwendet. Der mediane KPS lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Rezidivdiagnose und drei Monate nach Beginn der Therapie im Gesamtkollektiv bei 90 %. Über diesen Zeitraum kam es im Median somit nicht zur Veränderung im klinischen Status. Sechs

Monate nach dem Beginn der Therapie des ersten Rezidivs ist der KPS im Median auf 0 % gesunken.

Zwischen den Gruppen existieren Unterschiede im klinischen Status. Die Patienten, welche keine weitere Therapie erhalten haben, zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs im Median einen KPS von 80 %. Im dreimonatigen *Follow-up* lag dieser im Median bei 70 %. Der KPS der Patienten der Gruppe 2 war im Median um 10 % besser als in der Gruppe 1. Die Patienten der Gruppen 3 und 4 hatten bei Diagnosestellung und drei Monate nach der Operation jeweils einen medianen KPS von 90 %.

Die Verlaufsdaten zeigen einen Unterschied zwischen den Gruppen, die eine operative Therapie erhalten haben und den Gruppen, die keine Therapie oder eine Chemotherapie und eine Strahlentherapie erhielten. Während der Großteil der Patienten der letzteren Gruppen zu dem Zeitpunkt des sechsmonatigen *Follow-ups* schon verstorben ist (medianer KPS = 0 %), konnte mit einem medianen KPS von 40 % und 70 % in den Gruppen 3 und 4 der klinische Allgemeinzustand erhoben werden. Aufgrund der kurzen Überlebenszeiten nach der Diagnose des ersten Rezidivs ergab sich an den Untersuchungszeitpunkten nach neun und zwölf Monaten im Median ein KPS von 0 % über alle Gruppen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht. Aufgrund der ordinalen Skala und der Anzahl der unabhängigen Variablen konnte der Kruskal-Wallis-Test angewendet werden. Mit einem p-Wert von jeweils $<0,001$ unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Verteilung des KPS an allen Messzeitpunkten signifikant voneinander. Dennoch konnte in Paarvergleichen ermittelt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der dritten und der vierten Gruppe besteht (PD: p-Wert = 0,887; 3m: p-Wert = 0,416; 6m: p-Wert = 0,062). Im sechs-monatigen *Follow-up* konnte zudem kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 2 und der Gruppe 3 gezeigt werden (p-Wert = 0,103).

Tabelle 5 Übersicht über den klinischen Status aufgeteilt nach Therapiegruppen

KPS	Parameter	1	2	3	4	p-Wert
Bei PD	Median	80	90	90	90	<0,001
	Minimum	30	60	70	60	
	Maximum	100	100	100	100	
Nach 3 Monaten	Median	70	80	90	90	<0,001
	Minimum	0	50	0	40	
	Maximum	90	100	100	100	
Nach 6 Monaten	Median	0	0	40	70	<0,001
	Minimum	0	0	0	0	
	Maximum	90	100	90	100	

PD: Rezidiv; KPS: Karnofsky Performance Status. Der KPS wurde bei Diagnose des Rezidivs erhoben und dann jeweils drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Beginn der Therapie. Die KPS-Werte sind nach den Therapiegruppen (1-4) aufgeteilt notiert. Notiert wurden der Median, das Minimum und das Maximum. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. Der p-Wert gibt an, ob ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des KPS zu diesem Zeitpunkt zwischen den Gruppen besteht.

5.5 Überlebensdaten

Das progressionsfreie Überleben lag im Gesamtkollektiv im Median bei 6 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben ab dem ersten Rezidiv betrug im Gesamtkollektiv 7 Monate. Um den Einfluss der Therapie auf diese Parameter zu beurteilen, wurde das Kaplan-Maier-Verfahren angewendet. Die errechneten Kurven sind in der Abb. 8 und in der Abb. 9 dargestellt.

Mit einem p-Wert von jeweils <0,001 im Kolmogorov-Smirnov-Test ist davon auszugehen, dass im Gesamtkollektiv weder für das OS noch für das PFS eine Normalverteilung vorliegt.

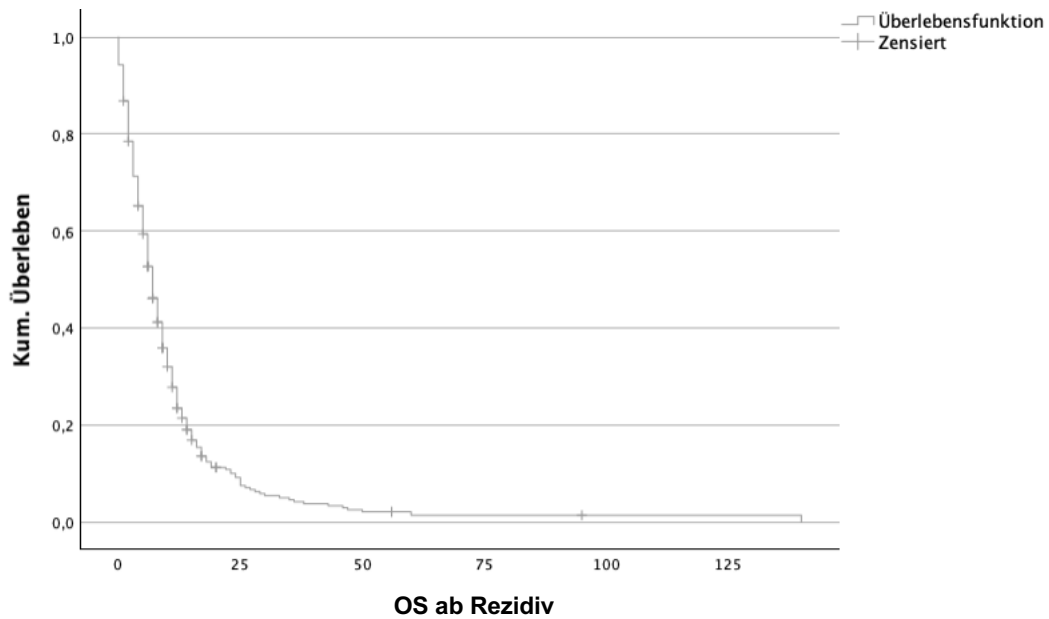


Abb. 8 Kaplan-Maier-Kurve für Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten ab der Diagnose des ersten Rezidivs bis zum Todeszeitpunkt.

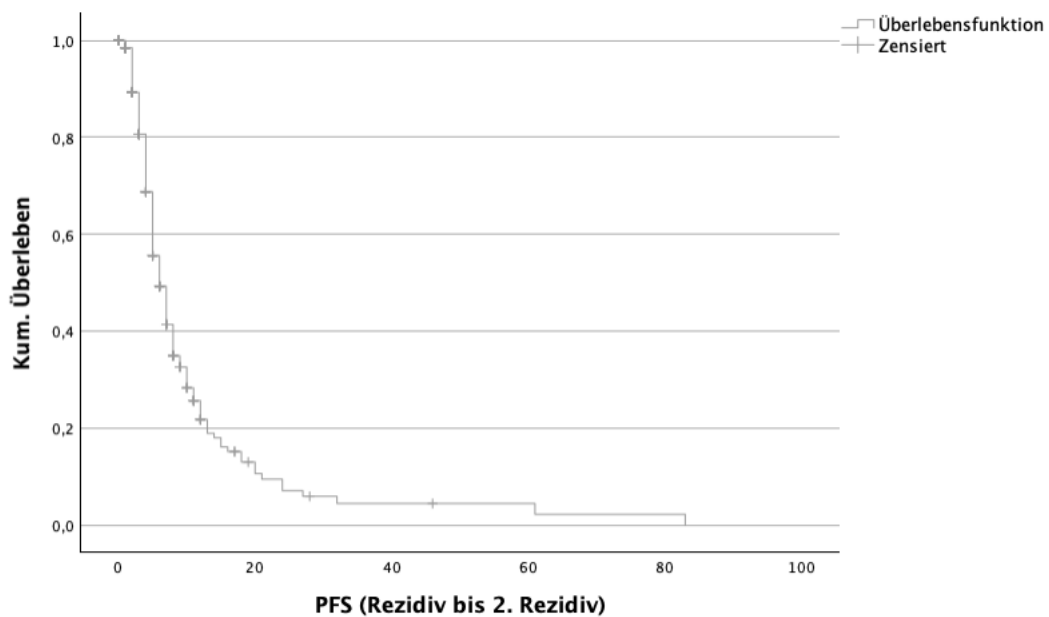


Abb. 9 Kaplan-Maier-Kurve für das Progressionsfreie Intervall des Gesamtkollektivs

PFS: Progressionsfreies Intervall; kum.: kumuliert. Darstellung des progressionsfreien Intervalls in Monaten ab der Diagnose des ersten Rezidivs bis zur Diagnose des zweiten Rezidivs.

Insgesamt konnte mit einem p-Wert von 0,069 kein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Intervall zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Ein signifikanter Unterschied über die gesamte Verteilung wurde ausschließlich im Vergleich des Gesamtüberlebens ab der Diagnose des ersten Rezidivs zwischen den Gruppen dargestellt (1: 2m; 2: 5m; 3: 8m; 4: 10m; p-Wert <0,001). Zur Veranschaulichung dient die Abb. 10.

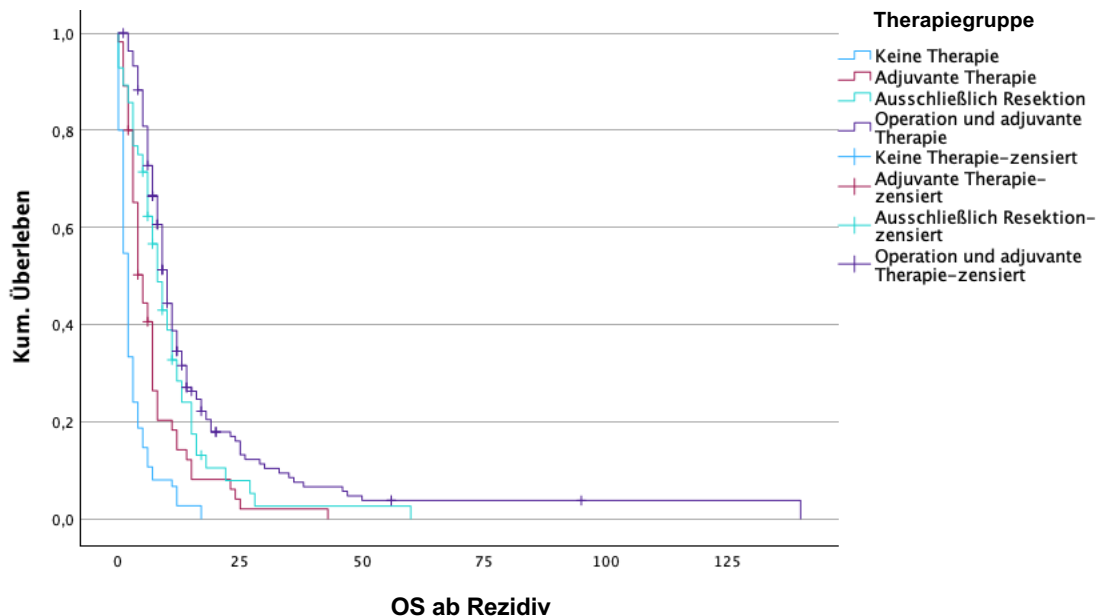


Abb. 10 Darstellung des Gesamtüberlebens differenziert nach Therapiegruppen

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten der einzelnen Therapiegruppen ab der Diagnose des ersten Rezidivs. Modifiziert nach Rapp et al. [85].

Tabelle 6 Übersicht über die Überlebensdaten aufgeteilt nach Therapiegruppen

Parameter		1	2	3	4	p-Wert
PFS	Median			5	6	0,069
	SE (Median)			0,86	0,41	
	Mittelwert			8,61	10,81	
	SE (Mittelwert)			1,64	1,63	
	Minimum			1	1	
	Maximum			32	83	
OS	Median	2	5	8	10	<0,001
	SE (Median)	0,23	0,66	1	0,49	
	Mittelwert	2,88	7,25	10,6	17,3	
	SE (Mittelwert)	0,424	1,09	1,55	2,4	
	Minimum	0	0	0	2	
	Maximum	17	15	18	50	

PFS: Progressionsfreies Intervall; OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; SE: Standardfehler. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten ab der Diagnose des ersten Rezidivs und des progressionsfreien Intervalls in Monaten aufgeteilt nach Therapiegruppen (1-4). Der p-Wert ist als Signifikanzniveau über die gesamte Verteilung zu verstehen. Es ist der Standardfehler des

Medians und des Mittelwerts angegeben. Für die Gruppen 1 und 2 können aufgrund unzureichender Daten keine Werte für das PFS berechnet werden.

5.6 Einfluss der einzelnen Therapieoptionen

5.6.1 Operation

Die Patienten, die eine operative Resektion des Rezidivs im Rahmen der Therapie erhielten, zeigten mit einem medianen Gesamtüberleben von neun Monaten einen signifikanten Unterschied zu Patienten, bei denen keine operative Therapie durchgeführt wurde (p-Wert <0,001). Die Abb. 11 zeigt die Überlebenskurve. Für das PFS trifft dies mit einem p-Wert von 0,07 nicht zu.

Der klinische Status war mit einem KPS von 90 % bei der Diagnose des ersten Rezidivs und drei Monate nach Therapiebeginn und einem KPS von 70 % sechs Monate nach der Operation signifikant besser als in der Gruppe, die keine Operation erhalten hat (p-Wert <0,001).

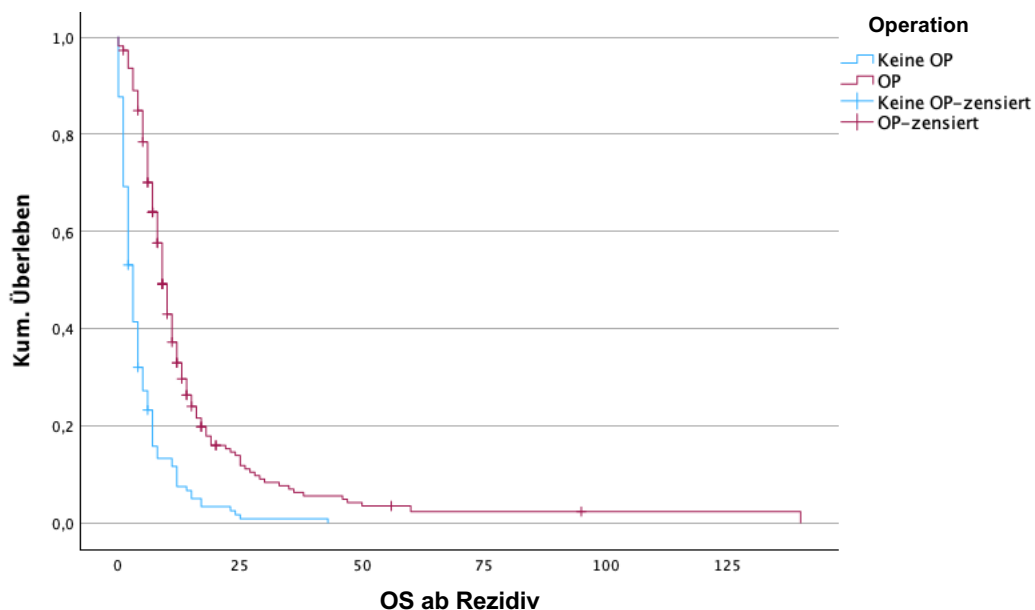


Abb. 11 Gesamtüberleben differenziert in Abhängigkeit von der Durchführung einer Operation

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert; OP: Operation. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten abhängig von der Durchführung einer Operation ab der Diagnose des ersten Rezidivs.

