

Versorgungsrealität der Patienten mit Glioblastom im
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein in Koblenz zwischen 2010 und
2015 – eine retrospektive Datenanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Miriam Illig, geb. Zöller
aus Dernbach

Gießen 2023

Aus der Klinik für Neurochirurgie des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Berghoff

Tag der Disputation:

17.07.2023

Meiner Familie

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Glioblastom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathologie und Ätiologie	2
1.1.3 Molekularpathologie	3
1.1.4 WHO-Klassifikation	4
1.2 Symptomatik	6
1.3 Bildgebende Diagnostik	6
1.3.1 Computertomographie	6
1.3.2 Magnetresonanztomographie	7
1.3.3 Weitere diagnostische Optionen	7
1.4 Therapie	8
1.4.1 Operation	8
1.4.2 Strahlentherapie und Chemotherapie	10
1.4.3 Tumor-Treating Fields (TTF)	12
1.4.4 Rezidivtherapie	12
1.4.5 Supportive Maßnahmen	13
1.5 Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein und Kompetenzzentrum Neuroonkologie	13
1.5.1 Qualitätsmanagement	15
2 Zielsetzung	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung	18
3.2 Statistische Auswertung	21
4 Ergebnisse	22

4.1	Deskriptive Statistik	22
4.1.1	Demographie	22
4.1.2	Bildgebung präoperativ	24
4.1.3	MGMT-Promotormethylierung.....	26
4.1.4	Operative Therapie	27
4.1.5	Postoperative Morbidität und Mortalität.....	29
4.1.6	Chemo- und Strahlentherapie.....	33
4.1.7	Rezidive	38
4.1.8	Allgemeines	41
4.2	Überlebenszeitanalyse	43
5	Diskussion.....	53
5.1	Methodenkritik	53
5.2	Patientenkollektiv.....	54
5.3	Tumorvolumen	54
5.4	Operative Therapie.....	55
5.5	MGMT-Status	58
5.6	KPS/ECOG und neurologischer Status	60
5.7	Überlebenszeitanalyse	62
5.8	Rezidive.....	63
5.9	Qualitätsüberprüfung	64
5.10	Ausblick.....	67
6	Zusammenfassung.....	69
7	Summary.....	71
8	Abkürzungen und Anglizismen.....	73
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	75
10	Literaturverzeichnis.....	77
11	Anhang	85

12	Ehrenwörtliche Erklärung.....	88
13	Danksagung.....	89
14	Lebenslauf.....	90

1 Einleitung

1.1 Glioblastom

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems. In etwa 90 % der Fälle handelt es sich um De-novo-Neoplasien astrozytären Ursprungs, die als primäre Glioblastome bezeichnet werden (1). Sekundäre Glioblastome entstehen aus Vorläuferläsionen, meist diffusen oder anaplastischen Astrozytomen (2). Histologisch unterscheiden sich diese beiden Typen nicht, sodass es früher eine klinische Entität war, die bereits 1940 von Hans-Joachim Scherer beobachtet wurde (3). Erst die Entdeckung und Etablierung der systematischen Untersuchung molekularpathologischer und genetischer Marker machte eine eindeutige, objektive Unterscheidung möglich und beeinflusste die weitere WHO-Klassifikation für Gliome (1). Im Folgenden wird vor allem das primäre Glioblastom dargestellt, das weiterhin Gegenstand intensiver Forschung ist.

1.1.1 Epidemiologie

Die aktuellen Daten für Krebserkrankungen in Deutschland werden vom Robert Koch-Institut veröffentlicht. Hier werden Glioblastome unter bösartigen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zusammengefasst, wovon sie drei Viertel der erfassten Krankheitsfälle ausmachen. Für das Jahr 2016 wurden für alle malignen ZNS-Erkrankungen 3460 Neuerkrankungen für Frauen und 3970 Neuerkrankungen für Männer registriert (4). Für Glioblastome wird eine Inzidenz von 3–4/100.000/Jahr angenommen (5) sowie ein medianes Erkrankungsalter von 64 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Verhältnis 1,28:1) (2). Das mediane Überleben ist unter neuen Therapieoptionen zwischen 1989 und 2010 von etwa 5,5 Monaten auf 9 Monate gestiegen (6). Unter Durchführung der aktuellen Standardtherapie sind etwa 14 Monate mediane Überlebenszeit zu erwarten (7).

1.1.2 Pathologie und Ätiologie

Histologisch wird das Glioblastom den Astrozytomen zugeordnet und präsentiert ein polymorphes Bild. Für die histologische Diagnose entscheidend sind Charakteristika wie Zell- und Gewebepolymorphismen, Nekrosen, Palisadenstellung der Tumorzellkerne, eine erhöhte Mitoserate, Kernatypien und thrombosierte Venen sowie eine invasive Infiltration des Nachbargewebes (8).

Anders als die histologische Bezeichnung vermuten lassen würde, sind bisher bei Glioblastomen keine Ursprungszellen identifiziert worden. Zur Tumorgenese und Ursprungszelle existieren drei wesentliche Theorien:

- 1) Reife Gliazellen entdifferenzieren durch Mutationen oder epigenetische Veränderungen und erlangen so stammzellähnliche, unregulierte Eigenschaften.
- 2) Eingeschränkte neurale Progenitorzellen mit limitiertem Potenzial zur Selbsterneuerung erlangen durch Mutationen unregulierte stammzellähnliche Fähigkeiten.

- 3) Adulte neurale Stammzellen mit strenger Regulation ihrer Proliferation und Differenzierung erlangen durch Mutationen die Fähigkeit zur Tumorgenese (9).

Die Annahme, dass eine geringe Anzahl an stammzellähnlichen Zellen die Entstehung maligner Tumoren initiiert und aufrechterhält, ist die Grundlage der Krebsstammzellenhypothese (Cancer Stem Cell (CSC) Hypothesis) (10). Die Existenz von CSCs ist für die Leukämie bereits etabliert, in Hirntumoren wurden sie nachgewiesen und werden Brain Tumor Stem Cells (BTSCs) genannt. Deren Identifikation ist weiter Gegenstand der Forschung hinsichtlich des Verständnisses der Tumorgenese und als potentieller therapeutischer Angriffspunkt (11).

Für die Entwicklung des primären Glioblastoms wurden als entscheidende Merkmale die genetische Mutation und Überexpression des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), eine Überexpression/Amplifikation von Mouse Double Minute 2 (MDM2), eine Deletion auf dem Chromosom p16 sowie ein Verlust des Chromosom 10q verbunden mit Mutationen des Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) und des Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) Promotor Gens erkannt (9, 12, 13).

Sekundäre Glioblastome weisen bereits früh eine Mutation des Tumorproteins 53 (TP53) und Retinoblastom (Rb) auf (9, 13), sowie Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) und einen Verlust von 19q (1).

Neben der Vielfalt an möglichen genetischen Alterationen, betreffen die wiederholt auftretenden genetischen Veränderungen drei wesentliche zelluläre Signalwege: den RTK/PI3K/PTEN-, TP53- sowie den Rb1-Signalweg. Meist finden sich Aberrationen in allen drei Signalwegen, was schließlich in erhöhter Proliferation, verminderter Apoptose abnormer Zellen, Tumorangio-genese und Migration von Glioblastomzellen resultiert (14).

Die zunehmende Bedeutung der molekulargenetischen Untersuchungen und Identifizierung spezifischer Marker haben Verhaak et al. zu einer neuen Subklassifizierung der Glioblastome auf Basis des genetischen Expressionsprofils veranlasst. Sie unterscheiden die vier Subtypen proneural, neural, klassisch und mesenchymal (12). Derzeit wird diese Subtypisierung der Glioblastome noch nicht im klinischen Alltag verwendet, stellt jedoch neue Zielpunkte für individuelle und genom-spezifische Therapieoptionen in der neuroonkologischen Forschung dar.

1.1.3 Molekularpathologie

Die drei bedeutsamsten molekularen Marker, die auch in der klinischen Routine für die Behandlung von Gliompatienten etabliert sind, sollen kurz erläutert werden.

IDH1

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Hirntumoren ist die Untersuchung des IDH1-Gens auf Mutationen zur korrekten Diagnosestellung obligat und dient der Unterscheidung zwischen primären und sekundären Glioblastomen. Eine IDH1-Mutation wurde in 3–7 % der primären Glioblastome festgestellt und findet sich in 60–80 % der sekundären Glioblastome (9). IDH-Veränderungen spielen früh in der Entwicklung von Gliomen eine Rolle. Außerdem wurde für Patienten mit IDH1-Mutation eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 27,1 Monaten gegenüber 11,3 Monaten für Patienten mit IDH1-Wildtyp nachgewiesen (15).

1p/19q-Co-Deletion

Eine unbalancierte Translokation $t(1;19)(q10;p10)$ führt zu einem Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19. Diese Variation findet sich vornehmlich in Oligodendrogliomen. Bei histologisch unklaren Fällen ist dieser molekulare Marker somit diagnosebestimmend. Der Nachweis dieser Co-Deletion bedeutet zudem eine erhöhte Sensitivität für eine Strahlentherapie und Chemotherapie mit Alkylantien (16).