Tabelle 7: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Operation

OP		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Ja	Median	9	6	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,47	0,38	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	15,18	10,7	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,78	1,46				
Nein	Median	3	9	Median	80	80	0
	SE (Median)	0,31	2,71	Minimum	30	0	0
	Mittelwert	4,71	10,73	Maximum	100	100	90
	SE (Mittelwert)	0,544	1,29				
p-Wert		<0,001	0,07		<0,001	<0,001	<0,001

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.6.1.1 Intraoperatives Neuromonitoring

Bei einer entsprechenden Tumorlokalisation wurden erweiterte intraoperative Vorkehrungen angewandt, um dem Patienten die größtmögliche Sicherheit zu bieten. 143 der Patienten (65%), die eine Operation erhielten, wurden durch ein intraoperatives Monitoring überwacht. Die Signifikanzprüfung hinsichtlich des Einflusses auf das Überleben, das progressionsfreie Intervall und den klinischen Status erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und Log-Rank-Test. Die Stratifizierung nach durchgeführtem IOM ergab weder einen signifikanten Unterschied in den Überlebensdaten noch im klinischen Allgemeinzustand.

Tabelle 8 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Verwendung von Intraoperativem Monitoring

IOM		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Nein	Median	10	7	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,8	0,82	Minimum	70	50	0
	Mittelwert	17,86	10,87	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	4,03	2,35				
Ja	Median	9	6	Median	90	90	80
	SE (Median)	0,54	0,41	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	13,3	9,50	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,27	1,161				
p-Wert		0,861	0,331		0,667	0,642	0,254

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

Es stellt sich die Frage, inwiefern die Anwendung des intraoperativen Monitorings einen Einfluss auf das Resektionsausmaß hat. Ist das IOM in der Operation angewandt worden, lag das mittlere Resektionsausmaß bei 85,55%. Haben die Patienten kein IOM erhalten, lag das mittlere Resektionsausmaß bei 89,38%. Um zu prüfen, ob dieser Unterschied signifikant ist, muss zunächst geprüft werden, ob die Variable Resektionsausmaß normalverteilt ist. Mit einem p-Wert von <0,001 im Kolmogorow-Smirnow-Test ist davon auszugehen, dass das Resektionsausmaß nicht normalverteilt ist. Somit wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung der Signifikanz angewendet. Mit einem p-Wert von 0,149 ist nicht von einem signifikanten Unterschied im Resektionsausmaß zwischen der Gruppe, die ein IOM erhalten hat, und der Gruppe, die kein IOM erhalten hat, auszugehen.

Tabelle 9 Übersicht über das mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung von intraoperativem Monitoring

IOM	Medianes Resektionsausmaß	Standardabweichung	Mittelwert des Resektionsausmaß	SE Mittelwert
Nein	100%	17,15%	89,38%	2,29%
Ja	96,95%	22,19%	85,55%	2,03%

IOM: intraoperatives Monitoring; SE: Standardfehler. In der Tabelle ist das mediane und mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung des IOM angegeben.

5.6.1.2 Wach-Operation

Auch die Möglichkeit der Operation am wachen Patienten besteht. Diese erhielten 81 Patienten (36,8%) der operierten Patienten. In dieser Auswertung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensdaten und in dem klinischen Status.

Tabelle 10 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Wach-Operation

Wach- OP		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Nein	Median	9	5	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,79	0,51	Minimum	70	0	0
	Mittelwert	15,64	11	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	2,52	1,97				
Ja	Median	10	7	Median	90	90	90
	SE (Median)	0,88	0,54	Minimum	60	40	0
	Mittelwert	13,67	9,54	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,19	1,34				
p-Wert		0,318	0,939		0,853	0,203	0,577

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

Auch für die Option der Wach-Operation wurde geprüft, inwiefern sich diese auf das Resektionsausmaß auswirkt. Im Mann-Whitney-U-Test konnte bei nicht normalverteiltem Resektionsausmaß mit einem p-Wert von 0,597 kein

signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die eine Wach-Operation erhalten hat, und der Gruppe, die eine Operation in durchgängiger Intubationsnarkose erhalten hat, gezeigt werden.

Tabelle 11 Übersicht über das mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung von einer Wach-Operation

Wach-OP	Medianes Resektionsausmaß	Standardabweichung	Mittelwert des Resektionsausmaß	SE Mittelwert
Nein	86,76%	21,38%	99,15%	2,02%
Ja	87,2%	19,57%	94,73%	2,41%

OP: Operation; SE: Standardfehler. In der Tabelle ist das mediane und das mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung einer Wach-Operation angegeben.

5.6.1.3 Carmustin-Wafer

Im Falle der Durchführung einer Operation besteht die Möglichkeit, dass Carmustin-Wafer eingesetzt werden. Dies war bei 129 der operierten Patienten (58,6%) der Fall.

Patienten, in deren Operation keine Carmustin-Wafer in das Operationsgebiet eingelegt wurden, zeigten ein medianes PFS von 7 Monaten und ein medianes OS von 10 Monaten. Sind Carmustin-Wafer zur Anwendung gekommen, überlebten die Patienten im Median 9 Monate. Das mediane PFS lag in diesem Fall bei 5 Monaten. Eine Signifikanzprüfung ergab mit einem p-Wert von 0,1, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen existiert. Der Unterschied im progressionsfreien Überleben war mit einem p-Wert von 0,369 ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Unabhängig davon, ob Carmustin-Wafer angewendet wurden, zeigten die Patienten einen medianen KPS von 90 % bei der Diagnose des ersten Rezidivs und drei Monate nach der Operation. Während die Patienten ohne Anwendung von Carmustin-Wafern im sechs-monatigen *Follow-up* einen medianen KPS von 80 % zeigten, verschlechterte sich die Gruppe, welche Carmustin-Wafer erhielt, im Median um einen Wert von 10 % im Vergleich zur anderen Gruppe. Nach

Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ergab sich kein signifikanter Unterschied im klinischen Status zwischen den Patienten, die Carmustin-Wafer erhalten haben und den Patienten, die keine Carmustin-Wafer erhalten haben.

Tabelle 12: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Verwendung von Carmustin-Wafer

Wafer		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Nein	Median	10	7	Median	90	90	80
	SE (Median)	0,83	0,73	Minimum	70	50	0
	Mittelwert	16,59	10,72	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	2,59	1,64				
Ja	Median	9	5	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,61	0,48	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	13,05	11,61	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,75	2,72				
p-Wert		0,1	0,368		0,891	0,495	0,278

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.6.2 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie kann in Form von einer Chemotherapie und einer Strahlentherapie erfolgen. Dies kann sowohl einzeln als auch als Kombination der beiden Optionen erfolgen. Im Folgenden wurde der Einfluss der unterschiedlichen Optionen auf das *Outcome* der Patienten untersucht.

5.6.2.1 Chemotherapie

Insgesamt haben 201 Patienten (57,4%) eine Chemotherapie bekommen. Bei diesen Patienten lag das mediane PFS bei sechs Monaten und das mediane OS bei neun Monaten. Ist keine Chemotherapie verabreicht worden, überlebten die Patienten nach der Diagnose des ersten Rezidivs im Median vier Monate. Die Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben waren, entwickelten im Median nach sieben Monaten ein weiteres Rezidiv. Für beide Parameter wurde der Log-Rank-Test angewendet. Mit einem p-Wert von $<0,001$ ist der Unterschied im OS als signifikant anzusehen. Die Überlebenskurve ist in Abb. 12 dargestellt. Der p-Wert für das PFS betrug 0,962, sodass sich die Gruppen in Bezug auf diesen Parameter nicht signifikant unterscheiden.

Die Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten, zeigten einen medianen KPS von 90 % bei der Diagnose des Rezidivs und auch drei Monate nach Beginn der Therapie. Im *Follow-up* nach sechs Monaten lag der KPS im Median bei 70 %. Ohne Chemotherapie konnte bei Diagnose des Rezidivs ebenfalls ein medianer KPS von 90 % erhoben werden. Dennoch kann mit einem p-Wert von 0,007 im Mann-Whitney-U-Test von einem signifikanten Unterschied in der Verteilung des KPS bei der Diagnose des ersten Rezidivs ausgegangen werden. Im dreimonatigem *Follow-up* lag der mediane KPS bei 80 % und nach sechs Monaten im Median bei 0 %. Im Follow-Up nach drei Monaten ist mit einem p-Wert von 0,354 nicht von einem signifikanten Unterschied auszugehen. Dieser zeigt sich jedoch in den Werten des *Follow-ups* nach sechs Monaten (p-Wert <0,001).

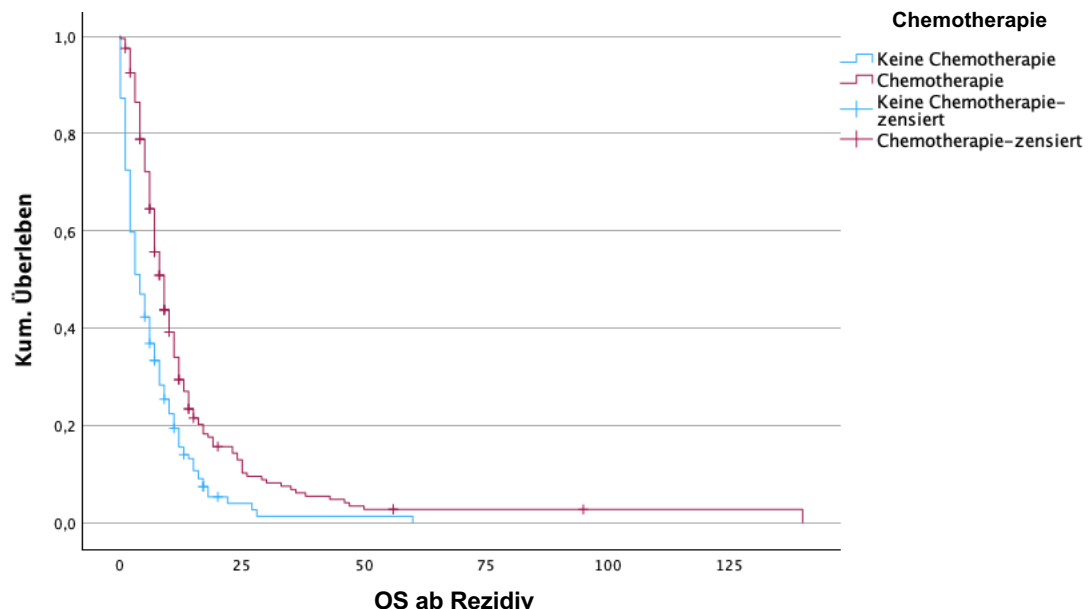


Abb. 12 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anwendung von Chemotherapie

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten abhängig von der Durchführung einer Chemotherapie ab der Diagnose des ersten Rezidivs.

Tabelle 13: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie

Chemo- therapie		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Nein	Median	4	7	Median	90	80	0
	SE (Median)	0,7	0,85	Minimum	30	0	0
	Mittelwert	6,81	9,53	Maximum	100	100	90
	SE (Mittelwert)	0,8	1,32				
Ja	Median	9	6	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,6	0,54	Minimum	60	50	0
	Mittelwert	14,68	11,02	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,83	1,55				
p-Wert		<0,001	0,962		0,007	0,354	<0,001

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; Chemo: Chemotherapie; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

Die Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Schemata in der Chemotherapie. Hervorzuheben ist insbesondere das Schema, in dem die Patienten zunächst sechs Wochen täglich 75 mg/m² Temozolomid parallel zur Strahlentherapie erhalten haben. Darauf folgte eine intermittierende Chemotherapie mit TMZ. Zwar zeigt die Gruppe, welche die Chemotherapie nach dem One Week On/ One Week Off-Schema erhalten hat, formal bessere Überlebensdaten, aber aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe ist dieser Effekt möglicherweise überschätzt. Mithilfe des Log-Rank-Tests wurde für das Gesamtüberleben über die gesamte Verteilung ein p-Wert von 0,551 errechnet. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, welche ein unterschiedliches Schema in der Chemotherapie erhalten haben, gesehen werden.

Auch in paarweisen Vergleichen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ausgemacht werden. Exemplarisch aufgrund der Gruppengröße zu nennen ist hier ein p-Wert von 0,86 für den Unterschied zwischen der Gruppe, die über zunächst sechs Wochen täglich 75 mg/m² Temozolomid parallel zur Strahlentherapie mit darauffolgender intermittierender Chemotherapie erhalten hat und der Gruppe, die zunächst eine dreiwöchige Therapie mit 75 mg/m² Temozolomid täglich parallel zur Strahlentherapie mit darauffolgender intermittierender Chemotherapie erhalten hat. Der Test auf

Gleichheit des progressionsfreien Intervalls zeigte mit einem p-Wert von 0,207 ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Im klinischen Allgemeinzustand konnte zwar bei der Diagnose des Rezidivs mit einem p-Wert von 0,033 im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden, im weiteren klinischen Verlauf nach drei und sechs Monaten existiert dann wiederum kein statistisch signifikanter Effekt mehr.

Tabelle 14 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit des verwendeten Chemotherapie-Schemas

Schema	n		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Herrlinger	10	Median	7	18	Median	90	80	40
		SE (Median)	2,37	0	Minimum	70	70	0
		Mittelwert	10,3	12,16	Maximum	100	90	100
		SE	3,04	2,49				
		(Mittelwert)						
75 mg/m2 KOF über 3 Wochen simultan zur Bestrahlung	37	Median	7	5	Median	90	80	60
		SE (Median)	0,93	0,73	Minimum	60	50	0
		Mittelwert	18,56	8,96	Maximum	100	100	100
		SE	7,51	2,66				
		(Mittelwert)						
1 week- on/ 1 week off	7	Median	13	5	Median	70	70	70
		SE (Median)	3,03	1,31	Minimum	70	60	0
		Mittelwert	13,74	6,07	Maximum	90	100	100
		SE	2,55	0,98				
		(Mittelwert)						
75 mg/m2 KOF über 6 Wochen simultan zur Bestrahlung	110	Median	9	6	Median	90	90	70
		SE (Median)	0,85	0,67	Minimum	60	60	0
		Mittelwert	12,18	10,69	Maximum	100	100	100
		SE	1,33	2,23				
		(Mittelwert).						
Sonstiges	1							
p-Wert			0,551	0,207		0,033	0,59	0,94

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; m: Monate; n: Anzahl der Patienten, die dieser Gruppe angehören; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.6.2.2 Strahlentherapie

Insgesamt haben in dieser Kohorte 97 Patienten (27,7%) eine Strahlentherapie im Rahmen der Therapie des ersten Rezidivs erhalten. 57 Patienten (58,7% der bestrahlten Patienten) haben dabei insgesamt 40 Gy in Einzeldosen von 2,67 Gy erhalten. Damit ist dies das in der Studie am häufigsten angewendete Bestrahlungsschema. Diese Patienten zeigten ein medianes OS von neun Monaten und ein medianes PFS von sieben Monaten. Ohne die Anwendung einer Strahlentherapie lag das mediane OS bei sechs Monaten und das mediane PFS bei ebenfalls sechs Monaten. Während der dargestellte Unterschied im OS mit einem p-Wert von 0,048 als statistisch signifikant zu werten ist, konnte im PFS kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (p-Wert = 0,808). Die Kaplan-Maier-Kurve für das OS ist in der Abb. 13 dargestellt.