MGMT-Promotormethylierung

Die O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein DNA-Reparaturprotein, das alkylierte Gruppen von der O⁶-Position der Guanin-Base entfernt, was zur Inaktivierung der MGMT führt. Die MGMT verhindert durch die Demethylierung des Guanins einen Doppelstrangbruch der DNA und damit den Zelltod. Das O⁶-Guanin ist der Hauptangriffsort für das alkylierende Chemotherapeutikum Temozolomid, dessen zytotoxische Wirkung in der DNA-Alkylierung während der DNA-Replikation liegt. Eine hohe Aktivität an MGMT in Tumorzellen macht diese somit resistent gegenüber Alkylantien. Eine Inaktivierung des MGMT-Gens durch Methylierung der Promotorregion verringert die Enzymexpression und damit die DNA-Reparatur, sodass die Tumorzellen wieder für alkylierende Chemotherapeutika sensibel werden (17).

Der MGMT-Status stellt einen prognostischen und prädiktiven Wert für das Ansprechen einer Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen insbesondere für ältere Patienten dar. Ein positiver MGMT-Status in Kombination mit einer konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid kann das mediane Überleben im Vergleich zu MGMT-negativen Patienten und gleicher Therapie von 12,7 Monaten auf 21,6 Monate verlängern (17).

1.1.4 WHO-Klassifikation

Die 2016 aktualisierte vierte Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems wies den Erkenntnissen und Fortschritten auf molekularpathologischer Ebene erstmals eine fundamentale Bedeutung zu. Es wurden nun molekulare Parameter in Ergänzung zur histologischen Graduierung

zur Diagnosestellung herangezogen, was zur Umstrukturierung und Neudefinition von Tumorentitäten führte. Die Diagnose wird zuerst histologisch gestellt und in der Regel molekulargenetisch bestätigt bzw. spezifiziert. Eine molekulargenetische Untersuchung ist zwingend erforderlich. Der Genotyp ist gegenüber dem Phänotyp immer führend (18).

Es existieren vier Grade, die bisher mit römischen Ziffern bezeichnet wurden. Grad I-Tumoren sind benigne, differenziert und weisen ein geringes proliferatives Potenzial auf. Meist sind diese mit einer guten Prognose verbunden. Grad II-Tumoren werden als semibenigne bezeichnet und können rezidivieren. Zudem besteht eine Tendenz zur Malignisierung. Tumoren mit WHO Grad III weisen eindeutig Malignitätskriterien auf wie Zellatypien und erhöhte Mitoseraten. Zudem sind sie wenig bis undifferenziert, infiltrativ wachsend und haben eine erhöhte Proliferationsrate. Grad IV-Tumoren sind hochmaligne, wachsen infiltrativ und sind mitotisch aktiv. Sie weisen neben Zellatypien, Nekrosezonen und vaskuläre Proliferation auf. Die Prognose ist schlecht (18, 19).

Im Jahr 2021 erschien die fünfte Edition der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS. Nach dieser aktuellen Klassifikation wird für die Graduierung der ZNS-Tumore nicht mehr ausschließlich das histologische Bild herangezogen, sondern die molekularpathologischen Marker können ebenfalls einen Einfluss auf die Graduierung haben. Zudem werden die Grade mit arabischen Ziffern angegeben und können auch innerhalb einer Entität variieren, womit insgesamt eine Annäherung an die Graduierungssysteme von Tumoren außerhalb des ZNS vorgenommen wurde (20).

Glioblastome wurden nach der letzten WHO-Klassifikation unterschieden in die zwei Ausprägungen IDH-Wildtyp und IDH-mutiert. Sie fanden sich in der Gruppe der diffusen Gliome gemeinsam mit Astrozytomen der WHO Grade II und III (diffuse und anaplastische Astrozytome, IDH-mutiert) sowie den Oligodendrogliomen der WHO Grade II und III (Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-codeletiert, anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-codeletiert) wieder. Neu war hier die Entität der diffusen Mittelliniengliome, H3K27M-mutiert (18). Mit der aktuellen WHO-Klassifikation wurde diese Nomenklatur nochmals geändert. Es existiert nur noch das

Glioblastom des IDH-Wildtyps, WHO Grad 4, das mit den IDH-mutierten Astrozytomen und den Oligodendrogliomen, IDH-mutiert und 1p/19q-codeletiert, zu den diffusen Gliomen vom adulten Typ zu einer Untergruppe der Gliome zusammengefasst wird. Die zuvor genannten IDH-mutierten Glioblastome werden jetzt zu den IDH-mutierten Astrozytomen gezählt und können WHO Grad 2, 3 oder 4 zugeteilt werden, wofür neben histologische auch molekulare Marker relevant sind. Als neuer Subtyp existiert das H3.3 G34-mutierte diffuse, hemisphärische Gliom des WHO Grades 4, das zuvor eher als Glioblastom des IDH-Wildtyps klassifiziert wurde, und bevorzugt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt (21).

1.2 Symptomatik

Hirntumoren können jede Art neurologischer Störungen hervorrufen, die vor allem abhängig von Tumorgröße und -lokalisierung sind. Häufig fallen Patienten durch einen erstmaligen Krampfanfall auf, der zu einer ärztlichen Konsultation und raschen Diagnostik führt. Viele Patienten weisen jedoch auch fokale neurologische Defizite auf, wie Beeinträchtigungen der Somatosensibilität oder Motorik, die sich in einer zentralen Hemiparese, einer Aphasie und Apraxie oder seltener in visuellen Ausfällen äußern können. Kognitive Defizite werden von Patienten bereits initial geäußert und nehmen im Verlauf der Erkrankung zu (22). Gleichzeitig können globale Symptome bestehen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hindeuten, zum Beispiel anhaltende Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit.

1.3 Bildgebende Diagnostik

1.3.1 Computertomographie

In der nativen Computertomographie (CT) stellen sich Glioblastome inhomogen iso- bis hypodens dar, insbesondere zystische und nekrotische Anteile sind hypodens. In der kontrastmittelunterstützten CT ist der Tumor inhomogen mit vor allem ringförmiger Kontrastmittelaufnahme im Randbereich. Sinnvoll kann eine

CT zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung insbesondere von Oligodendrogliomen sein, die durch Kalkeinlagerungen hyperdense Tumoranteile aufweisen (23).

1.3.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist sowohl in der initialen Diagnostik als auch für Verlaufsuntersuchungen die Standarduntersuchung für Gliome. In T1-gewichteten Sequenzen ist das Signalverhalten inhomogen hypointens, in T2-Wichtungen dagegen inhomogen iso- bis hyperintens. Durch Kontrastmittelgabe kommt es typischerweise zu einem unregelmäßigen ringförmigen bzw. randständigen Enhancement, welches in T1 hyperintens ist. Ein unterschiedlich ausgeprägtes Perifokalödem imponiert vor allem in der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)-Sequenz. Die MR-Perfusion kann ein erhöhtes Blutvolumen im soliden Tumoranteil und angrenzenden Hirnparenchym nachweisen (23). Hilfreich zur Planung einer Operation kann zudem eine Darstellung der Faserbahnen (Fiber Tracking) sein, wozu anhand von diffusionsgewichteten Aufnahmen eine dreidimensionale Rekonstruktion erfolgt, was als Diffusion Tensor Imaging (DTI) bezeichnet wird. Eine weitere spezielle Untersuchungsmethode stellt die funktionelle MRT (fMRT) dar, mit deren Hilfe spezielle eloquente Hirnareale identifiziert und visualisiert werden können. Am häufigsten werden sprachliche oder motorische Paradigmen untersucht, was jedoch eine hohe Kooperationsbereitschaft der Patienten voraussetzt (24).

1.3.3 Weitere diagnostische Optionen

Die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) sind weitere bildgebende Untersuchungen, die zusätzliche Informationen hinsichtlich Tumorausdehnung, Tumormetabolismus und der quantitativen Verteilung molekularer Marker ermitteln. Nützlich kann insbesondere die PET zur Identifikation einer sogenannten Pseudoprogression sein (25). Eine Radiochemotherapie führt zu kernspintomographischen Veränderungen, primär zur erhöhten Kontrastmittelanreicherung, die eine

Unterscheidung zwischen Nekrose und Tumorrest bzw. Tumorrezidiv schwierig machen. Hier kann die PET Tumoranteile mit einer Spezifität von 75 % sowie einer Sensitivität von 81 % gegenüber einer Strahlennekrose unterscheiden (24).

1.4 Therapie

1.4.1 Operation

Eine möglichst radikale operative Entfernung des kontrastmittelanreichernden Tumors stellt die beste Ausgangslage für anschließende Therapien und somit für ein möglichst langes progressionsfreies Überleben dar (26). Priorität gegenüber der Radikalität hat jedoch der Erhalt neurologischer Funktionen (27). Somit ist die Ausdehnung und Lage des Tumors relevant für die Therapieentscheidung und -planung. Liegt der Tumor in einem eloquenten Areal, könnte ein aggressives chirurgisches Vorgehen in erheblicher postoperativer Morbidität resultieren und damit den Patienten eventuell von weiteren Therapieoptionen ausschließen (28). In einem solchen Fall wäre eine Biopsie die alternative Variante zur Diagnosesicherung.