Die Gruppe, die keine Strahlentherapie erhalten hat, zeigte im Median einen KPS von 90 % bei der Diagnose des ersten Rezidivs, einen KPS von 80 % drei Monate nach Beginn der Therapie und einen KPS von 0 % im sechsmonatigen *Follow-up*. Die Gruppe, die sich der Strahlentherapie unterzogen hat, hatte ebenfalls einen medianen KPS von 90 % zum Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs. Nach drei Monaten zeigte sich in dieser Gruppe ein medianer KPS von 70 %. Nach sechs Monaten lag dieser analog zur Gruppe ohne Strahlentherapie bei 0 %. Der Signifikanztest zeigte, dass sich die Gruppen an allen drei Zeitpunkten hinsichtlich ihrer Verteilungen im KPS signifikant voneinander unterscheiden (PD: p-Wert <0,001; 3 Monate: p-Wert = 0,016; 6 Monate: p-Wert <0,001).

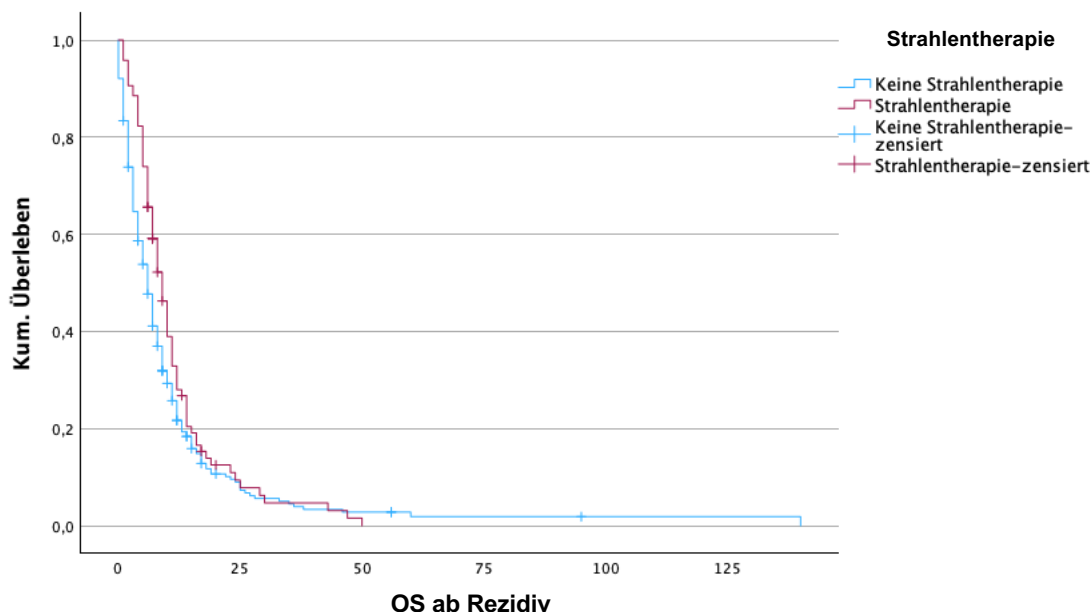


Abb. 13 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Verwendung von Strahlentherapie

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten abhängig von der Durchführung einer Strahlentherapie ab der Diagnose des ersten Rezidivs.

Tabelle 15 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie

Strahlen- therapie		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Nein	Median	6	6	Median	90	80	0
	SE (Median)	0,54	0,45	Minimum	30	0	0
	Mittelwert	11,02	12,3	Maximum	100	100	100
	SE	1,48	1,9				
	(Mittelwert)						
Ja	Median	9	7	Median	90	70	0
	SE (Median)	0,78	0,56	Minimum	70	40	0
	Mittelwert	11,53	8,21	Maximum	100	100	100
	SE	1,12	0,69				
	(Mittelwert)						
p-Wert		0,048	0,808		<0,001	0,016	<0,001

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.7 Auswirkung von Einflussfaktoren

Die folgenden Regressionsanalysen und Testverfahren sollen darstellen, inwieweit nicht unmittelbar beeinflussbare Faktoren eine Auswirkung auf die

Überlebensdaten und den klinischen Status haben. Um die Aussagekraft der multiplen linearen Regression zu beurteilen, wurde zusätzlich die Multikollinearität der einzelnen unabhängigen Variablen beurteilt. Für alle fünf getesteten Einflussfaktoren lag der VIF für den KPS nach drei und sechs Monaten in dieser Studie zwischen 1,01 und 1,168. Somit ist eine Multikollinearität als nicht wahrscheinlich anzusehen.

5.7.1 Einfluss der Methylierung des MGMT-Promotors

Mit einem methylierten MGMT-Promotor überlebten die Patienten im Median sieben Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs. Bei einem negativen Methylierungsstatus des MGMT-Promotors lag das mediane Gesamtüberleben bei sechs Monaten. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,109 als nicht signifikant anzusehen. Das PFS war in der Patientengruppe, die einen methylierten MGMT-Promotor besitzt, im Median drei Monate länger als in der Gruppe ohne einen methylierten MGMT-Promotor. Der Unterschied im PFS ist mit einem p-Wert von $<0,001$ im Log-Rank-Test als statistisch signifikant zu werten. Die entsprechende Kaplan-Maier-Kurve für das PFS ist in Abb. 14 dargestellt. Die durchgeführte Cox-Regression zeigte ebenfalls mit einem p-Wert von 0,214 keinen signifikanten Einfluss des MGMT-Status auf das OS (HR = 0,763). Bezüglich des PFS konnte in dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss des MGMT-Status gezeigt werden (p-Wert = 0,086; HR = 0,662).

Im klinischen Status unterschieden sich die Gruppen im Verlauf nicht. Im Rahmen der einfachen und der multiplen linearen Regression konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss des MGMT-Status auf den KPS gezeigt werden. In der einfachen linearen Regression wurde ein R^2 von 0,002 und ein p-Wert von 0,504 für den KPS nach drei Monaten und ein R^2 von 0,001 und ein p-Wert von 0,632 für den KPS nach sechs Monaten ermittelt. Die Durchführung der multiplen linearen Regression zeigte für den Einfluss des MGMT-Status auf den KPS nach drei Monaten ein Signifikanzniveau von 0,712 und für den KPS nach sechs Monaten ein Signifikanzniveau von 0,718.

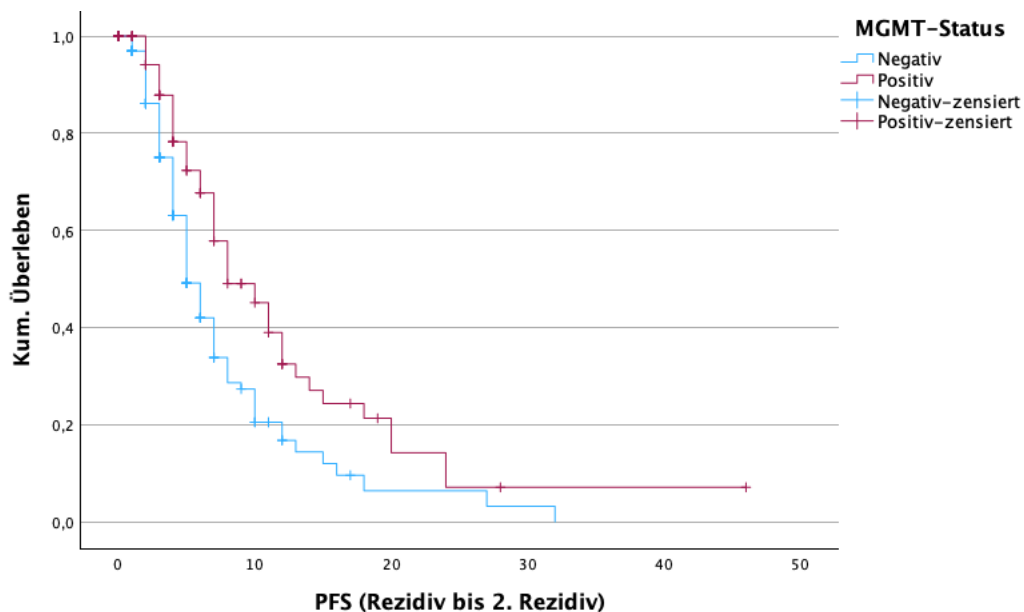


Abb. 14 Kaplan-Maier-Kurve für das progressionsfreie Intervall in Abhängigkeit vom MGMT-Methylierungsstatus

PFS: Progressionsfreies Intervall; kum.: kumuliert; MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase. Darstellung des progressionsfreien Intervalls in Monaten in Abhängigkeit von dem MGMT-Methylierungsstatus ab Diagnose des ersten Rezidivs bis zur Diagnose des zweiten Rezidivs.

Tabelle 16 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem MGMT-Methylierungsstatus

MGMT-Status		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
Negativ	Median	6	5	Median	90	90	0
	SE (Median)	0,51	0,43	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	8,7	7,93	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	0,86	0,81				
Positiv	Median	7	8	Median	90	90	0
	SE (Median)	0,83	1,33	Minimum	40	0	0
	Mittelwert	10,56	12,58	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,05	1,66				
p-Wert		0,109	<0,001		0,681	0,489	0,479

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler; MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.7.2 Einfluss des Alters

162 Patienten (46,3%) waren bei der Diagnosestellung des Rezidivs unter 60 Jahre alt. 188 Patienten (53,7%) waren zu diesem Zeitpunkt mindestens 60 Jahre alt. Die Gruppe, welche das 60. Lebensjahr vollendet hatte, zeigte ein medianes

PFS von acht Monaten. Die Gruppe der jüngeren Patienten entwickelte das zweite Rezidiv im Median drei Monate eher. Dieser Unterschied kann mit einem p-Wert von 0,004 als statistisch signifikant angesehen werden. Die Gruppe der jüngeren Patienten überlebte im Median acht Monate, während die Gruppe der über 60 Jahre alten Patienten im Median bereits zwei Monate eher verstarb. Der Unterschied im OS ist mit einem p-Wert von $<0,001$ ebenfalls statistisch signifikant. Die zugehörigen Kaplan-Maier-Kurven sind in der Abb. 15 und in der Abb. 16 dargestellt. Die durchgeführte Cox-Regression zeigte ebenfalls mit einem p-Wert von 0,001 einen signifikanten Einfluss des Alters auf das OS. Die Hazard-Ratio lag bei 1,99, sodass Patienten mit einem höheren Alter eher sterben. Bezüglich des PFS konnte in dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss des Alters nachgewiesen werden (p-Wert = 0,763; HR = 0,932).

Der mediane KPS bei der Diagnose des ersten Rezidivs lag jeweils bei 90 %. Mit einem p-Wert von 0,035 im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich dennoch ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Daten zwischen den Gruppen. Im *Follow-up* nach drei Monaten hatte die Gruppe der jüngeren Patienten im Median einen KPS von 90 %, während die Gruppe der über 60-Jährigen einen medianen KPS von 80 % zeigte. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,051 als nicht signifikant zu werten. Dennoch ist eine Tendenz zur Signifikanz durch diesen Wert zu erkennen. Im KPS nach sechs Monaten zeigte sich dieser Unterschied deutlicher, da die Gruppe der älteren Patienten zu diesem Zeitpunkt im Median schon verstorben war. Es ergab sich in dieser Gruppe ein medianer KPS von 0 %. Die Gruppe der jüngeren Patienten zeigte einen medianen KPS von 70 %. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert $<0,001$ signifikant. In der einfachen linearen Regression konnte ein R^2 von 0,01 und ein p-Wert von 0,067 für die Beeinflussung des KPS nach drei Monaten und ein R^2 von 0,09 und ein p-Wert von $<0,001$ für die des KPS nach sechs Monaten ermittelt werden. Dementsprechend war auch hier der ermittelte Einfluss des Alters auf den KPS, der nach sechs Monaten erhoben wurde, signifikant. Es konnten 9% des KPS nach sechs Monaten durch das Alter bei der Diagnose des Rezidivs erklärt werden. Der p-Wert für den KPS nach drei Monaten lag in der multiplen linearen Regression bei 0,215, sodass das Alter hier nicht als signifikanter Einflussfaktor

zu sehen ist. Der Einfluss des Alters auf den KPS nach sechs Monaten ist hier nicht signifikant (p-Wert = 0,007).

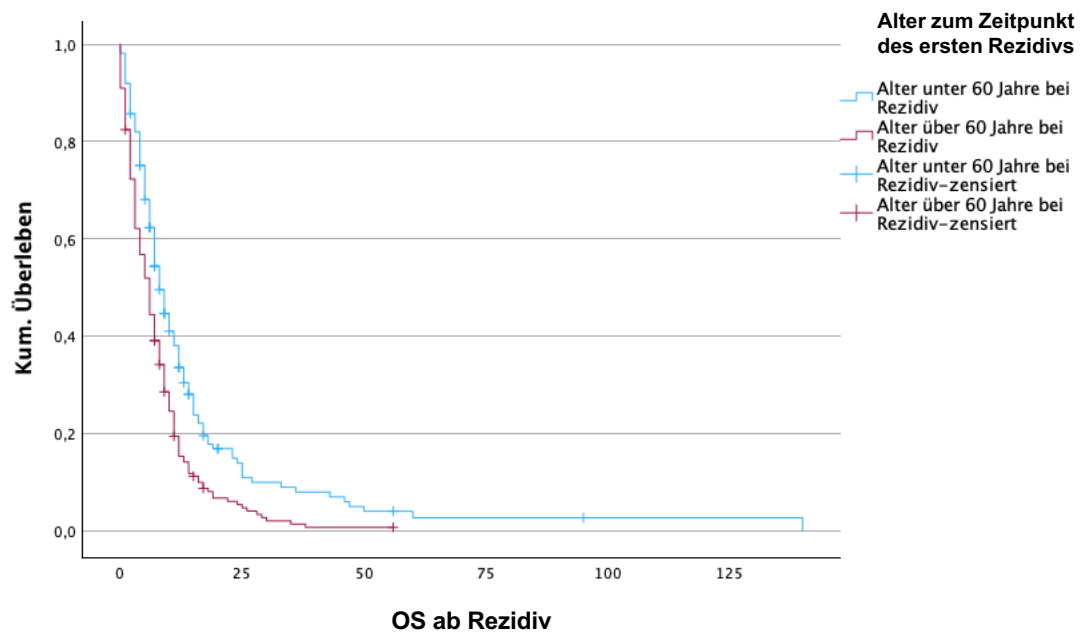


Abb. 15 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Zur Darstellung des Effekts des Alters auf das Gesamtüberleben wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Alter bei Diagnose des Rezidivs kleiner als 60 war und die andere Gruppe repräsentiert die Patienten, welche bei Diagnose des ersten Rezidivs mindestens 60 Jahre alt waren. Das Gesamtüberleben wird ab dem Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs in Monaten dargestellt.

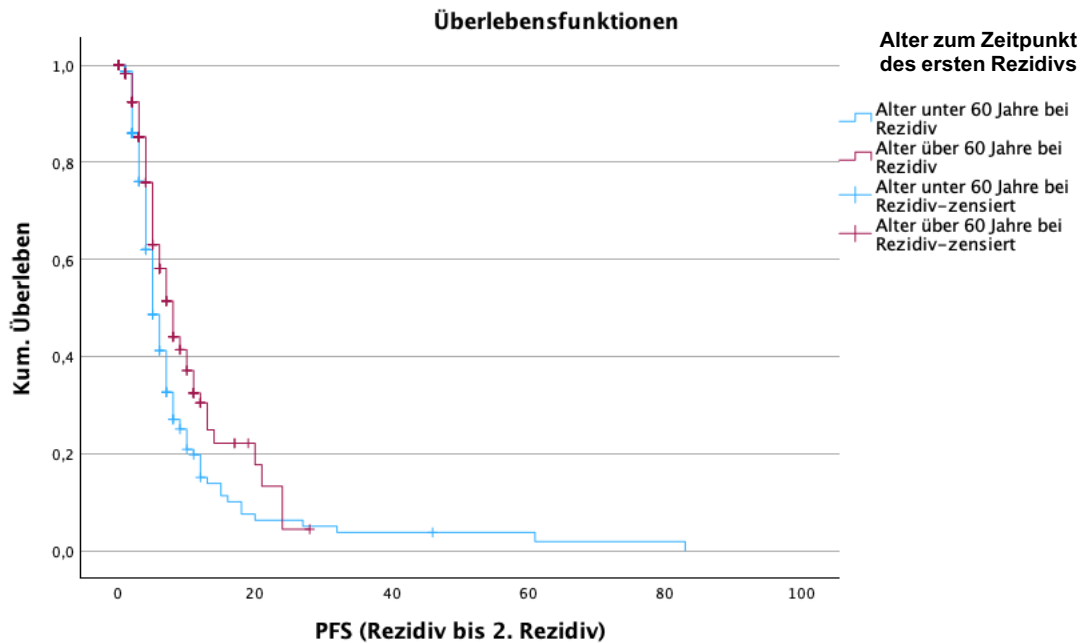


Abb. 16 Kaplan-Maier-Kurve für das PFS in Abhängigkeit vom Alter

PFS: Progressionsfreies Intervall; kum.: kumuliert. Zur Darstellung des Effekts des Alters auf das progressionsfreie Intervall wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Alter bei der Diagnose des Rezidivs kleiner als 60 war und die andere Gruppe repräsentiert die Patienten, welche bei der Diagnose des ersten Rezidivs mindestens 60 Jahre alt waren. Das PFS beschreibt den Zeitraum zwischen der Diagnose des ersten Rezidivs bis zur Diagnose des zweiten Rezidivs. Die Angabe erfolgt in Monaten.

Tabelle 17: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten bei Diagnose des ersten Rezidivs

Alter		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
<60 Jahre	Median	8	5	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,68	0,42	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	15,19	9,48	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	2,24	1,43				
>60 Jahre	Median	6	8	Median	90	80	0
	SE (Median)	0,59	0,71	Minimum	30	0	0
	Mittelwert	7,68	10,43	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	0,62	0,88				
p-Wert		<0,001	0,004		0,035	0,051	<0,001

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Zur Darstellung des Alters wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Alter bei der Diagnose des ersten Rezidivs kleiner als 60 Jahre war. Die andere Gruppe besteht aus Patienten, deren Alter bei der Diagnose des ersten Rezidivs mindestens 60 Jahre betrug. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.7.3 Einfluss des klinischen Status

Auch der KPS bei der Diagnosestellung des Rezidivs kann Auswirkungen auf die Überlebensdauer, auf die Zeit bis zum erneuten Rezidiv und auf den klinischen Status der Patienten haben. Die Tabelle 18 zeigt eine Übersicht über die Verteilung des klinischen Status bei der Diagnose des ersten Rezidivs innerhalb der Gruppen. Bei 29 Patienten wurde kein KPS erhoben. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einem niedrigen Ausgangs-KPS von 30 % bis 60 % fast ausschließlich einer nicht-operativen Therapie zugeführt wurden. Diese Patienten bilden dennoch die Ausnahme innerhalb der Gesamtkohorte, da der Großteil der Patienten dieser Studie einen KPS von mindestens 70 % besaß. Daraus ergibt sich, dass auch Patienten mit einem guten klinischen Status den Gruppen ohne weitere Therapie oder mit einer weniger invasiven weiteren Therapie angehören.

Tabelle 18 Darstellung des klinischen Status innerhalb der Gruppen anhand des KPS

	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Gruppe 1	1 1,4%	1 1,4%	0 0%	5 7,1%	12 17,1%	22 31,4%	23 32,9%	6 8,6%
Gruppe 2	0 0%	0 0%	0 0%	2 3,9%	6 11,8%	15 29,4%	18 35,3%	10 19,6%
Gruppe 3	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	3 6,1%	7 14,3%	24 49%	15 30,6%
Gruppe 4	0 0%	0 0%	0 0%	1 0,7%	7 4,6%	21 13,9%	75 49,7%	47 31,1%

KPS: Karnofsky Performance Status. Es wurde die absolute Anzahl der Patienten, die einen bestimmten KPS besitzen, innerhalb der jeweiligen Gruppen angegeben. Die relative Angabe bezieht sich auf den Anteil der Patienten, welcher innerhalb der Gruppe den angegebenen KPS hat.

Für das PFS ergab sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von dem KPS-Wert bei der Diagnose des ersten Rezidivs (p-Wert = 0,693). Mit einem p-Wert von <0,001 war ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Patienten im Log-Rank-Test zu erkennen. Dabei gilt, je höher der KPS, desto länger das Gesamtüberleben. Abb. 17 zeigt die entsprechende Überlebenskurve. Für diese Parameter wurde zusätzlich eine Cox-Regression durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,76 konnte hier kein signifikanter Einfluss des KPS auf das OS gezeigt werden (HR = 0,995). Auch

die Cox-Regression bestätigt, dass kein signifikanter Einfluss des KPS auf das PFS nachgewiesen werden kann (p-Wert = 0,773; HR = 1,005).

Der KPS nach drei und sechs Monaten unterschied sich mit p-Werten von <0,001 und 0,032 über die gesamte Verteilung signifikant, je nach KPS bei der Diagnose des ersten Rezidivs. Patienten mit einem höheren Ausgangs-KPS zeigten einen höheren KPS im Verlauf. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse zeigten den Einfluss des KPS bei der Diagnose ebenfalls. Durch die einfache lineare Regression konnte sowohl für den KPS nach drei Monaten als auch für den KPS nach sechs Monaten ein p-Wert von <0,001 errechnet werden. Für den KPS nach drei Monaten lag der R^2 bei 0,21 und für den KPS nach sechs Monaten lag dieser bei 0,057. In der multiplen linearen Regression konnte mit einem p-Wert von 0,003 ebenfalls ein signifikanter Einfluss des KPS bei Diagnose auf den KPS nach drei Monaten gezeigt werden. Auf den KPS nach sechs Monaten konnte in dieser Analyse kein signifikanter Einfluss gezeigt werden (p-Wert = 0,612).

In der Tabelle 19 wird eine Übersicht über die Überlebenszeiten und den Verlauf des klinischen Allgemeinzustands je nach Ausgangs-KPS aufgeführt. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen im Bereich von 30 % - 60 % konnten in diesen Gruppen keine sinnvollen Werte ermittelt werden, sodass hier auf die Angabe verzichtet wurde.

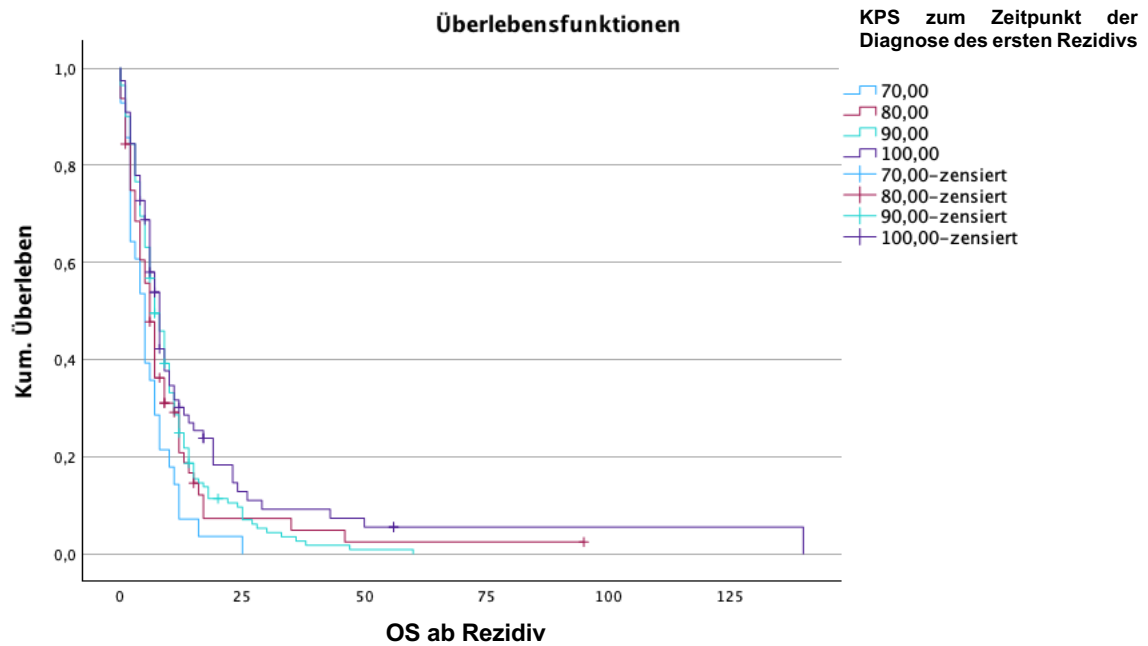


Abb. 17 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem klinischen Status bei Diagnose des ersten Rezidivs

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert; KPS: Karnofsky Performance Status. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. Darstellung des Gesamtüberlebens in Monaten abhängig von dem klinischen Status bei der Diagnose des ersten Rezidivs. Es ist der KPS angegeben. Die KPS-Werte sind als Prozent-Angaben zu verstehen. Aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten, welche einen KPS von 30 % - 60% aufweisen, sind ausschließlich KPS-Werte ab 70 % abgebildet.

Tabelle 19 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem klinischen Status der Patienten bei der Diagnose des ersten Rezidivs

KPS		OS	PFS		KPS 3 m	KPS 6 m
70 %	Median	5	7	Median	70	0
	SE (Median)	0,86	1,83	Minimum	50	0
	Mittelwert	6	7,33	Maximum	90	80
	SE (Mittelwert)	1,04	0,88			
80 %	Median	6	7	Median	80	0
	SE (Median)	0,65	1,5	Minimum	0	0
	Mittelwert	10,35	15,24	Maximum	100	100
	SE (Mittelwert)	2,3	4,94			
90 %	Median	7	6	Median	90	50
	SE (Median)	0,72	0,68	Minimum	60	0
	Mittelwert	10,09	8,97	Maximum	100	100
	SE (Mittelwert)	0,86	0,82			
100 %	Median	8	5	Median	90	70
	SE (Median)	0,73	0,67	Minimum	50	0
	Mittelwert	17,64	10,47	Maximum	100	100
	SE (Mittelwert)	4,04	2,43			
p-Wert		<0,001	0,693		<0,001	0,032

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.7.4 Einfluss des Tumorumfanges

Das mittlere Tumorumfang des ersten Rezidivs betrug in der ersten Gruppe 15,65 cm³, in der zweiten Gruppe 12,84 cm³, in der dritten Gruppe 12,72 cm³ und in der vierten Gruppe 11,17 cm³. Mit einem p-Wert von <0,001 im Kolmogorow-Smirnow-Test ist das Volumen des Rezidivs nicht normalverteilt. Daher wurde der Unterschied zwischen den Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz überprüft. Hierbei ergab sich mit einem p-Wert von 0,163 über die gesamte Verteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch in paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Um den Einfluss des Tumorumfanges auf die Outcome-Parameter zu überprüfen, wurde die Gesamtkohorte anhand des Tumorumfanges in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurde als Grenze das mittlere Tumorumfang von 12,19 cm³ gewählt. Mit einem Tumorumfang, welches kleiner als der Mittelwert ist, zeigte

sich ein medianes OS von acht Monaten. Patienten, die ein überdurchschnittliches Tumolvolumen aufwiesen, zeigten ein medianes Überleben von sechs Monaten. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,168 nicht signifikant. Die Cox-Regression zeigt mit einem p-Wert von 0,441 ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Volumens des Rezidivs auf das Gesamtüberleben (HR = 1,206). Da ein Großteil der Daten aufgrund eines frühen Versterbens zensiert wurde, konnte bei den überlebenden Patienten in der Gruppe mit einem unterdurchschnittlichem Tumolvolumen ein medianes PFS von elf Monaten gezeigt werden. Die Gruppe mit einem überdurchschnittlichem Tumolvolumen zeigte das zweite Rezidiv im Median nach sieben Monaten. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,175 ebenfalls nicht signifikant. Die Cox-Regression zeigte mit einem p-Wert von 0,355 ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Tumolvolumens auf das PFS (HR = 1,277).

Der KPS unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit einem überdurchschnittlichen Volumen des Rezidivs und den Patienten mit einem unterdurchschnittlichen Volumen (PD: p-Wert = 0,364; 3m: p-Wert = 0,979, 6m: p-Wert = 0,394). Auch in der einfachen linearen Regression konnte kein signifikanter Einfluss des Tumolvolumens auf den klinischen Status gezeigt werden (3m: p-Wert = 0,52 und $R^2 = 0,003$; 6m: p-Wert = 0,361 und $R^2 = 0,006$; 9m: p-Wert = 0,203 und $R^2 = 0,012$). In der multiplen linearen Regression konnte ein p-Wert von 0,324 für den Einfluss auf den KPS nach drei Monaten und ein p-Wert von 0,371 für den Einfluss auf den KPS nach sechs Monaten berechnet werden. Somit ist auch hier kein signifikanter Einfluss nachgewiesen.

Tabelle 20 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Volumen des ersten Rezidivs

Volumen des Rezidivs		OS	PFS		KPS PD	KPS 3 m	KPS 6 m
<12,19 cm³	Median	8	11	Median	90	90	70
	SE (Median)	0,66	1,558	Minimum	60	0	0
	Mittelwert	11,098	13,46	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	0,886	1,542				
>12,19 cm³	Median	6	7	Median	90	90	0
	SE (Median)	0,608	0,992	Minimum	70	0	0
	Mittelwert	9,279	9,151	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,437	1,221				
p-Wert		0,168	0,175		0,364	0,979	0,394

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

5.7.5 Einfluss des Resttumorgewebes

Das mittlere postoperative Volumen nach der Operation des ersten Rezidivs betrug in der dritten Gruppe 2,307 cm³. In der Gruppe 4 konnte ein mittleres Resttumorvolumen von 0,774 cm³ erreicht werden. Mit einem p-Wert von <0,001 im Kolmogorow-Smirnow-Test ist das Resttumorvolumen nicht normalverteilt. Mit einem p-Wert von 0,016 ist von einem statistisch signifikanten Unterschied im Resttumorvolumen zwischen der dritten und der vierten Gruppe auszugehen.