Das Alter des Patienten spielt zwar für alle Therapieentscheidungen eine wesentliche Rolle, sollte jedoch nicht als isoliertes Kriterium betrachtet werden, da auch ältere Patienten in einem guten physischen Allgemeinzustand von einer radikalen Tumorentfernung profitieren können. Die Einstufung durch den Karnofsky-Performance-Status (KPS)/ECOG-Status (siehe Anhang) soll die Entscheidung über die zur Diskussion stehenden Therapieoptionen erleichtern und objektivierbar machen. Das Alter sowie der KPS/ECOG-Status haben sich mit als bedeutsamste prädiktive und prognostische Werte etabliert (29).

Der ECOG-Status, 1960 von der Forschergruppe „Eastern Cooperative Oncology Group“ entwickelt, stellt eine Vereinfachung des KPS dar und ist ebenso ein erheblicher prädiktiver und prognostischer Wert in der Glioblastomtherapie. Hinsichtlich der Beurteilung der Therapiefähigkeit sollte er dem biologischen Patientenalter mindestens gleichgestellt, wenn nicht übergeordnet werden (30). Auch statistisch betrachtet kann der KPS als reliabel eingestuft werden, wie die multivariate Analyse von Lacroix et al. darlegte (31). Der KPS hat sich als

prognostischer Marker manifestiert, eine höhere Einstufung ist mit einer längeren medianen Überlebenszeit assoziiert (32).

Das Ziel einer offenen mikrochirurgischen, neuronavigierten Resektion ist einerseits die Gewinnung von Gewebe zur weiteren histologischen und molekularpathologischen Untersuchung, andererseits eine möglichst radikale Zytoreduktion. Auch wenn häufig von einer Komplettresektion gesprochen wird, ist eine vollständige chirurgische Entfernung eines Glioblastoms nicht möglich, da deutlich über die makroskopischen Tumorgrenzen hinaus bereits eine mikroskopische Infiltration des Hirnparenchyms durch Tumorzellen stattgefunden hat.

Intraoperativ bedient man sich der Neuronavigation, die den präoperativ angefertigten MRT-Datensatz, insbesondere die kontrastmittelunterstützten Sequenzen zur Datenberechnung verwendet. Damit lässt sich die Radikalität und gleichermaßen die Sicherheit des operativen Vorgehens erhöhen. Unter Zuhilfenahme der sogenannten 5-ALA-Fluoreszenz-Mikroskopie kann gliomatös infiltriertes Gewebe sichtbar gemacht und das Resektionsausmaß über die makroskopischen und häufig über die im MRT Kontrastmittel aufnehmenden Tumorgrenzen hinaus reseziert werden (33). Dazu erhält der Patient etwa 4 Stunden vor der Operation 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), einen Metaboliten im Häm-Stoffwechsel, in oraler Form. Das 5-ALA wird zu Protoporphyrin IX umgewandelt und akkumuliert besonders in Tumorzellen, da diese es nicht weiter abbauen können. Unter blauem Fluoreszenzlicht der Wellenlänge 440 nm, das im Operationsmikroskop integriert ist, leuchtet das Tumorgewebe in pinker Farbe und lässt sich von noch unverändertem Hirngewebe gut unterscheiden (34). Dieses Verfahren hat sich in der Neurochirurgie mittlerweile als Standard etabliert.

Die intraoperative Bildgebung kann ebenfalls zur Darstellung von Tumorrestgewebe hilfreich sein. Regelmäßig und unkompliziert lässt sich Ultraschall in operative Vorgänge integrieren. Ultraschall ist zur Orientierung hilfreich, zur definitiven Resektionskontrolle bei Glioblastomen jedoch ungeeignet. Dies ist durch intraoperative MRT-Bildgebung am Ende der Operation zuverlässig möglich, jedoch mit erheblichem Aufwand und Kosten

verbunden, weshalb diese Art der Resektionskontrolle nicht flächendeckend zum Einsatz kommt (35). Die besten Ergebnisse sind in Kombination mehrerer Modalitäten, insbesondere der 5-ALA-Fluoreszenz mit intraoperativem MRT, zu erzielen (33).

Auch eine subtotal Resektion kann mit einer längeren medianen Überlebenszeit verbunden sein, dies wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert (36). Eine geringgradige Zytoreduktion bringt keinen relevanten Vorteil gegenüber einer Biopsie bei höherem perioperativem Risiko und längerer Rekonvaleszenz. Diese Variante mag eher Grenzsituationen mit drohender Einklemmung bei erhöhtem intrakraniellen Druck oder ausgedehnten Blutungen vorbehalten sein.

Wenn eine Resektion nicht in Frage kommt, sollte eine Biopsie zur Sicherung der Histologie angestrebt werden, um weitere Therapiemöglichkeiten evaluieren und planen zu können (37).

1.4.2 Strahlentherapie und Chemotherapie

Über Jahrzehnte war eine möglichst radikale Operation gefolgt von einer Bestrahlung die wesentliche Therapie bei Glioblastomen. Stupp et al. etablierten 2005 mit ihrer randomisierten prospektiven Studie die heutige Standardtherapie, die in der Studie einen Überlebensvorteil von 2,5 Monaten nachwies und die mediane Überlebenszeit auf 14,6 Monate verlängerte. Die 2-Jahres-Überlebensrate stieg von 10 % auf 26 % (38). Seitdem erhalten Patienten bei ausreichend gutem KPS/ECOG-Status eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid. Dabei werden 60 Gray (Gy) in 30 Sitzungen lokal in die Resektionshöhle oder den Tumor appliziert und die Patienten nehmen über diesen Zeitraum täglich Temozolomid 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) ein. Eine Ganzhirnbestrahlung wird üblicherweise nicht durchgeführt. Anschließend erfolgt eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid. Dieses Alkylans wirkt dabei synergistisch zur Strahlentherapie und erhöht die Wahrscheinlichkeit für DNA-Doppelstrangbrüche.

Für ältere Patienten (ab 70 Jahre) und sehr guten KPS/ECOG-Status gilt prinzipiell die gleiche Empfehlung, wobei eine reduzierte Strahlendosis eine identische Effektivität bei geringeren Nebenwirkungen erreicht. Für ältere Patienten mit leicht reduziertem KPS/ECOG-Status und negativem MGMT-Status wird eine hypofraktionierte Bestrahlung (45 Gy in 15 Sitzungen über 3 Wochen) empfohlen. Ältere Patienten mit positivem MGMT-Status profitieren eher von einer alleinigen Chemotherapie (39).

Die Studie von Stupp et al. hat die überlegene Wirksamkeit von Temozolomid sowohl in der Kombination mit simultaner Bestrahlung als auch als adjuvante Therapie bewiesen (38). Als besonders wichtiger prädiktiver Biomarker hinsichtlich der medianen Überlebenszeit bei einer Therapie mit Temozolomid wurde der MGMT-Status identifiziert. Für MGMT-positive Patienten betrug die mediane Überlebenszeit unter der konkomitanten Radiochemotherapie und anschließenden adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid 21,7 Monate (17). Nach dem sogenannten Stupp-Protokoll wird im Anschluss an die oben beschriebene konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid etwa 4 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie in einer Dosis von 150-200 mg/m² KOF über 5 Tage eingenommen, was sich alle 28 Tagen wiederholt. Dieser Zyklus wird sechsmal durchgeführt (40).

Seit der Einführung des Stupp-Protokolls als Standardtherapie haben andere Chemotherapeutika an Bedeutung verloren. Bevacizumab, ein Angiogenesehemmer, wurde insbesondere in der Rezidivtherapie eingesetzt. Allerdings wurde trotz leicht verlängertem progressionsfreiem Überleben keine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben festgestellt, bei gleichzeitig Hinweisen auf ein negatives Nebenwirkungsprofil, wie die sogenannte AVAglio Studie aufzeigte (41). Diese bildete zudem die Grundlage für die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelbehörde, Bevacizumab nicht für die Primärtherapie des Glioblastoms zuzulassen (42).

In der sogenannten CeTeG-Studie von Herrlinger et al. wurde der Effekt von Temozolomid in Kombination mit Lomustin gegenüber der Temozolomid-Mono-Standardtherapie in der Primärtherapie bei MGMT-positiven Patienten

untersucht. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 70 Jahre alt. Es wurde ein KPS von mindestens 70 vorausgesetzt. Die Gruppe der nach Standardtherapie (Stupp-Protokoll) behandelten Patienten wies ein medianes Überleben von 31,4 Monaten auf, wohingegen die Kombinationstherapie mit Lomustin das mediane Überleben auf 48,1 Monate verlängern konnte (43).

1.4.3 Tumor-Treating Fields (TTF)

Hierbei handelt es sich um eine neue ergänzende Therapiemethode, die auf elektrischen Wechselfeldern basiert, die eine antimitotische und apoptotische Wirkung auf Tumorzellen ausüben. Dazu werden Elektroden in individuell angepassten Gelkissen auf die rasierte Kopfhaut geklebt und darüber ein elektrisches Feld (50–200 kHz) erzeugt. Die Elektroden sollten mindestens 18 Stunden am Tag getragen werden. In ersten Studien konnte ein Zugewinn von bis zu 5 Monaten medianer Überlebenszeit nachgewiesen werden (44).

1.4.4 Rezidivtherapie

Für die Therapie im Rezidiv gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Die Therapiemöglichkeiten müssen erneut, aber noch individueller hinsichtlich des Alters, des KPS/ECOG-Status, der bestehenden neurologischen Einschränkungen und des Ansprechens auf die bisherigen Therapien evaluiert werden. Eine erneute Tumoresektion sollte in jedem Fall in Betracht gezogen werden und kann nochmals einen Überlebensvorteil bringen, insbesondere wenn eine Komplettresektion des Tumors erfolgt (45). Dabei besteht auch die Möglichkeit der Implantation von Carmustin-Wafers, einem lokal wirkenden alkylierenden Zytostatikum (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, BCNU), in das Tumorbett (46). Eine erneute Strahlentherapie ist abhängig von dem zeitlichen Abstand und der applizierten Strahlendosis einer vorangegangenen Bestrahlung möglich. Hierzu sind die Daten uneinheitlich (47). Chemotherapeutisch kann nochmals Temozolomid in Frage kommen, insbesondere bei positivem MGMT-Status und gutem vorherigen Ansprechen. Eine weitere Option im Rezidiv stellen die Chemotherapeutika Carmustin (BCNU), Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-

Nitroso-Urea, CCNU) oder Bevacizumab dar (7). Die Kombination von Lomustin mit Bevacizumab konnte in der Phase-III-Studie von Wick et al. keinen Überlebensvorteil gegenüber Lomustin allein bei vermehrten Nebenwirkungen nachweisen (48).

1.4.5 Supportive Maßnahmen

Perioperativ sowie begleitend zur Bestrahlung werden häufig Kortikosteroide zur Verminderung des perifokalen Hirnödems eingesetzt. Diese sollten nur kurzfristig verordnet werden. Additiv zur Chemotherapie sollte auf eine ausreichende Antiemese (z. B. mittels Ondansetron) geachtet werden. Epileptischen Anfällen sollte frühzeitig durch antikonvulsive Medikamente abgeholfen werden. In der Endphase der Erkrankungen kann der Einsatz von Opiaten und Sedativa sinnvoll sein und sollte großzügig bedacht werden (49).

Eine psychosoziale Unterstützung für Patienten und Angehörige hat in jeder Phase der Erkrankung einen hohen Stellenwert (50).

Durch die Betreuung in zertifizierten Zentren werden die Patienten frühzeitig psychoonkologisch angebunden und auch sozialmedizinisch versorgt (51). Die Vermittlung von Selbsthilfegruppen stellt für Patienten und Angehörige eine wichtige Ergänzung dar. Eine frühzeitige multidisziplinäre palliative Anbindung kann nicht nur die Symptomkontrolle verbessern, sondern auch die Lebensqualität der Patienten steigern und sollte wiederholt angeboten werden (52).

1.5 Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein und Kompetenzzentrum Neuroonkologie

Die Daten der im Folgenden dargestellten retrospektiven Studie wurden in der Neurochirurgischen Abteilung des Gemeinschaftsklinikums Mittelrhein (GKM) in Koblenz erhoben. Dabei handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung, das durch eine Fusion mehrerer Krankenhäuser im Jahr 2014 entstanden ist und deren Kliniken sich auf insgesamt fünf Standorte

verteilen. Die Neurochirurgie befindet sich am Standort ‚Evangelisches Stift Sankt Martin‘ und wurde dort im Jahr 1982 gegründet. Es werden jährlich rund 1300 neurochirurgische Operationen durchgeführt, wovon etwa 250 Hirntumoroperationen sind.

Das Kompetenzzentrum Neuroonkologie (KNO) ist eine Kooperation verschiedener Kliniken und Praxen im nördlichen Rheinland-Pfalz mit Schwerpunkt am Evangelischen Stift St. Martin und im Stadtgebiet von Koblenz, die auf der Basis von Leitlinien und enger Zusammenarbeit die Behandlung neuroonkologischer Erkrankungen gewährleistet. Die neurochirurgische Abteilung sowie die neuroradiologische Abteilung des Evangelischen Stifts St. Martin versorgen ein Einzugsgebiet in einem Umkreis von ca. 80 km. Im KNO sind die meisten neurologischen, onkologischen und radioonkologischen Abteilungen über Kooperationsverträge eingebunden. Das Zentrum wurde 2013 nach Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zertifiziert. Neben der Neurochirurgie des GKM stehen als Gründungsmitglieder die Praxis für Hämatologie und Onkologie in Koblenz sowie die ambulante Strahlentherapie des Radiologischen Institut Dr. von Essen in Koblenz in enger Verbindung.

Für stationäre Behandlungen stehen die Hämatoonkologie sowie die Radioonkologie und Strahlentherapie des GKM zur Verfügung. Vertreter aller kooperierenden Kliniken und Praxen des KNO können an der wöchentlichen neuroonkologischen Tumorkonferenz teilnehmen. Besonderer Wert wird zudem auf den schriftlichen Informationsaustausch gelegt, um eine möglichst lückenlose Patientenhistorie zu generieren, was die Behandlung im Rezidivfall oder bei Komplikationen vereinfachen kann. Dies beinhaltet neben der operativen Primärbehandlung auch alle weiteren Verlaufsuntersuchungen sowie den Austausch von Mortalitätsdaten.

Die Mitglieder und Kooperationspartner des KNO sind im Anhang aufgeführt (Tabellen 5 und 6).

1.5.1 Qualitätsmanagement

Die Onkologie als Teilbereich der Medizin sieht sich stetig steigenden Anforderungen gegenüber. Die zunehmende Spezialisierung in der Medizin erfordert eine interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation, besonders für die anspruchsvolle Therapie von neuroonkologischen Erkrankungen, sowohl im stationären wie im ambulanten Sektor.

Die Zertifizierung onkologischer Zentren und im Speziellen die Zertifizierung neuroonkologischer Netzwerke führt zur Überprüfung und damit zur Qualitätssicherung standardisierter Therapien. Dies kann zur Weiterentwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien beitragen. Diese Ziele sind bereits 2008 im Nationalen Krebsplan des Bundesgesundheitsministeriums festgehalten worden, an dessen Ausarbeitung unter anderem die Deutsche Krebsgesellschaft maßgeblich beteiligt war. Eines von vier Handlungsfeldern beinhaltet „die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“ und nennt als konkretes Ziel die Zertifizierung onkologischer Zentren (53). Die Erteilung einer Zertifizierung setzt die Erfüllung etlicher Anforderungen voraus, zum Beispiel fest etablierte Tumorkonferenzen mit definierten teilnehmenden Fachkompetenzen oder standardisierte Behandlungsprotokolle. Zum Qualitätsmanagement gehört die wiederholte selbst- und fremdkritische Überprüfung der Arbeit, was durch Re-Auditierungen erfolgt. In Deutschland können onkologische Zertifizierungen durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) erfolgen. Bis 2019 war dies auch durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) möglich (54, 55). Seit Oktober 2019 bestehen einheitliche Vorgaben. Bereits im Nationalen Krebsplan wurden drei Zertifizierungsstufen definiert: Ein Organkrebszentrum (Center, C) ist ein auf ein Organ oder ein Fachgebiet spezialisiertes Zentrum, während sich das Onkologische Zentrum (Cancer Center, CC) auf mehrere Organe oder Fachgebiete erstreckt. Bei einem Onkologischen Spitzenzentrum (Comprehensive Cancer Center, CCC) handelt es sich um ein Onkologisches Zentrum mit Forschungsschwerpunkten (53).

Die Zertifizierung von Organkrebszentren durch die DKG begann 2003 mit ersten Brustkrebszentren. Ein zuvor analysiertes Qualitätsdefizit in der Behandlung von

Brustkrebs war der Auslöser zur Entwicklung einer effektiveren und einheitlicheren Zusammenarbeit. Im Verlauf wurden die erarbeiteten Standards der Versorgungsstrukturen auf andere Organsysteme übertragen und weitere Netzwerke als Zentren zertifiziert. DKG-zertifizierte Darmkrebszentren existieren seit 2006, neuroonkologische Zentren seit 2011. Im Jahresbericht 2021 der DKG werden 53 zertifizierte neuroonkologische Zentren in Deutschland zum 31.12.2021 aufgeführt (56).

Als übergeordnete Qualitätskontrollinstanz besteht das unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das nur vom Gemeinsamen Bundesausschuss und vom Gesundheitsministerium beauftragt werden kann. Durch dieses werden wissenschaftlich fundierte Gutachten, zum Beispiel über den Nutzen bestimmter Therapiemaßnahmen, erstellt und Empfehlungen formuliert. Diese können wiederum dazu führen, dass bestimmte Therapien oder Medikamente als Kassenleistung vom Gemeinsamen Bundesausschuss an- oder aberkannt werden (57).