Das durchschnittliche Resttumorvolumen betrug 1,18cm³. 48 Patienten der 220 operierten Patienten (21,8%) wiesen postoperativ ein Resttumorvolumen auf, welches größer war als der Durchschnitt. 141 Patienten (64,1%) hatten ein geringeres Resttumorvolumen. Bei 79 dieser operierten Patienten (39,5%) lag postoperativ kein kontrastmittelanreicherndes Areal mehr vor. Bei 31 Patienten (14,1%) fehlen aussagekräftige Befunde oder das Bildmaterial, sodass keine Einschätzung getroffen werden konnte. Um die weiteren Berechnungen durchzuführen, wurde das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von dem Volumen des Resttumors in zwei Gruppen eingeteilt. Als Grenze wurde 1 cm³ gewählt.

Patienten mit einem Resttumorgewebe von unter 1 cm³ zeigten eine mediane Überlebenszeit von zehn Monaten und ein medianes PFS von sieben Monaten,

während bei Patienten, deren Resttumorvolumen über 1 cm³ betrug, bereits drei Monate früher das zweite Rezidiv nachgewiesen werden konnte. Letztere hatten eine mediane Überlebenszeit von acht Monaten nach der Diagnose des ersten Rezidivs. Durch die Anwendung des Log-Rank-Tests konnte ein p-Wert von 0,037 für das Gesamtüberleben und ein p-Wert von <0,001 für das progressionsfreie Intervall ermittelt werden. Dementsprechend ist sowohl der Unterschied im Gesamtüberleben als auch der Unterschied im progressionsfreien Intervall als statistisch signifikant einzuschätzen. Die Abb. 18 und die Abb. 19 veranschaulichen dies anhand der jeweiligen Kaplan-Maier-Kurven. In der Cox-Regression zeigte sich der Einfluss des Resttumorvolumens auf das OS und das PFS ebenfalls als signifikant (OS: p-Wert = 0,031, HR = 1,658; PFS: p-Wert = 0,015, HR = 1,915).

Der KPS bei der Diagnose des ersten Rezidivs, drei Monate nach der Durchführung der Operation und sechs Monate nach der Durchführung der Operation unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (PD: p-Wert = 0,348; 3m: p-Wert = 0,97; 6m: p-Wert = 0,152). In der einfachen linearen Regression konnte das Resttumorvolumen nicht als signifikanter Einflussfaktor auf den KPS nach drei Monaten gewertet werden (p-Wert = 0,87, R² = 0). Im sechs-monatigen *Follow-Up* zeigte sich mit einem p-Wert von 0,116 ebenfalls kein signifikanter Einfluss (R² = 0,023). In der multiplen linearen Regression konnte für den Einfluss auf den klinischen Status nach drei Monaten ein p-Wert von 0,883 und auf den klinischen Status nach sechs Monaten ein p-Wert von 0,061 erhoben werden. Auch in dieser Rechnung ist der Einfluss an beiden Messpunkten dementsprechend nicht signifikant.

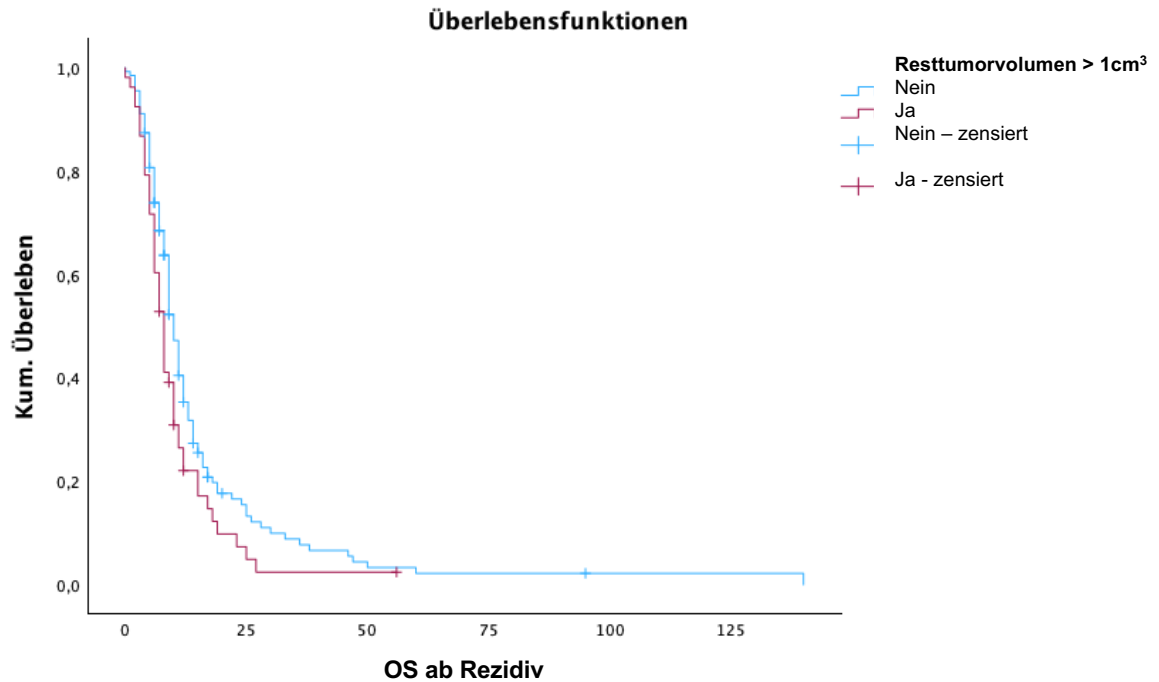


Abb. 18 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Ausmaß des Resttumorgewebes

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; kum.: kumuliert. Zur Darstellung des Effekts des Resttumorgewebes wurde die Gruppe der Patienten, welche eine Operation im Rahmen der Therapie des ersten Rezidivs erhalten haben, in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Resttumorvolumen kleiner ist als 1cm³. Die andere Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Resttumorvolumen größer ist als 1cm³. Das Gesamtüberleben wird ab dem Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs in Monaten dargestellt.

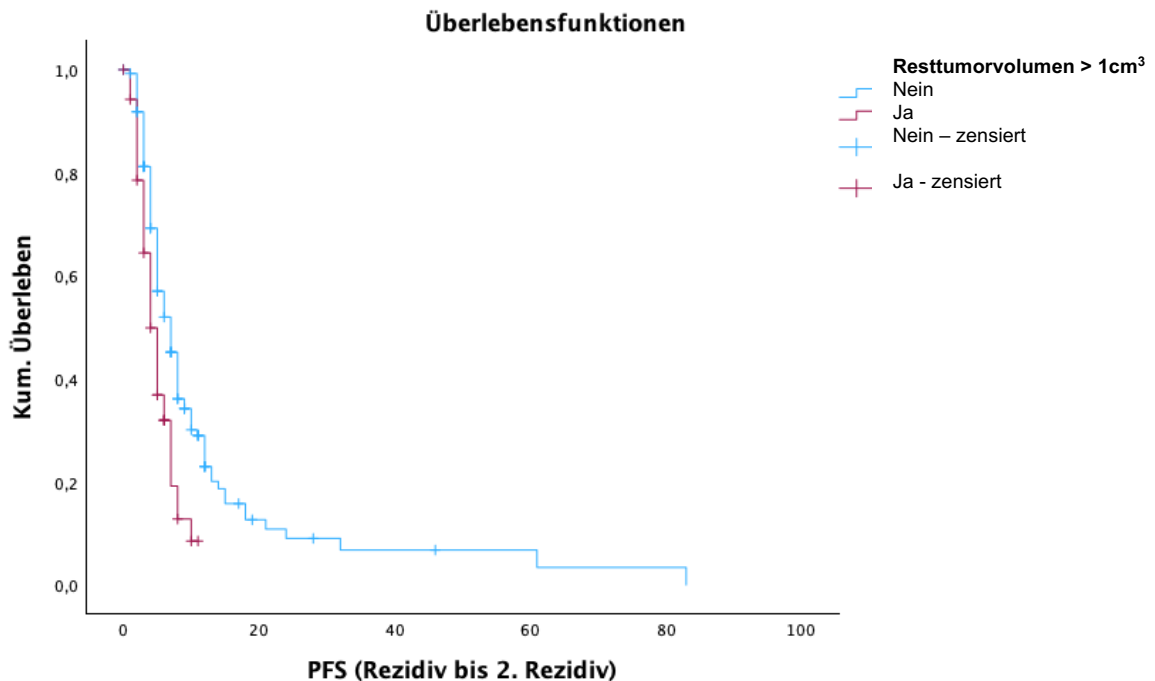


Abb. 19 Kaplan-Maier-Kurve für das progressionsfreie Intervall in Abhängigkeit von der Größe des Resttumorvolumens

PFS: Progressionsfreies Intervall; kum.: kumuliert. Zur Darstellung des Effekts des Resttumorgewebes wurde die Gruppe der Patienten, welche eine Operation im Rahmen der Therapie des ersten Rezidivs erhalten haben, in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Resttumorvolumen kleiner ist als 1cm^3 . Die andere Gruppe repräsentiert die Patienten, deren Resttumorvolumen größer ist als 1cm^3 . Das progressionsfreie Intervall stellt den Zeitraum zwischen der Diagnose des ersten Rezidivs und der Diagnose des zweiten Rezidivs in Monaten dar.

Tabelle 21 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Resttumorvolumen nach der Durchführung der chirurgischen Resektion

Volumen Rest- tumor		OS	PFS		KPS PD	KP S 3 m	KP S 6 m
<1cm³	Median	10	7	Median	90	90	80
	SE (Median)	0,574	0,644	Minimum	60	40	0
	Mittelwert	15,973	12,474	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	2,157	2,035				
>1 cm³	Median	8	4	Median	90	90	80
	SE (Median)	0,706	0,517	Minimum	70	60	0
	Mittelwert	10,377	5,091	Maximum	100	100	100
	SE (Mittelwert)	1,395	0,425				
p-Wert		0,037	<0,001		0,348	0,97	0,152

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Intervall; m: Monate; KPS: Karnofsky Performance Status; PD: Rezidiv; SE: Standardfehler. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall sind in Monaten dargestellt. Die KPS-Werte sind als Prozentangaben zu verstehen. p-Wert zur Angabe der Signifikanz. Es ist der Standardfehler des Medians und des Mittelwerts angegeben.

6 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Therapieoptionen, welche für ein Rezidiv des Glioblastoms zur Verfügung stehen, hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Überlebensdaten und die Lebensqualität zu untersuchen. Die Hypothese war, dass mit ansteigender Aggressivität der Therapie einerseits die Überlebenszeit und das progressionsfreie Intervall ansteigt. Andererseits wurde auch von einer stärkeren Verschlechterung des klinischen Zustands ausgegangen, je invasiver die Therapie gewählt wurde. Die untersuchten *Outcomes* waren dementsprechend das OS und das PFS als Überlebensdaten und der KPS zum Zeitpunkt der Diagnose des ersten Rezidivs und drei und sechs Monate nach Beginn der Therapie als klinische Daten. Die KPS-Werte nach neun und zwölf Monaten wurden aufgrund nicht sinnvoll auszuwertender Ergebnisse nicht in die weiteren Berechnungen einbezogen.

Folgende Erkenntnisse konnten gewonnen werden:

- (1) Je invasiver die Therapie, desto länger das Gesamtüberleben. Das PFS wird nicht signifikant beeinflusst.
- (2) Je invasiver die Therapie, desto besser der beobachtete klinische Status.
- (3) Die Anwendung von Chemo- und Strahlentherapie bietet einen Überlebensvorteil.
- (4) Patienten ohne Strahlentherapie als Bestandteil der Therapie des ersten Rezidivs zeigen einen besseren klinischen Status im Verlauf.
- (5) Die Anwendung von Carmustin-*Wafers* hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben und die Klinik.
- (6) Das Alter, das Resttumorgewebe und der klinische Status bei der Diagnosestellung haben einen relevanten Einfluss auf das Überleben.

Diese Aussagen werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

6.1 Das Studienkollektiv

In diese Studie wurden ein Drittel mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen. Dies stimmt zum einen mit den gesamtgesellschaftlichen Daten überein, welche vom Robert-Koch-Institut erhoben werden [3]. Zum anderen ist der Anteil vergleichbar zu der Kohorte ähnlicher Studien [86-93].

Das Patientenkollektiv war mit einem medianen Alter von 60 Jahren bei der Erstdiagnose etwas jünger als die im Krebsregister geführten Patienten im Jahr 2016 und 2020 [3, 94]. Zu dieser Studie vergleichbare Studien zeigen hingegen eine ähnliche Altersverteilung [95-97].

6.2 Der klinische Status

In der Studie zeigte sich, dass sich der KPS bei der Diagnose des ersten Rezidivs bis auf in der Gruppe der Patienten, die keine weitere Therapie erhielten, nicht zwischen den Therapiegruppen unterschied. In der genannten Gruppe betrug der KPS 80 %. Die anderen Gruppen wiesen einen medianen KPS von 90 % auf. Das Gesamtkollektiv zeigte insgesamt einen medianen KPS von 90 %. In verschiedenen Studien wurden sehr unterschiedliche klinische Daten erhoben. In der Studie von Dejonckheere et al. konnte ebenfalls ein KPS von 90 % vor Beginn der Therapie des Rezidivs detektiert werden [98]. Eine Studie, welche durch De Bonis et al. durchgeführt wurde, basiert auf einem Patientenkollektiv, welches einen medianen KPS von 70 % bei der Diagnosestellung aufwies [97]. Ähnliche Werte sind auch in einer Studie nach Palmer et al. zu finden. In dieser Studie wird analog zu der Studie dieser Arbeit der klinische Status differenziert nach Therapiegruppen angegeben. Insgesamt sind die Patientenkollektive aber dennoch mit der Kohorte dieser Arbeit zu vergleichen [99].

Des Weiteren zeigte sich, dass sich der mediane KPS in beiden Gruppen ohne operative Therapie nach drei Monaten um 10 % verschlechterte, während er sich in den Gruppen, die mindestens eine Operation erhielten, nicht veränderte. Somit konnte gezeigt werden, dass eine umfassende Therapie entgegen der Anfangshypothese nicht zu einer Verschlechterung des klinischen Status führt. Eine vergleichbare Datenlage liegt nur eingeschränkt vor, da nur in einer geringen Anzahl der Studien der klinische Status im *Follow-up* nochmals erhoben wurde. Die Studie von De Bonis et al. beschreibt einen medianen postoperativen KPS von 50 % [97]. Der Unterschied zu der Studie dieser Arbeit ist hier durch einen unterschiedlichen Erhebungszeitpunkt zumindest näherungsweise zu erklären, da in dieser Arbeit der KPS nicht unmittelbar nach Therapiebeginn beziehungsweise nach der Operation erhoben wurde, sondern erst nach drei Monaten. Auch in der Studie von Ringel et al. wurde der KPS

unmittelbar nach Therapiebeginn erhoben. Dennoch konnte in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden, dass der mediane KPS postoperativ stabil ist [92]. In den erwähnten Studien wurde ausschließlich der Einfluss der Operation und der adjuvanten Therapie untersucht, sodass die Patienten ohne weitere Therapie explizit nicht in die Daten eingeflossen sind [92, 97].

6.3 Die Überlebensdaten

Mit einem medianen Überleben von sieben Monaten ab der Diagnose des Rezidivs ist das Studienkollektiv dieser Arbeit mit dem Kollektiv anderer Studien zu vergleichen. She et al. beschreiben ein medianes Überleben von 8,3 Monaten ab dem ersten Rezidiv [100].