2 Zielsetzung

Mit dieser Arbeit sollen die Qualität und Effizienz eines neuroonkologischen Zentrums bei der Behandlung von Patienten mit Glioblastom untersucht und dargestellt werden. Dabei soll eine definierte Gruppe von Patienten, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2015 die Erstdiagnose ‚Glioblastom‘ erhalten haben, in einer retrospektiven klinischen Studie abgebildet werden. Es werden prätherapeutische Faktoren, das operative Vorgehen, die untersuchten histopathologischen und molekularpathologischen Marker, die anschließenden Therapien mit konkomitanter Radiochemotherapie, Bestrahlung oder Chemotherapie sowie die sogenannte Best Supportive Care erfasst. Sofern dokumentiert, sollen auch die jeweiligen Verläufe im Rezidivfall aufgezeigt werden.

Ziel ist es, die Versorgungsrealität der behandelten Patienten zu beschreiben und mit Daten aus Studien oder anderer Zentren zu vergleichen. Endpunkt ist das Gesamtüberleben, aber auch der Einfluss anderer Faktoren wird in Subgruppenanalysen untersucht und verglichen. Dadurch ergibt sich die Frage nach Unterschieden zwischen der Betreuung im Kompetenzzentrum Neuroonkologie (KNO) Koblenz im Vergleich zur Betreuung außerhalb des KNO.

Insgesamt stellt diese wissenschaftliche Arbeit eine kritische Qualitätsüberprüfung der erfolgten Behandlung dar. Sollten sich deutliche Unterschiede im Vergleich zu anderen Untersuchungen und Daten ergeben, müssen die bestehenden Strukturen kritisch überprüft und verbessert werden. In dieser Arbeit wird der fortschreitende Zertifizierungsprozess neuroonkologischer Zentren dargestellt sowie deren Effizienz anhand eines Beispiels näher untersucht. Ein wissenschaftlicher Beleg für die Überlegenheit zertifizierter neuroonkologischer Zentren gegenüber nicht zertifizierter Einrichtungen in Deutschland liegt noch nicht vor.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2015 die Erstdiagnose Glioblastom nach Tumorresektion oder Biopsie im Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein in Koblenz erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Als Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde das Ausgangsdatum des schriftlichen histopathologischen Befundes definiert. Der Beobachtungszeitraum reicht bis zum 31.12.2017.

Als Ausschlusskriterien wurde neben Minderjährigkeit eine fehlende schriftliche Einverständniserklärung zur Meldung der Daten an das Krebsregister Rheinland-Pfalz sowie zur Weitergabe behandlungsrelevanter Daten an mitbehandelnde Kollegen oder Einrichtungen und ein frühes Lost-to-follow-up festgelegt. Dadurch konnten fünf Fälle nicht eingeschlossen werden. Generell ausgeschlossen und nicht erfasst wurden Patienten, bei denen es sich im angegebenen Zeitraum nicht um eine Erstdiagnose handelte oder bei denen von einer Malignisierung eines vordiagnostizierten Astrozytoms (sekundäres Glioblastom) ausgegangen werden musste. Es wurden insgesamt 207 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Für diese Arbeit wurden Patientenakten des Gemeinschaftsklinikums Mittelrhein Standort Evangelisches Stift St. Martin in Koblenz ausgewertet. Es wurden sowohl die im Archiv gelagerten Akten als auch die digital gespeicherten Daten einbezogen. Des Weiteren wurden Patientendaten aus der Dokumentation der hausinternen Tumorboards, die im relevanten Zeitraum im Programm Celsius 37® erfasst wurden (58), verwendet. Zur Ergänzung der Sterbedaten wurden zudem öffentlich zugängliche Presseerzeugnisse hinzugezogen. Dabei wurden sowohl Printausgaben als auch digital veröffentlichte Traueranzeigen (www.rz-trauer.de) in die Datenbank eingespeist. Zur Ermittlung der weiteren Behandlungsdaten wie Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgte eine intensive Auswertung sämtlicher Arztbriefe von mitbehandelnden Ärzten sowie der klinikinternen Dokumentation. Die Dokumentation der Tumorkonferenzen diente hierbei auch als relevantes Informationsmaterial.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz liegt vor (Votum Nummer 2018-13815-Epidemiologie).

Zur Dokumentation aller Daten wurde Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert verarbeitet. Die Datenbank wurde in mehrere Bereiche unterteilt, die sich an der zeitlichen Abfolge der Erkrankung orientieren. Bereich 1 erfasste dabei sämtliche präoperativen Daten des Patienten von Symptombeginn über Diagnostik bis zur histopathologischen Diagnose inklusive MGMT-Status. Bereich 2 erfasste alle relevanten Aspekte des operativen Vorgehens, die verwendete Zusatzdiagnostik, postoperative Bildgebung sowie das funktionelle Outcome. In Bereich 3 werden die anschließende Therapie, die Details der Strahlentherapie, der Chemotherapie sowie das klinische Ergebnis am Therapieende abgebildet. Bereich 4 befasst sich mit den Rezidiven und deren Therapie. Mit Bereich 5 wird der Langzeitverlauf insbesondere das Datum des letzten Kontakts, der klinische Zustand und das Sterbedatum abgebildet.

Folgende patientenbezogene Parameter wurden erfasst:

Datensatz 1:

- Laufende Nummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Lebenssituation (alleinlebend, in Gemeinschaft lebend, Sonstiges)
- Datum Erstdiagnose
- Datum Symptombeginn
- Symptome nach Gruppen: Kopfschmerzen, Krampfanfälle, neurologische Ausfälle (Aphasie, motorische oder sensible Defizite, Sehstörung), Wesensänderung, kognitive Defizite (Konzentrationsstörung, Vergesslichkeit, Verwirrung) Hirndrucksymptomatik (Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzstörung), sonstige Symptome
- KPS/ECOG bei Aufnahme (siehe Anhang)
- Tumorlokalisierung anhand MRT/CT

- Tumorgröße im MRT in cm³
- fMRT oder Traktographie
- MGMT-Status, weitere molekulargenetische oder histopathologische Marker

Datensatz 2:

- Operative Maßnahme und Datum der OP
- Intraoperative Verwendung von 5-ALA, Navigation, Sonographie, Mikroskop
- Postoperative chirurgische Komplikationen: Blutung, Infektion, Wundheilungsstörung, Ödem
- Postoperative neurologische Morbidität: kognitives Defizit, fokalneurologisches Defizit, Krampfanfälle, jeweils transient (bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung) oder permanent (über Entlassung hinaus)
- Postoperatives funktionelles Outcome: KPS/ECOG-Index
- Postoperative mRS (modifizierte Rankin Skala) (siehe Anhang)
- Resektionsausmaß: nach OP-Bericht und postoperativer Bildgebung
- Krankenhausverweildauer bei Erstaufenthalt

Datensatz 3:

- Datum der Tumorkonferenz
- Betreuung im KNO
- Strahlentherapie: Durchführung isoliert oder konkomitant, appliziertes Chemotherapeutikum, Dauer, Technik, kumulierte Strahlendosis
- Chemotherapie: Substanz, Dauer, Schema, Dosisänderungen, Therapieabbruch und deren Gründe
- Ansprechen bei Therapieende: Datum der Bildgebung, klinisches Ergebnis nach KPS/ECOG-Score

Datensatz 4:

- Anzahl der Rezidive
- Datum des jeweiligen Rezidivs
- Art der Behandlung: OP, Bestrahlung, Chemotherapie, funktionelles Outcome nach OP (kognitives Defizit, fokalneurologisches Defizit, Krampfanfälle)
- Postoperatives Outcome bei Entlassung; KPS/ECOG-Score

Datensatz 5:

- Lost-to-follow-up
- Datum des letzten dokumentierten Kontakts
- Datum, Ort und Ursache des Versterbens
- Dokumentierte erfolgte psychoonkologische Beratung im Verlauf

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® Statistics 18 (IBM Corporation, Armonk NY, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie (InVO) in Koblenz, das Kooperationspartner der Praxis für Hämatologie und Onkologie in Koblenz ist. Diese war durch Partnerschaft mit dem Kompetenzzentrum Neuroonkologie mittelbar an der Datenerhebung beteiligt.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs und Darstellung der wichtigsten Parameter wurden Häufigkeiten und Prozentverteilung durch deskriptive Verfahren, wie Ermittlung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians sowie des Minimums und Maximums, angewendet.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenszeiten der Patienten in verschiedenen Gruppen je nach Merkmal untersucht und in entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zum Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Gruppen wurde der Log-Rank-Test angewendet. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert von unter 0,05 angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Demographie

Von 212 möglichen Patienten konnten 207 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wovon 58,9 % männlich und 41,1 % weiblich waren. Das Alter von 91 Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei ≤ 65 Jahren, 116 Patienten waren ≥ 66 Jahre alt, im Median waren die Patienten 67 Jahre alt (Minimum 34 Jahre, Maximum 87 Jahre). Die Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Patienten entsprechend ihrer allgemeinen körperlichen Verfassung zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme im Krankenhaus. Es waren 33,8 % der Patienten in ausgezeichneter körperlicher Verfassung ohne oder mit nur geringen Einschränkungen (ECOG 0/KPS 90–100 %). Es zeigten 42,5 % der Patienten leichte Einschränkungen auf und wurden der Gruppe ECOG 1/KPS 70–80 % zugewiesen. Insgesamt waren 23,7 % der Patienten in deutlich schlechterer körperlicher Verfassung mit stärkeren Einschränkungen und höherer Pflegebedürftigkeit. In einem Fall konnte keine Zuordnung erfolgen.