Die Untersuchung hat ergeben, dass es zwischen den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben gibt. Im Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dabei sind insbesondere die Gruppen, welche eine Operation erhalten haben, hervorzuheben, da bei diesen Patienten eine besonders lange mediane Überlebenszeit erreicht werden konnte. Dennoch hat auch die Addition von adjuvanter Therapie einen Zugewinn an Lebenszeit im Vergleich zur Gruppe ohne Therapie beziehungsweise ausschließlich mit Operation gezeigt. Es zeigt sich dementsprechend, dass eine Kombination verschiedener Therapieoptionen einen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Die Aussage von Zeyen et al., dass die Addition weiterer Therapieverfahren zur Chemotherapie keinen Vorteil bringe, kann dementsprechend nicht bestätigt werden [101]. Karschnia et al. zeigen analog zu der Studie dieser Arbeit, dass das Überleben signifikant verlängert wird, wenn eine umfassende chirurgische Resektion mit weiteren Maßnahmen kombiniert wird [102].

Die Einordnung konkreter Daten anhand vergleichbarer Studien wird erschwert, da in den vorliegenden Studien unterschiedliche Referenzzeitpunkte festgelegt werden. In dieser Arbeit wurde das Datum der Diagnose in der Bildgebung als Ausgangsdatum für weitere Berechnungen festgelegt, da sich dies aus dem Studiendesign ergibt. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die keine weitere Therapie erhielten. Dies ist der Grund dafür, dass nicht wie in anderen Studien das Datum der histologischen Diagnose gewählt werden konnte [88, 91,

92, 95, 103, 104]. Auch der Beginn der weiteren Therapie ist somit kein sinnvoll zu wählender Startpunkt, da nicht alle Patienten dieser Studie einer spezifischen Therapie zugeführt wurden [87, 89, 99, 105]. Dennoch existieren auch Studien wie beispielsweise die, die durch Voisin et al. durchgeführt wurde, in der ebenfalls das Datum der Bildgebung gewählt wurde. Diese Studien verglichen stets eine Maßnahme mit einer Kontrollgruppe, sodass nicht mehrere Therapieverfahren gegenübergestellt wurden [86, 106, 107].

Die Studie durch De Bonis et al. ist eine Studie, welche auf eine vergleichbare Weise zu dieser erstellt wurde, sodass diese am ehesten zum Vergleich herangezogen werden kann. Patienten, welche ausschließlich eine Operation erhielten, überlebten im Median sechs Monate. Diese Gruppe entspricht der Gruppe 3 dieser Arbeit, welche im Median acht Monate überlebte. Die Gruppe ohne weitere Therapie entspricht der Gruppe 1 dieser Arbeit. De Bonis et al. detektierten eine mediane Überlebenszeit von fünf Monaten, während diese in der Gruppe 1 dieser Arbeit nur bei zwei Monaten lag. De Bonis et al. schlossen zusätzlich eine Gruppe ein, welche ausschließlich eine Chemotherapie erhielt. Diese Gruppe ist am ehesten mit der Gruppe 2 dieser Arbeit zu vergleichen. Mit einer medianen Überlebenszeit von fünf Monaten lebten die Patienten der Gruppe 2 deutlich kürzer als die Patienten der Studie von De Bonis et al. mit im Median acht Monaten Überlebenszeit. Als letzte Gruppe wurden die Patienten eingeschlossen, welche eine operative Resektion und eine adjuvante Therapie erhielten. Dies entspricht der Gruppe 4 dieser Studie. Mit 14 Monaten lebten auch die Patienten dieser Gruppe deutlich länger als die Patienten der Gruppe 4 mit im Median zehn Monaten Überlebenszeit [97].

Die Aussage, dass Patienten, welche eine invasivere Therapie erhalten, ein längeres Gesamtüberleben zeigen, wird also insbesondere durch die Studie von De Bonis et al. weitestgehend bestätigt. Dennoch unterscheiden sich die Ergebnisse, da in der angegebenen Kohorte die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, länger lebten als die Patienten, welche nur eine Operation erhalten haben. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich umgekehrte Verhältnisse zwischen der ausschließlich chemo- und strahlentherapeutischen Therapie und der chirurgischen Resektion [97].

6.4 Einfluss der einzelnen Therapieoptionen

Da in wenigen Studien unterschiedliche Therapieverfahren miteinander kombiniert werden, sondern nur der Effekt einer einzelnen Maßnahme eruiert wird, wird im Folgenden der erhobene Effekt der einzelnen Therapieoptionen in den Gesamtzusammenhang eingeordnet.

6.4.1 Operation

In dem Gesamtkollektiv dieser Arbeit zeigten Patienten, die eine Operation erhalten haben im Median eine Überlebenszeit von neun Monaten und im Mittel von 15,18 Monaten ab der Diagnose des ersten Rezidivs. Dies war signifikant mehr als in den Gruppen ohne chirurgische Therapie. Zusätzlich konnte ein signifikant besserer medianer KPS vor und drei und sechs Monate nach dem Beginn der Therapie des Rezidivs erhoben werden. Die Studie, die durch Voisin et al. durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls, dass Patienten, die im Rahmen der Therapie des Rezidivs eine chirurgische Resektion erhielten, mit einem mittleren Überleben von 12,4 Monaten der Gruppe ohne chirurgische Resektion signifikant überlegen waren. In dieser Studie wurde zusätzlich ein statistisch signifikanter Effekt der Operation auf das PFS nachgewiesen [86]. Dies war in dem Kollektiv dieser Arbeit nicht der Fall. Auch She et al. untersuchten den Einfluss mehrerer Faktoren auf das OS. Es konnte dabei ebenfalls der positive Einfluss der chirurgischen Resektion in der Therapie des Rezidivs gezeigt werden [100]. In der Studie von Ringel et al. können die Daten bezüglich des klinischen Status bestätigt werden. Es wurde ebenfalls ein präoperativer und postoperativer KPS von 90 angegeben [92].

In dieser Studie konnte in Abhängigkeit von der Verwendung des IOM kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit und des klinischen Allgemeinzustands gesehen werden. Eine Studie von Straub-Bartelt et al. zeigte ein signifikant besseres Überleben bei Patienten, welche eine Operation ohne zusätzliches Monitoring erhielten. Zur Beurteilung der Ergebnisse muss angegeben werden, dass es sich bei dieser Studie nicht ausschließlich um Resektionen eines Rezidivs handelt. Der Großteil der Operationen fand im Rahmen der Ersttherapie statt [108].

Auch die Anwendung einer Wach-Operation konnte in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im Überleben und im klinischen Status im Vergleich zur Kohorte ohne Wach-Operation erzielen. In der Studie von Gerritsen et al. konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die eine Wach-Operation im Rahmen der Therapie des Rezidivs erhalten haben, und der Gruppe ohne Wach-Operation festgestellt werden [109].

Die Verwendung von Carmustin-*Wafer* hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Intervall und den klinischen Allgemeinzustand des Patienten. In der prospektiven Studie, welche durch Subach et al. durchgeführt wurde, konnte ein verlängertes Überleben nach der Therapie des Rezidivs gezeigt werden, wenn keine Carmustin-*Wafer* verwendet wurden [110]. In einer Studie durch Samis Zella et al. wurde ebenfalls der Einfluss der *Wafer* untersucht. Es konnte ebenfalls kein Unterschied im postoperativen KPS zwischen den Patienten, welche Carmustin-*Wafer* in die Resektionshöhle eingelegt bekommen haben und den Patienten, die keine Carmustin-*Wafer* erhielten, detektiert werden [111]. Somit ist der Effekt der Carmustin-*Wafer* auf die Überlebensparameter und die klinischen Daten uneindeutig. Dennoch kann festgehalten werden, dass die Verwendung von Carmustin-*Wafer* im Median keine signifikante Verschlechterung des klinischen Zustands bedeuten muss und keine erheblichen Verlängerungen des Überlebens zu erwarten sind.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Durchführung der Operation mit einem positiven Einfluss auf das *Outcome* verbunden ist. Es kann im Median ein längeres Gesamtüberleben erreicht werden und es kommt nicht zu einer Verschlechterung des klinischen Status. Dabei ist insbesondere auch die Erreichung eines möglichst kleinen Restvolumens des Tumors anzustreben, da dies einen signifikanten Einfluss auf das Überleben und das PFS nach der Operation hat. Auch in einer Studie von Stummer et al. konnte der Einfluss des Resttumorvolumens gezeigt werden, da in einer multivariaten Analyse ein möglichst geringer Resttumoranteil einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte [71].

6.4.2 Chemotherapie

In dieser Studie ergab sich, dass die Verwendung der Chemotherapie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. In den Studien nach Athanassiou et al. und Inggas et al. konnte der positive Effekt der Verwendung von Chemotherapie ebenfalls nachgewiesen werden. In diesen Studien konnte ein signifikanter Effekt auf das OS und auf das PFS gezeigt werden. Aufgrund der sehr eingeschränkten Datenlage bezüglich eines Vergleichs von Patienten, die in der Situation eines Rezidivs keine Chemotherapie mit TMZ bekommen haben und Patienten, die TMZ erhalten haben, erfolgt hier der Vergleich mit Studien, die Patienten mit der Erstdiagnose des Glioblastoms eingeschlossen haben. Hier wurde eine Gruppe, die ausschließlich eine Strahlentherapie erhalten hat, mit einer Gruppe, welche eine Strahlentherapie und eine Chemotherapie erhalten hat, verglichen [112, 113]. Die Analyse, welche durch Scholtyssek et al. durchgeführt wurde, zeigt in einer univariablen Analyse, dass durch die Verwendung von Chemotherapie ein statistisch signifikant längeres OS erreicht werden kann. Auch diese Studie ist nicht vollends mit dieser Arbeit zu vergleichen, da zusätzlich Patienten mit einem Gliom dritten Grades eingeschlossen wurden. Dennoch besteht die Voraussetzung, dass es sich um ein Rezidiv handeln muss. Somit stützen auch die Ergebnisse der erwähnten Studie die Daten dieser Arbeit [114].

Die gezeigten klinischen Daten sind unter den Gesichtspunkten der Überlebensdaten zu bewerten. Die Gruppe ohne Chemotherapie zeigte so geringe Überlebenszeiträume, dass ein sinnvoller Vergleich zwischen den Gruppen im weiteren Verlauf nicht möglich ist.

6.4.3 Strahlentherapie

Die Verwendung von Strahlentherapie zeigte in dieser Studie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Umgekehrte Verhältnisse bestehen in der Beeinflussung des klinischen Status. Hier zeigte die Gruppe, welche keine Strahlentherapie erhalten hat, nach drei Monaten einen medianen KPS von 80 % und die Gruppe, die einer Strahlentherapie zugeführt wurde, einen medianen KPS von 70 %. In eine Metaanalyse von Marwah et al. wurden mehrere Studien einbezogen, welche die kombinierte Radiochemotherapie mit der alleinigen

Chemotherapie verglichen. Innerhalb dieser Studien konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der kombinierten Therapie auf das OS und auch auf das PFS gezeigt werden. In die Analyse wurden allerdings auch Studien einbezogen, welche Astrozytome 3. Grades in die Untersuchungen einschlossen, sodass die Ergebnisse nicht eindeutig zu vergleichen sind [115]. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Metaanalyse von Hammed et al. Dabei wurde der Einfluss der Kombination von Strahlentherapie und Bevacizumab im Vergleich zur singulären Bevacizumab-Applikation untersucht. Auch hier konnte ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie in Bezug auf das OS und das PFS gezeigt werden. Analog zu der Studie von Marwah et al. wurden auch Studien einbezogen, deren Kollektiv auch Patienten mit weiteren höhergradigen Gliomen neben dem Glioblastom enthielt. Dennoch zeigt sich auch in diesen Daten, dass die Strahlentherapie insbesondere einen Effekt auf das Überleben der Patienten mit einem Rezidiv haben kann [115, 116]. Eine Studie von Demogeot et al. untersuchte ebenfalls Patienten mit einem rezidierten Glioblastom, welche eine Strahlentherapie erhalten haben. Mit einer medianen Überlebensdauer von 8,8 Monaten nach Beginn der Strahlentherapie in der Situation des ersten Rezidivs ähnelt dies den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Parametern für die Patientengruppe, die eine Bestrahlung erhalten hat. Auch der mediane KPS von 90 % bei der Diagnose des Rezidivs und der große Anteil der ersten Rezidive in der beschriebenen Studie zeigt eine Vergleichbarkeit der Kohorte. Auch in dieser Studie konnte eine KPS-Verschlechterung nach der Strahlentherapie detektiert werden. Der KPS sei fünf Monate nach dem Beginn der Therapie erhoben worden. In den Ergebnissen wird nicht aufgeführt, wie stark sich der KPS verschlechtert hat. Da es in der hier vorliegenden Arbeit auch in der Gruppe, die keine Strahlentherapie erhalten hat, zu einer KPS-Verschlechterung gekommen ist, ist hier keine klare Einordnung möglich. Dennoch wird angegeben, dass mit steigendem bestrahlten Volumen eine stärkere Verschlechterung der KPS aufgetreten sei, sodass hier von einem Zusammenhang ausgegangen wird [117].

6.5 Einflussfaktoren

Um den Einfluss möglicher nicht steuerbarer Faktoren zu beurteilen, erfolgten zum einen Regressionsanalysen und zum anderen auch der Vergleich der einzelnen Gruppen mittels des Log-Rank-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests.

Zur Analyse des Einflusses des Resttumorvolumens nach der Resektion des ersten Rezidivs wurde die Kohorte, welche eine operative Resektion erhalten hat, in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurde die Grenze auf 1 cm³ festgelegt. Damit orientiert sich diese Arbeit an den RANO-Kategorien. Bei einem Resttumorvolumen von maximal 1 cm³ wird von einer maximalen Resektion des kontrastmittelanreichernden Gewebes gesprochen [118].

In der Cox-Regression ergab sich für das Alter bei der Diagnose des Rezidivs und das Resttumorvolumen ein relevanter Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im Log-Rank-Test ist der klinische Status zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor auf das OS zu sehen. Das PFS wurde in der Cox-Regression durch den MGMT-Methylierungsstatus und das Resttumorvolumen beeinflusst. Durch den Log-Rank-Test konnte zusätzlich ein signifikanter Einfluss durch das Alter auf das PFS ermittelt werden. Auch Lamborn et al. konnten durch eine multivariable Analyse einen signifikanten Einfluss des Alters und des KPS auf das OS zeigen. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Resektionsausmaßes gezeigt werden [91]. In der Analyse durch Ringel et al. kann der Einfluss des KPS und des Alters auf das Gesamtüberleben ebenfalls bestätigt werden. Auch konnte zusätzlich der von uns erhobene positive Effekt der ausgeprägten Resektion auf das OS gezeigt werden [92]. Basaran et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls einen positiven Einfluss eines geringen Resttumorvolumens nach der Resektion des Rezidivs auf das Gesamtüberleben zeigen [119]. Metellus et al. und Karschnia et al. machten darüber hinaus einen signifikanten positiven Einfluss des methylierten MGMT-Promotors aus. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit konnte der positive Einfluss auf das OS gezeigt werden [102, 120].

Auch die Beeinflussung des klinischen Allgemeinzustands wurde untersucht. Ein Alter unter 60 Jahren bei der Diagnose des Rezidivs und ein hoher KPS bei der Diagnosestellung wirkten sich dabei positiv auf den KPS im Verlauf aus.

Die Tabelle 22 und die Tabelle 23 zeigen zur besseren Veranschaulichung in der Diskussion die Signifikanz der Einflussfaktoren auf die Überlebensdaten und die klinischen Daten. Die teils unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der Cox-Regression und dem Log-Rank-Test und der einfachen und der multiplen

linearen Regression und dem Mann-Whitney-U-Test lassen sich durch die verwendeten Variablen erklären. Während im durchgeführten Log-Rank-Test, im Mann-Whitney-U-Test und in der einfachen linearen Regression der Einfluss für weitere Parameter nicht adjustiert verglichen wird, sind die Cox-Regression und die multiple lineare Regression Verfahren, in die weitere potenziellen Einflüsse einbezogen wurden. Somit kann der Log-Rank-Test, der Mann-Whitney-U-Test und die einfache lineare Regression verwendet werden, wenn die Frage besteht, inwiefern ein bestimmter Einflussfaktor relevant für das weitere Überleben oder den klinischen Status ist. Schaut man sich die Gesamtsituation an und möchte das Zusammenspiel mehrerer Variablen beurteilen, ist die Cox-Regression und die multiple lineare Regression wertvoller. Dies erklärt auch die Empfindlichkeit der Tests. Wenn es in der Analyse zu divergenten Ergebnissen in der Überlebenszeitanalyse gekommen ist, war es stets der Fall, dass ein Einfluss im Log-Rank-Test signifikant war und in der Cox-Regression nicht als signifikanter Einfluss gewertet werden kann. Da potenzielle Störfaktoren in die Analyse mit einbezogen werden, ist letztere deutlich empfindlicher. Ähnliche Ergebnisse sind auch in Analyse des klinischen Status aufgetreten. Divergente Ergebnisse traten nur in der Form auf, dass Einflussfaktoren im Mann-Whitney-U-Test als signifikant gewertet wurden, während sie in der multiplen linearen Regression nicht als signifikanter Einflussfaktor gewertet werden konnten, da auch in diesen Test potenzielle weitere Störfaktoren einbezogen wurden. In der einfachen linearen Regression war dies nicht der Fall, sodass sich diese Ergebnisse mit den Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests decken.

Tabelle 22 Übersicht über die potenziellen Einflussfaktoren auf die Überlebensdaten

Einfluss-Faktor	Abhängige Variable	Test	Signifikanter Einfluss?
MGMT	OS	Log-Rank	Nicht signifikant
		Cox-Regression	Nicht signifikant
	PFS	Log-Rank	Signifikant
		Cox-Regression	Signifikant
Alter	OS	Log-Rank	Signifikant
		Cox-Regression	Signifikant
	PFS	Log-Rank	<u>Signifikant</u>
		Cox-Regression	<u>Nicht signifikant</u>
Klinischer Status	OS	Log-Rank	<u>Signifikant</u>
		Cox-Regression	<u>Nicht signifikant</u>
	PFS	Log-Rank	Nicht signifikant
		Cox-Regression	Nicht signifikant
Rezidiv-Volumen	OS	Log-Rank	Nicht signifikant
		Cox-Regression	Nicht signifikant
	PFS	Log-Rank	Nicht signifikant
		Cox-Regression	Nicht signifikant
Resttumorvolumen	OS	Log-Rank	Signifikant
		Cox-Regression	Signifikant
	PFS	Log-Rank	Signifikant
		Cox-Regression	Signifikant

OS: Overall-Survival, Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Intervall, MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase. Divergente Ergebnisse im Log-Rank-Test und in der Cox-Regression sind unterstrichen.

Tabelle 23 Übersicht über die potenziellen Einflussfaktoren auf den klinischen Status

Einfluss-Faktor	Abhängige Variable	Test	Signifikanter Einfluss?
MGMT	KPS nach drei Monaten	Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
		Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
		Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
	KPS nach sechs Monaten	Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
		Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
		Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
Alter	KPS nach drei Monaten	Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
		Einfache lineare Regression	Nicht signifikant

Klinischer Status		KPS nach sechs Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Signifikant
			Einfache lineare Regression	Signifikant
		KPS nach drei Monaten	Multiple lineare Regression	Signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Signifikant
			Einfache lineare Regression	Signifikant
	des	KPS nach sechs Monaten	Multiple lineare Regression	Signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	<u>Signifikant</u>
			Einfache lineare Regression	<u>Signifikant</u>
		KPS nach drei Monaten	Multiple lineare Regression	<u>Nicht signifikant</u>
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
Volumen Rezidivs		KPS nach sechs Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
		KPS nach drei Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
	Resttumorvolumen	KPS nach sechs Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
		KPS nach drei Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
Resttumorvolumen		KPS nach sechs Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant
		KPS nach drei Monaten	Multiple lineare Regression	Nicht signifikant
			Mann-Whitney-U-Test	Nicht signifikant
			Einfache lineare Regression	Nicht signifikant

MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, KPS: Karnofsky Performance Status. Divergente Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test, der einfachen linearen Regression und der multiplen linearen Regression sind unterstrichen.

Insgesamt lässt sich also sagen, dass der Einfluss verschiedener Parameter in den existierenden Studien teils unterschiedlich stark gezeigt werden kann. Dennoch lässt sich eine allgemeine Tendenz zeigen, da insbesondere das Alter in den meisten Studien einen relevanten Einfluss auf das *Outcome* gezeigt hat.

6.6 Limitationen der Studie

Um Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen zu ziehen, sollten einige Limitationen beachtet werden.

Zum einen ist das Studiendesign ein relevanter Faktor, da es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Dies hat dazu geführt, dass zum Teil Daten fehlen und die Gesamtgruppe eine kleine Zahl an Patienten aufweist. Letzteres ist auf die strengen Einschlusskriterien zurückzuführen und dementsprechend erwünscht. Zusätzlich ist auch die Erstellung homogener Gruppen nicht möglich gewesen, da die Gruppen erst nach erfolgter Therapie ermittelt wurden. Die Diagnostik des ersten und zweiten Rezidivs kann ebenfalls ein möglicher Störfaktor in der sicheren Interpretation der Daten sein. In die Studie dieser Arbeit wurden explizit nicht nur histologisch gesicherte Rezidive eingeschlossen. Dies führt zum einen dazu, dass die erwähnten Gruppierungen erst entstehen konnten, da auch Palliativpatienten und Patienten mit ausschließlich chemo- oder strahlentherapeutischer Therapie eingeschlossen wurden. Dennoch ist die ausschließlich bildmorphologische Diagnosestellung trotz Anwendung der RANO-Kriterien anfälliger für Fehler als die histologische Diagnose.

Als ein weiterer potenzieller Einflussfaktor ist zu sehen, dass in der Therapie stets das medizinisch sinnvolle Vorgehen gewählt wurde. Dabei brachten die Patienten eine bestimmte Ausgangslage mit, die sie für die jeweilige Therapie qualifizierten. Die Entscheidungsgrundlage für das Aussetzen der spezifischen Therapie ist eine andere als die für eine maximale Therapie. Die Abwägung der Therapiemaßnahmen gemeinsam mit dem Patienten konnte aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Quantifizierung nicht in die Studie einfließen. Dennoch können genau diese nicht zu erhebenden Einflussfaktoren das *Outcome* der Patienten erheblich beeinflussen. Auch Karschnia et al. beschreiben in ihrer Studie, dass insbesondere die erneute chirurgische Resektion nach der

Diagnose des Rezidivs häufiger bei jungen Patienten mit guten klinischen Ausgangsbedingungen erfolgt sei [102].

Durch den KPS wurde in dieser Studie auf den Allgemeinzustand des Patienten geschlossen. Da der KPS hauptsächlich die physische Leistung des Patienten einbezieht, kann kein Gesamtbild des Patienten geschaffen werden. Die psychische Verfassung und die Lebensqualität des Patienten können so nur unzureichend eingeschätzt werden. Auch Mackworth et al. zeigen, dass der KPS nur für bestimmte Patientengruppen als Surrogatparameter zur Beurteilung der Lebensqualität geeignet ist. Hier werden insbesondere junge Patienten mit einem niedrigen KPS angeführt [76]. Demogeot et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem KPS und der Bewältigung der Aufgaben des täglichen Lebens zeigen [117], sodass zumindest ein Eindruck von der Lebensqualität der Patienten entstehen kann. Durch das retrospektive Studiendesign war es nicht möglich eine ausreichende Anzahl an Patienten einzuschließen, welche im Rahmen der prä- und postoperativen Diagnostik eine ausführliche und standardisierte Befragung zur Lebensqualität erhalten haben. Dennoch wären auch diese Daten nicht für einen Vergleich zwischen den Therapiegruppen geeignet gewesen, da Patienten ohne operative Therapie nicht standardmäßig hinsichtlich ihrer Lebensqualität befragt werden.

6.7 Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass eine intensive und invasive Therapie bei entsprechendem Patientenwillen angestrebt werden sollte. Ist ein ausreichend guter klinischer Status vorhanden, muss nicht zwingend mit einer Verschlechterung gerechnet werden, wenn ein entsprechend umfassendes Therapieregime geplant ist.

7 Literaturverzeichnis

1. *Jährliche Todesfälle aufgrund von Krebs in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2022 [Graph]*. 2024 26.02.2024]; Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/172573/umfrage/krebstote-in-deutschland/>.
2. Krex, D. and G. Schackert, *Glioblastom. Gliomchirurgie*. 2018, Berlin: Matthias Simon.
3. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin. p. 114-117.
4. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
5. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017*. Neuro Oncol, 2020. **22**(12 Suppl 2): p. iv1-iv96.
6. Holland, E.C., *Glioblastoma multiforme: the terminator*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(12): p. 6242-4.
7. Maher, E.A., et al., *Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter*. Genes Dev, 2001. **15**(11): p. 1311-33.
8. Weller, M., et al., *Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021*. Der Onkologe, 2022. **28**(2): p. 155-163.
9. Kleihues, P. and H. Ohgaki, *Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors*. Toxicol Pathol, 2000. **28**(1): p. 164-70.
10. Hanif, F., et al., *Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment*. Asian Pac J Cancer Prev., 2017. **18**: p. 3-9.
11. Bondy, M.L., et al., *Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium*. Cancer, 2008. **113**(7 Suppl): p. 1953-68.
12. Pasquier, B., et al., *Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas clinicopathological study of two cases and review of literature*. Cancer, 1980. **45**(1): p. 112-125.
13. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, *Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review*. JAMA, 2013. **310**(17): p. 1842-1850.
14. Park, Y.W., et al., *Differentiation of recurrent glioblastoma from radiation necrosis using diffusion radiomics with machine learning model development and external validation*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 2913.
15. Abd-Elghany, A.A., et al., *Radiological characteristics of glioblastoma multiforme using CT and MRI examination*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences, 2019. **12**(1): p. 289-293.
16. Wu, Z., et al., *Advances in magnetic resonance imaging contrast agents for glioblastoma-targeting theranostics*. Regen Biomater, 2021. **8**(6): p. rbab062.
17. Linn, J., M. Wiesmann, and H. Brückmann, *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. 2011, Springer-Verlag.
18. Forseen, S.E., B.C. Gilbert, and R.E. Figueroa, *Chapter 2 - Imaging of glioblastoma recurrence*, in *New Targeting in the Reversal of Resistant Glioblastomas*, A.S. Arbab, Editor. 2021, Academic Press. p. 9-39.

19. Drake, L.R., A.T. Hillmer, and Z. Cai, *Approaches to PET Imaging of Glioblastoma*. *Molecules*, 2020. **25**(3).
20. Ishiwata, K., et al., *Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo?* *J Nucl Med*, 1993. **34**(11): p. 1936-43.
21. Preusser, M., C. Haberler, and J.A. Hainfellner, *Malignant glioma: Neuropathology and Neurobiology*. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2006. **156**(11): p. 332-337.
22. Brat, D.J., et al., *cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV"*. *Acta Neuropathol*, 2018. **136**(5): p. 805-810.
23. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. *Acta Neuropathol*, 2016. **131**(6): p. 803-20.
24. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. *Neuro Oncol*, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
25. Weller, M., et al., *Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(34): p. 5743-50.
26. Kingsbury, J.M., et al., *Cancer-associated isocitrate dehydrogenase mutations induce mitochondrial DNA instability*. *Hum Mol Genet*, 2016. **25**(16): p. 3524-3538.
27. Han, S., et al., *IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets*. *Br J Cancer*, 2020. **122**(11): p. 1580-1589.
28. Xu, X., et al., *Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(32): p. 33946-57.
29. Parsons, D.W., et al., *An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme*. *Science*, 2008. **321**(5897): p. 1807-12.
30. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *The definition of primary and secondary glioblastoma*. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(4): p. 764-72.
31. Szyllberg, M., et al., *MGMT Promoter Methylation as a Prognostic Factor in Primary Glioblastoma: A Single-Institution Observational Study*. *Biomedicines*, 2022. **10**(8).
32. Esteller, M., et al., *Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(19): p. 1350-4.
33. Lukas, R.V., et al., *Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management*. *Oncology (Williston Park)*, 2019. **33**(3): p. 91-100.
34. Weller, M., et al., *EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021. **18**(3): p. 170-186.
35. Kostaras, X., et al., *Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline*. *Curr Oncol*, 2014. **21**(3): p. e493-503.
36. Hemminger, L.E., et al., *Palliative and end-of-life care in glioblastoma: defining and measuring opportunities to improve care*. *Neurooncol Pract*, 2017. **4**(3): p. 182-188.
37. Lara-Velazquez, M., et al., *Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults*. *Brain Sci*, 2017. **7**(12).

38. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 190-8.
39. Iacob, G. and E.B. Dinca, *Current data and strategy in glioblastoma multiforme*. J Med Life, 2009. **2**(4): p. 386-93.
40. Robin, A.M., I. Lee, and S.N. Kalkanis, *Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme*. Neurosurg Clin N Am, 2017. **28**(3): p. 407-428.
41. Sarnthein, J., et al., *[Intraoperative neurophysiological monitoring improves outcome in neurosurgery]*. Praxis (Bern 1994), 2012. **101**(2): p. 99-105.
42. Szelényi, A., et al., *Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice*. Neurosurg Focus, 2010. **28**(2): p. E7.
43. Sales, A.H.A., et al., *Surgical Treatment of Glioblastoma: State-of-the-Art and Future Trends*. J Clin Med, 2022. **11**(18).
44. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392-401.
45. Mahboob, S., et al., *Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature*. World Neurosurg, 2016. **92**: p. 255-263.
46. Zhang, J.J.Y., et al., *Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis*. Neurooncol Adv, 2020. **2**(1): p. vdaa111.
47. Roa, W., et al., *Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial*. J Clin Oncol, 2004. **22**(9): p. 1583-8.
48. Minniti, G., et al., *Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma*. Radiat Oncol, 2021. **16**(1): p. 36.
49. Barisano, G., et al., *Complications of Radiotherapy and Radiosurgery in the Brain and Spine*. Neurographics (2011), 2018. **8**(3): p. 167-187.
50. Feng, A., et al., *Distinguishing Tumor Recurrence From Radiation Necrosis in Treated Glioblastoma Using Multiparametric MRI*. Academic Radiology, 2022. **29**(9): p. 1320-1331.
51. Ali, F.S., et al., *Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities*. Current Oncology Reports, 2019. **21**(8).
52. Taal, W., et al., *Dose dense 1 week on/1 week off temozolomide in recurrent glioma: a retrospective study*. J Neurooncol, 2012. **108**(1): p. 195-200.
53. Perry, J.R., et al., *Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma*. N Engl J Med, 2017. **376**(11): p. 1027-1037.
54. Herrlinger, U., et al., *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, 2019. **393**(10172): p. 678-688.
55. Brandes, A.A., et al., *Nitrosoureas in the Management of Malignant Gliomas*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(2): p. 13.