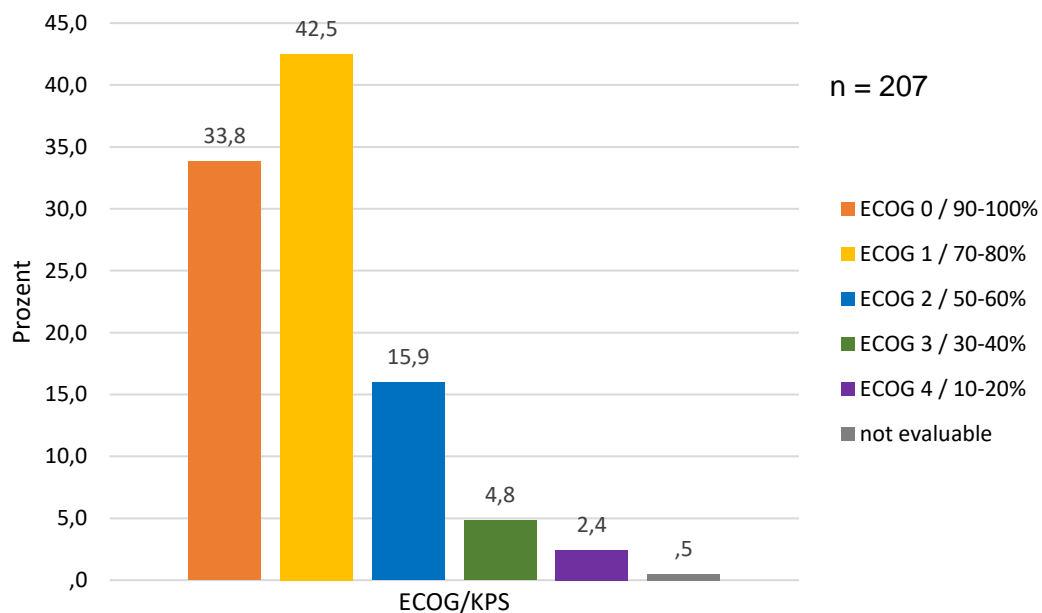


Abbildung 1: Verteilung ECOG/KPS bei Aufnahme in Prozent.

Auch die Lebenssituation der Patienten wurde erfasst, der überwiegende Anteil (85%, n=175) lebte in Gemeinschaft.

Die initiale Symptomatik wurde 7 Hauptsymptomgruppen zugeteilt, wobei Mehrfachantworten möglich waren. Insgesamt wurden 660 Antworten zugeordnet. Unter sonstigen Symptomen wurden primär unspezifische Beschwerden, zum Beispiel Schwindel, Unwohlsein, subjektive Eindrücke veränderten Empfindens oder Wahrnehmens, erfasst. Solche Beschwerden wurden von nahezu allen Patienten (94,7 %, n=196) in unterschiedlichen Ausprägungsgraden angegeben. Fokalneurologische Ausfälle verschiedener Art und Ausprägung wurden zum Aufnahmezeitpunkt bei 74,9 % aller Patienten festgestellt, somit wurde dieses Merkmal 155-mal zugeordnet (23,5 % der Mehrfachantworten, n = 155). Kognitive Defizite, vorrangig Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit oder Orientierungsstörungen, wurden 94-mal angegeben (45,4 % des Patientenkollektivs), Kopfschmerzen 66-mal (31,9 % der Patienten). Allgemeine Verlangsamung oder Hinweise auf ein hirnormales Psychosyndrom wurden dem Symptom Wesensänderung zugeschrieben. Dies wurde eigen- oder fremdanamnestisch 62-mal beschrieben (30,9 % der Patienten). Durch Krampfanfälle fielen 52 Patienten auf (25,1 % der Patienten). Als Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes wurden Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz bis hin zum Sopor gewertet. Dies wurde 35-mal zugeordnet (16,9 % der Patienten). Die Verteilung der häufigsten Antworten ist in Abbildung 2 dargestellt.

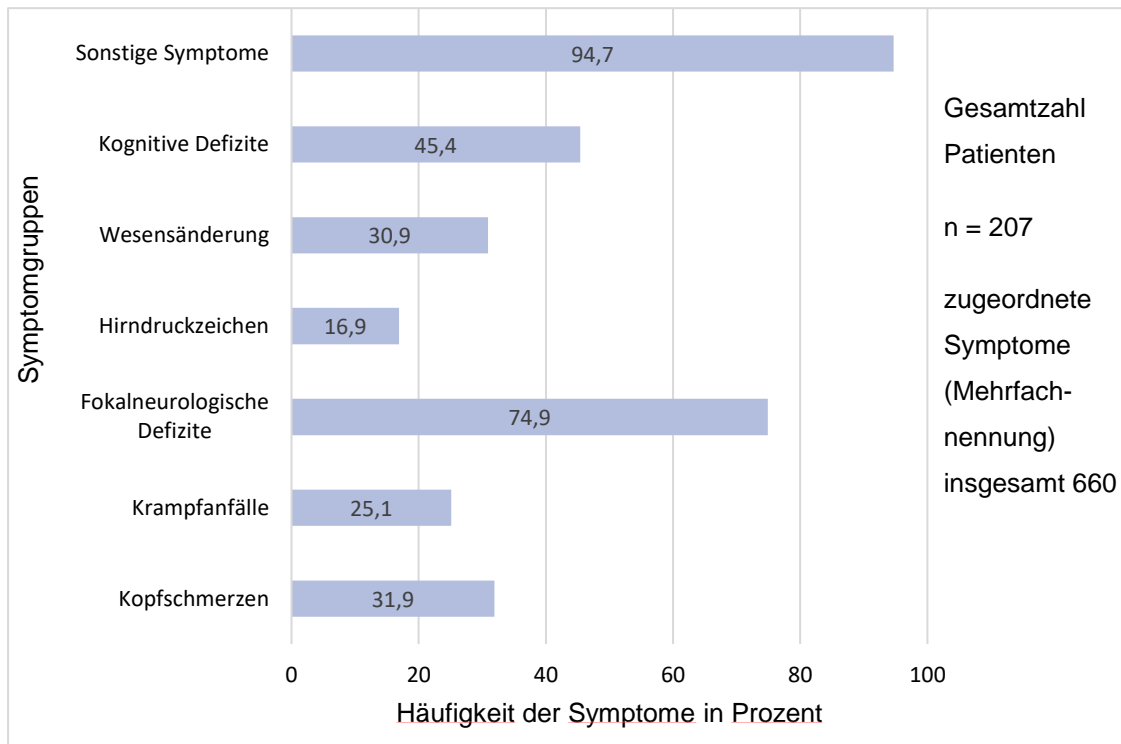


Abbildung 2: Häufigkeit der initialen Symptome in Prozent.

4.1.2 Bildgebung präoperativ

Von 207 erhielten 204 Patienten im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine kernspintomographische Untersuchung, 3 Patienten konnten aufgrund eines nicht MRT-tauglichen Herzschrittmachers nur computertomographisch (nativ und mit Kontrastmittel) bildgebend untersucht werden. Von allen Patienten erhielten insgesamt 43 eine zusätzliche MRT-Untersuchung, davon erhielten 17 Patienten ein funktionelles MRT, 11 Patienten eine MRT-Traktographie und 15 Patienten beide Untersuchungen.

Die Verteilung der häufigsten Tumorlokalisationen in Prozent stellt Abbildung 3 dar.

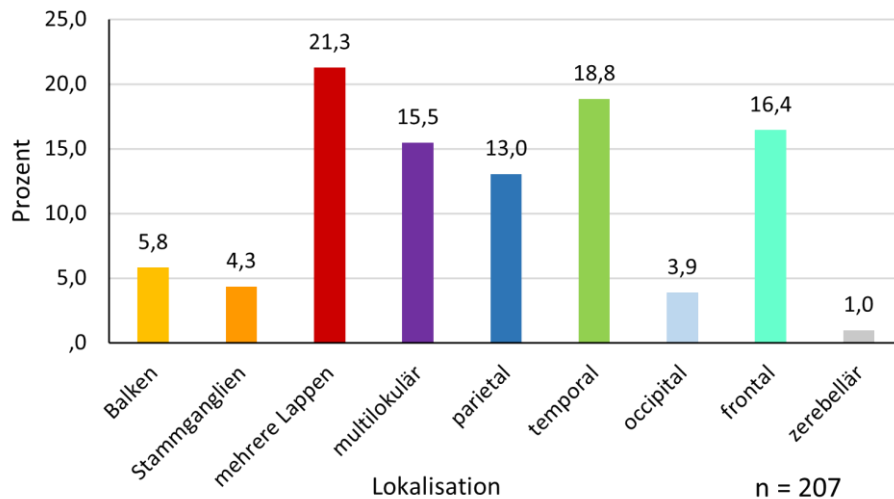


Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen in Prozent.