56. Xiao, Z.Z., et al., *Carmustine as a Supplementary Therapeutic Option for Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 1036.
57. Urbschat, S., et al., *Importance of biomarkers in glioblastomas patients receiving local BCNU wafer chemotherapy*. Mol Cytogenet, 2017. **10**: p. 16.
58. Scaringi, C., et al., *Temozolomide-related hematologic toxicity*. Onkologie, 2013. **36**(7-8): p. 444-9.
59. Lamszus, K., P. Kunkel, and M. Westphal, *Invasion as limitation to anti-angiogenic glioma therapy*. Acta Neurochir Suppl, 2003. **88**: p. 169-77.
60. Pope, W.B., et al., *MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy*. Neurology, 2006. **66**(8): p. 1258-60.
61. Levin, V.A., et al., *Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(5): p. 1487-95.
62. Carvalho, B.F., et al., *Second-Line Chemotherapy in Recurrent Glioblastoma: A 2-Cohort Study*. Oncol Res Treat, 2015. **38**(7-8): p. 348-54.
63. Davies, A.M., U. Weinberg, and Y. Palti, *Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy*. Ann N Y Acad Sci, 2013. **1291**: p. 86-95.
64. Stupp, R., et al., *NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality*. Eur J Cancer, 2012. **48**(14): p. 2192-202.
65. Stupp, R., et al., *Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(23): p. 2306-2316.
66. Moser, J.C., et al., *The Mechanisms of Action of Tumor Treating Fields*. Cancer Res, 2022. **82**(20): p. 3650-3658.
67. Wu, A., et al., *Palliative Care Service Utilization and Advance Care Planning for Adult Glioblastoma Patients: A Systematic Review*. Cancers (Basel), 2021. **13**(12).
68. Fritz, L., et al., *Advance Care Planning in Glioblastoma Patients*. Cancers (Basel), 2016. **8**(11).
69. Stupp, R., et al., *High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25** Suppl 3: p. iii93-101.
70. Wen, P.Y., et al., *Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): p. 1963-72.
71. Stummer, W., et al., *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias*. Neurosurgery, 2008. **62**(3): p. 564-76; discussion 564-76.
72. Le Fèvre, C., et al., *Ellipsoid calculations versus manual tumor delineations for glioblastoma tumor volume evaluation*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 10502.
73. Radbruch, A. and M. Bendszus, *RANO-Kriterien bei höhergradigen hirneigenen Tumoren*. Radiologie up2date, 2012. **12**(03): p. 267-279.
74. la Fougère, C., et al., *Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations*. Neuro Oncol, 2011. **13**(8): p. 806-19.

75. Schaafsma, J. and D. Osoba, *The Karnofsky performance status scale re-examined: a cross-validation with the EORTC-C30*. Quality of Life Research, 1994. **3**(6): p. 413-424.
76. Mackworth, N., P. Fobair, and M.D. Prados, *Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores*. J Neurooncol, 1992. **14**(3): p. 243-53.
77. Yates, J.W., B. Chalmer, and F.P. McKegney, *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status*. Cancer, 1980. **45**(8): p. 2220-4.
78. Kanderi, T. and V. Gupta, *Glioblastoma Multiforme*. StatPearls, 2022.
79. Wen, P.Y., et al., *Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions*. Neuro Oncol, 2020. **22**(8): p. 1073-1113.
80. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel. *Überlebenszeitanalyse*

Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Available from: <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/neuro/265/glioblastom-who-grad-iv>.

81. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. - Artikel Nr. 16 der Statistik-Serie in der DMW -, 2004. **129**(S 3): p. T1-T3.
82. Schneider, A., G. Hommel, and M. Blettner, *Lineare Regressionsanalyse*. Dtsch Arztebl International, 2010. **107**(44): p. 776-82.
83. Schneider, H., *Nachweis und Behandlung von Multikollinearität*, in *Methodik der empirischen Forschung*, S. Albers, et al., Editors. 2009, Gabler Verlag: Wiesbaden. p. 221-236.
84. Weiß, C., *Regressionsanalysen*, in *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 185-198.
85. Rapp, M., et al., *Evaluation of Clinical Outcome and Survival Under Application of Various Therapies at First Recurrence in Patients with Glioblastoma*. J Clin Med, 2025. **14**(18).
86. Voisin, M.R., et al., *Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Case Control Study*. World Neurosurg, 2022. **166**: p. e624-e631.
87. Kaul, D., et al., *Reirradiation of High-Grade Gliomas: A Retrospective Analysis of 198 Patients Based on the Charité Data Set*. Adv Radiat Oncol, 2020. **5**(5): p. 959-964.
88. Barbagallo, G.M.V., et al., *Recurrent high-grade glioma surgery: a multimodal intraoperative protocol to safely increase extent of tumor resection and analysis of its impact on patient outcome*. Neurosurg Focus, 2021. **50**(1): p. E20.
89. Suchorska, B., et al., *Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial*. Neuro Oncol, 2016. **18**(4): p. 549-56.
90. Cui, M., et al., *Combined use of multimodal techniques for the resection of glioblastoma involving corpus callosum*. Acta Neurochir (Wien), 2022. **164**(3): p. 689-702.

91. Lamborn, K.R., S.M. Chang, and M.D. Prados, *Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis*. Neuro Oncol, 2004. **6**(3): p. 227-35.
92. Ringel, F., et al., *Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection*. Neuro Oncol, 2016. **18**(1): p. 96-104.
93. Gerritsen, J.K.W., et al., *Effect of awake craniotomy in glioblastoma in eloquent areas (GLIOMAP): a propensity score-matched analysis of an international, multicentre, cohort study*. Lancet Oncol, 2022. **23**(6): p. 802-817.
94. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin. p. 114-117.
95. Clavreul, A., et al., *What effects does awake craniotomy have on functional and survival outcomes for glioblastoma patients?* J Neurooncol, 2021. **151**(2): p. 113-121.
96. Archavlis, E., et al., *Survival analysis of HDR brachytherapy versus reoperation versus temozolomide alone: a retrospective cohort analysis of recurrent glioblastoma multiforme*. BMJ Open, 2013. **3**(3).
97. De Bonis, P., et al., *The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(7): p. 883-6.
98. Dejonckheere, C.S., et al., *Reirradiation of recurrent glioblastoma: Results from a single-center retrospective cohort study*. Clin Transl Radiat Oncol, 2025. **55**: p. 101029.
99. Palmer, J.D., et al., *Re-resection for recurrent high-grade glioma in the setting of re-irradiation: more is not always better*. J Neurooncol, 2015. **124**(2): p. 215-21.
100. She, L., et al., *A retrospective analysis of survival prognostic factors and risk stratification in recurrent glioblastoma*. Ann Med, 2025. **57**(1): p. 2533435.
101. Zeyen, T., et al., *Second-line temozolomide in first recurrent MGMT-methylated glioblastoma after lomustine/temozolomide: Efficacy and safety*. Neurooncol Adv, 2025. **7**(1): p. vdaf084.
102. Karschnia, P., et al., *Prognostic evaluation of re-resection for recurrent glioblastoma using the novel RANO classification for extent of resection: A report of the RANO resect group*. Neuro Oncol, 2023. **25**(9): p. 1672-1685.
103. Sacko, O., et al., *The Impact of Surgery on the Survival of Patients with Recurrent Glioblastoma*. Asian J Neurosurg, 2021. **16**(1): p. 1-7.
104. Yang, K., et al., *Reoperation in adult patients with recurrent glioblastoma: A matched cohort analysis*. Neurooncol Adv, 2022. **4**(1): p. vdac115.
105. Franceschi, E., et al., *Salvage temozolomide for prior temozolomide responders*. Cancer, 2005. **104**(11): p. 2473-6.
106. Kong, D.S., et al., *A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide-refractory glioblastoma*. Oncol Rep, 2006. **16**(5): p. 1117-21.
107. Patel, M., et al., *Repeat resection in recurrent glioblastoma (3rGBM) Trial: A randomized care trial*. Neurochirurgie, 2022. **68**(3): p. 262-266.

108. Staub-Bartelt, F., et al., *Establishment of Different Intraoperative Monitoring and Mapping Techniques and Their Impact on Survival, Extent of Resection, and Clinical Outcome in Patients with High-Grade Gliomas—A Series of 631 Patients in 14 Years*. *Cancers*, 2024. **16**(5): p. 926.
109. Gerritsen, J.K.W., et al., *Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia without surgery adjuncts for supratentorial glioblastoma in eloquent areas: a retrospective matched case-control study*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019. **161**(2): p. 307-315.
110. Subach, B.R., et al., *Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series*. *Neurosurgery*, 1999. **45**(1): p. 17-22; discussion 22-3.
111. Samis Zella, M.A., et al., *Evaluation of post-operative complications associated with repeat resection and BCNU wafer implantation in recurrent glioblastoma*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014. **156**(2): p. 313-23.
112. Athanassiou, H., et al., *Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(10): p. 2372-2377.
113. Inggas, M.A.M., et al., *The role of temozolomide as adjuvant therapy in glioblastoma management: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Cancer*, 2025. **25**(1): p. 399.
114. Scholtyssek, F., et al., *Reirradiation in progressive high-grade gliomas: outcome, role of concurrent chemotherapy, prognostic factors and validation of a new prognostic score with an independent patient cohort*. *Radiat Oncol*, 2013. **8**: p. 161.
115. Marwah, R., et al., *Reirradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of survival and toxicity*. *J Neurooncol*, 2023. **164**(3): p. 505-524.
116. Hammed, A., et al., *Efficacy and safety of combining re-irradiation with bevacizumab compared to bevacizumab alone in the management of recurrent high-grade gliomas: a meta-analysis and systematic review*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2025. **18**: p. 17562864251343574.
117. Demogeot, N., et al., *Impact of fractionated stereotactic radiotherapy on activity of daily living and performance status in progressive/recurrent glioblastoma: a retrospective study*. *Radiation Oncology*, 2022. **17**(1): p. 201.
118. Karschnia, P., et al., *Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group*. *Neuro Oncol*, 2023. **25**(5): p. 940-954.
119. Basaran, A.E., et al., *Extent of reoperation predicts survival in recurrent IDH-wildtype glioblastoma based on institutional data and individual patient data meta analysis*. *Discov Oncol*, 2025. **16**(1): p. 2099.
120. Metellus, P., et al., *Prognostic impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort*. *Cancer*, 2009. **115**(20): p. 4783-94.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnoseschema für die Klassifizierung der diffusen Gliome vom adulten und pädiatrischen Typ	5
Abb. 2 Therapie des Glioblastoms, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4	8
Abb. 3 Flowchart Patientenkollektiv	27
Abb. 4 Diagnostik des ersten Rezidivs.....	29
Abb. 5 Diagnostik des zweiten Rezidivs.	29
Abb. 6 Aufteilung der Kohorte in die Therapiegruppen.	31
Abb. 7: Mittlere Tumervolumina innerhalb der Gruppen	32
Abb. 8 Kaplan-Maier-Kurve für Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs	35
Abb. 9 Kaplan-Maier-Kurve für das Progressionsfreie Intervall des Gesamtkollektivs	35
Abb. 10 Darstellung des Gesamtüberlebens differenziert nach Therapiegruppen	36
Abb. 11 Gesamtüberleben differenziert in Abhängigkeit von der Durchführung einer Operation	37
Abb. 12 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anwendung von Chemotherapie	43
Abb. 13 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Verwendung von Strahlentherapie	47
Abb. 14 Kaplan-Maier-Kurve für das progressionsfreie Intervall in Abhängigkeit vom MGMT-Methylierungsstatus	49
Abb. 15 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	51
Abb. 16 Kaplan-Maier-Kurve für das PFS in Abhängigkeit vom Alter	52
Abb. 17 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem klinischen Status bei Diagnose des ersten Rezidivs	55
Abb. 18 Kaplan-Maier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Ausmaß des Resttumorgewebes	60
Abb. 19 Kaplan-Maier-Kurve für das progressionsfreie Intervall in Abhängigkeit von der Größe des Resttumorvolumens	61

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 RANO-Kriterien.	16
Tabelle 2 Karnofsky Performance Scala.....	18
Tabelle 3 Altersverteilung innerhalb der Therapiegruppen.	28
Tabelle 4 Kreuztabelle zur Darstellung der Verteilungen des Geschlechts, des MGMT-Methylierungsstatus und des Alters innerhalb der Therapie-Gruppen..	32
Tabelle 5 Übersicht über den klinischen Status aufgeteilt nach Therapiegruppen	34
Tabelle 6 Übersicht über die Überlebensdaten aufgeteilt nach Therapiegruppen	36
Tabelle 7: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Operation.....	38
Tabelle 8 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Verwendung von Intraoperativem Monitoring.....	39
Tabelle 9 Übersicht über das mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung von intraoperativem Monitoring	40
Tabelle 10 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Wach-Operation	40
Tabelle 11 Übersicht über das mittlere Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Anwendung von einer Wach-Operation	41
Tabelle 12: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Verwendung von Carmustin-Wafer	42
Tabelle 13: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie	44
Tabelle 14 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit des verwendeten Chemotherapie-Schemas	45
Tabelle 15 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie	47
Tabelle 16 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem MGMT-Methylierungsstatus	49
Tabelle 17: Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten bei Diagnose des ersten Rezidivs .	52

Tabelle 18 Darstellung des klinischen Status innerhalb der Gruppen anhand des KPS	53
Tabelle 19 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem klinischen Status der Patienten bei der Diagnose des ersten Rezidivs.....	56
Tabelle 20 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Volumen des ersten Rezidivs	58
Tabelle 21 Übersicht über die Überlebensdaten und den klinischen Status in Abhängigkeit von dem Resttumorvolumen nach der Durchführung der chirurgischen Resektion.....	61
Tabelle 22 Übersicht über die potenziellen Einflussfaktoren auf die Überlebensdaten.....	72
Tabelle 23 Übersicht über die potenziellen Einflussfaktoren auf den klinischen Status	72

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Marion Rapp, die mir immer zur Seite stand und ihre Geduld mit mir nicht verloren hat.

Herzlich danken, möchte ich auch Frau Prof. Dr. med. Katharina Faust, der Direktorin der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Möglichkeit der Promotion an ihrer Klinik.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Sabel für sein großes Interesse an meinem Projekt und den wegweisenden Inspirationen.

Mein weiterer Dank gilt Osman Auale, der mir bei sämtlichen Problemen mit der Technik stets spontan helfen konnte und einige potentielle Probleme bereits im Voraus gelöst hat.

Ein großer Dank geht an meine Familie und Freunde, die sich all meine Sorgen und Probleme immer angehört haben und mir stets ihre Unterstützung angeboten haben. Insbesondere Johanna möchte ich für den produktiven Austausch und die stetige Motivation danken. Julia danke ich für die ausdauernde Korrektur dieser Arbeit.