Eine Tumorausbreitung über mehrere Hirnlappen war in 21,3 % der Fälle zu erkennen (n = 44). Relativ häufig bestand bereits initial eine multilokuläre Tumorausbreitung (n = 32, 15,5%). Eine monolobuläre Lokalisation betraf am häufigsten den Temporallappen (n = 39, 18,8 %), gefolgt vom Frontallappen (n=34, 16,4 %) und dem Parietallappen (n = 27, 13 %). Eine Balkenbeteiligung wurde bei 12 Patienten (5,8 %) festgestellt. Stammganglien (n = 9, 4,3 %) und Occipitallappen (n = 8, 3,9 %) waren seltener betroffen. In 2 Fällen (1 %) wurde ein Glioblastom zerebellär diagnostiziert.

Zur Erfassung der Tumorgöße wurden Angaben aus den radiologischen Befunden herangezogen oder, soweit die Aufnahmen verfügbar waren, durch eine Neurochirurgin volumetrisch unter Verwendung der ABC/2-Formel ausgewertet, die in der Volumeneinschätzung von Hirnblutungen gebräuchlich ist. Die so erhaltenen Tumorgößen wurden in Kubikzentimeter (cm³) berechnet und zeigten eine große Variabilität (siehe Tabelle 1).

Tumorgröße in cm ³		
N	Gültig	194
	Fehlend	13
Mittelwert ± Standardabweichung		62,6 ± 52,4
Median		48,8
Minimum		0,9
Maximum		269,6

Tabelle 1: Tumorgröße in cm³

4.1.3 MGMT-Promotormethylierung

Der MGMT-Promotormethylierungsstatus wurde entsprechend der damaligen Leitlinie und mit Blick auf die therapeutische Konsequenz zunächst vornehmlich bei Patienten über 65 Jahren bestimmt und dies regelmäßig erst ab 2013. Im Verlauf erfolgte die Untersuchung zunehmend auch in den jüngeren Patientengruppen. Insgesamt wurde der MGMT-Status in 73 von 207 Fällen bestimmt, wovon 57 Patienten 65 Jahre oder älter waren. Von den untersuchten Proben wiesen 41 (56,2 %) einen positiven MGMT-Status auf, bei 32 Patienten (43,8 %) wurde ein negativer MGMT-Status festgestellt.

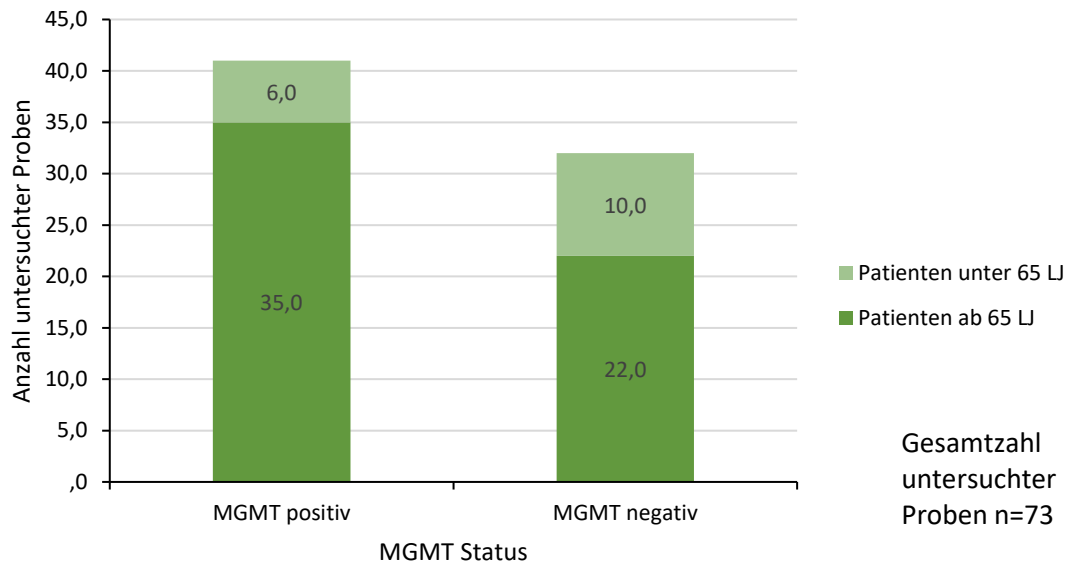


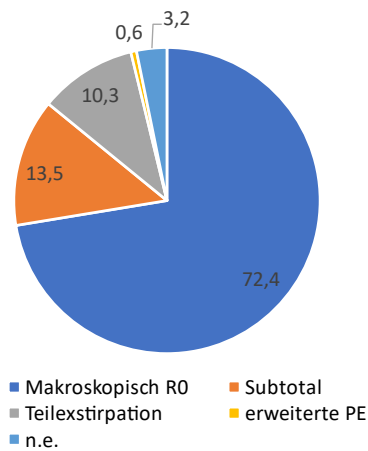
Abbildung 4: Verteilung des MGMT-Status abhängig vom Lebensalter (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre)

4.1.4 Operative Therapie

Bei 152 Patienten erfolgte eine Tumorresektion (73,4 %), wohingegen 24,6 % der Patienten (n = 51) eine navigierte Biopsie erhielten. In 4 Fällen wurde zunächst eine navigierte Biopsie und anschließend eine Tumorresektion durchgeführt.

Zur Erfassung des Resektionsausmaßes wurden die Aussagen aus dem jeweiligen Operationsbericht erfasst und dem radiologischen Befund zum postoperativen MRT gegenübergestellt. Den Vergleich der Auswertungen zeigen die Kreisdiagramme der Abbildung 5.

Resektionsausmaß nach OP-Bericht (in %); n=156



Resektionsausmaß nach MRT (in %); n=68

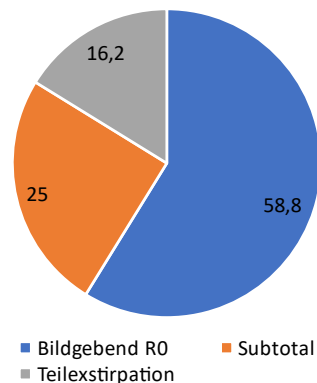


Abbildung 5: Vergleich des Resektionsausmaßes nach OP-Bericht und nach MRT in Prozent

Das Resektionsausmaß wurde vom jeweiligen Operateur in 72,4 % der Fälle (n = 113) als ‚vollständig‘ beschrieben, in 13,5 % (n = 21) als ‚subtotal‘, bei 10,3 % (n = 16) als ‚Teilexstirpation‘ und in einem Fall (0,6 %) erfolgte eine erweiterte Probeentnahme. Zu 5 Fällen (3,2 %) fanden sich keine diesbezüglichen Angaben im Operationsbericht (Abbildung 5). Frühe postoperative MRT-Untersuchungen wurden erst ab Ende 2013 standardmäßig durchgeführt. Es erhielten 68 Patienten eine MRT-Untersuchung innerhalb von 72 Stunden. Hierbei wurde bei 40 Patienten (58,8 %) eine vollständige Resektion, bei 17 Patienten (25%) eine subtotale Resektion und in 11 Fällen (16,2 %) eine Teilexstirpation beschrieben (Abbildung 5).

Von diesen 68 Patienten weicht in 22 Fällen (32,4 %) die Einschätzung des Operateurs laut Operationsbericht von der bildgebenden Resektionskontrolle ab, wovon 4-mal das Resektionsausmaß unterschätzt und in den übrigen Fällen (n=18) eher überschätzt wurde. In 67,6 % der Untersuchungen stimmten Einschätzung und Bildkontrolle überein.

Bei 51 Patienten (32,7 %) wurde die Operation unter Zuhilfenahme von 5-ALA zur besseren intraoperativen Identifikation von tumorös infiltriertem Hirngewebe

durchgeführt. Bei diesen Patienten konnte in 84,3 % (n=43) der Fälle laut Operationsbericht eine vollständige Tumorresektion erfolgen.

4.1.5 Postoperative Morbidität und Mortalität

Zur Erfassung des unmittelbaren postoperativen Verlaufs wurden allgemeine Komplikationen, wie ein therapierelevantes Hirnödem, Wundheilungsstörungen, Infektionen und Blutungen, erhoben. Des Weiteren wurde das neurologisch-funktionelle Outcome der Patienten hinsichtlich kognitiver und fokalneurologischer Defizite sowie Krampfanfälle untersucht. Bei Vorliegen eines Defizits wurde zwischen einem transienten (während des stationären Aufenthaltes) und permanenten (über die Entlassung aus der stationären Behandlung hinaus bestehenden) Zustand unterschieden. Die Verteilungen zeigen die Abbildungen 6–9.

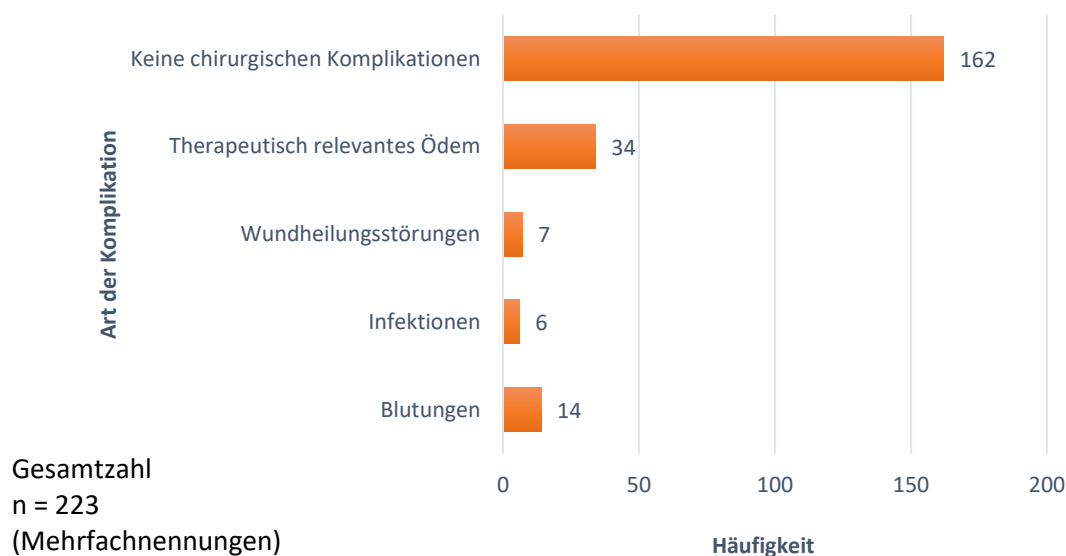


Abbildung 6: Häufigkeit chirurgischer Komplikationen postoperativ

Bei 78,3 % der Patienten (n = 162) traten postoperativ keine chirurgischen Komplikationen auf. Unter den erfassten Komplikationen wurde bei 34 Patienten (16,4 %) ein therapeutisch relevantes Ödem festgestellt. Bei 14 Patienten (6,8 %) wurden Blutungen nachgewiesen, die jedoch keiner operativen Evakuation bedurften. Auch bei Wundheilungsstörungen (n = 7, 3,1 %) und Infektionen (n = 6, 2,7 %) war eine operative Behandlung von Komplikationen nicht erforderlich.

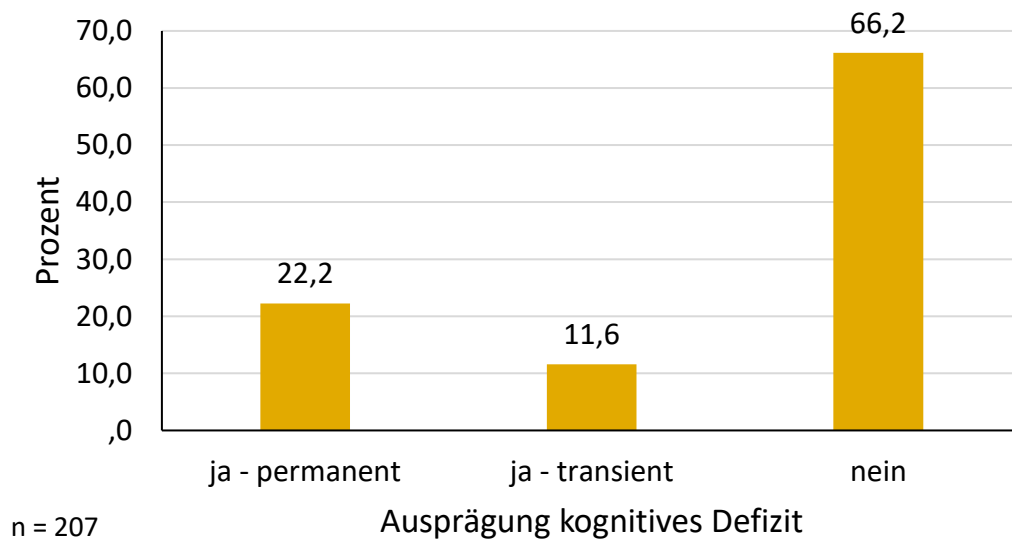


Abbildung 7: Kognitives Defizit postoperativ

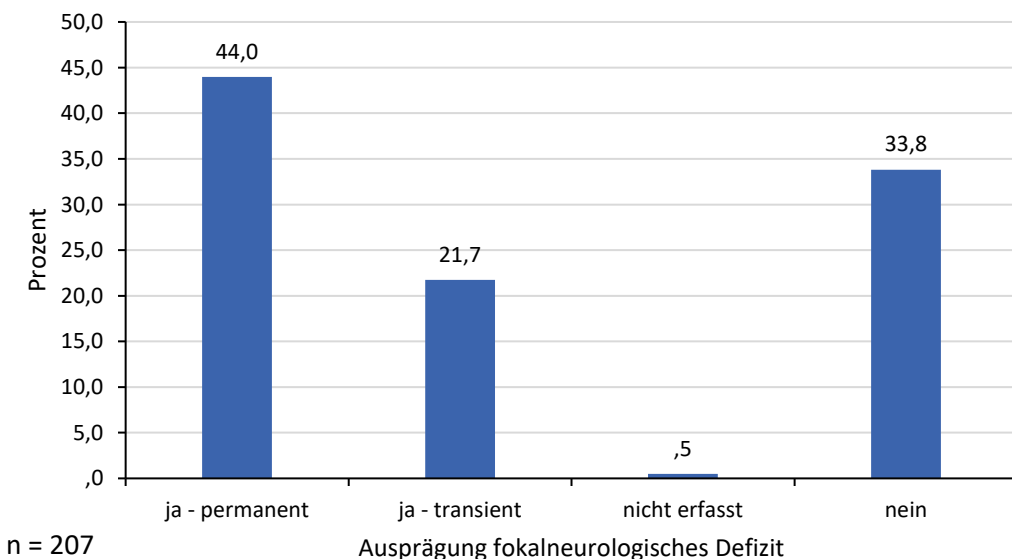


Abbildung 8: Fokalneurologisches Defizit postoperativ

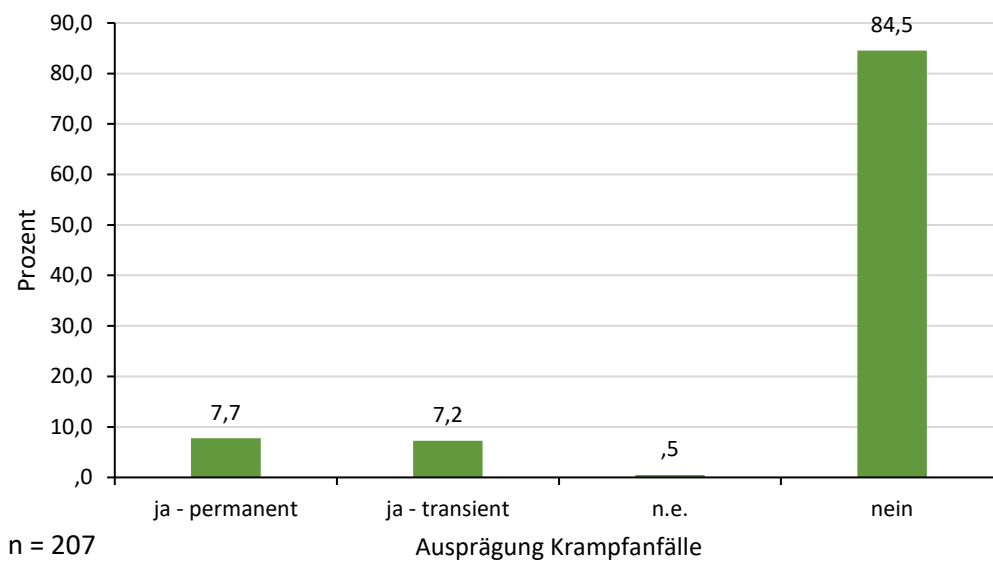


Abbildung 9: Krampfanfälle postoperativ

Postoperativ wurde bei den meisten Patienten (66,2 %, n = 137) kein kognitives Defizit festgestellt, 22,2 % (n = 46) wiesen ein permanentes und 11,6 % (n = 24) ein transientes kognitives Defizit auf (Abbildung 7). Präoperativ wurde bei 45,4 % der Patienten (n = 94) ein kognitives Defizit festgestellt.

Abbildung 8 stellt das postoperative Auftreten fokalneurologischer Defizite dar. Insgesamt wiesen 136 Patienten (65,3 %) ein solches Defizit auf, wovon 44 % (n = 91) permanent und 21,7 % (n = 45) transient beeinträchtigt waren. Präoperativ wurden bei 155 Patienten (74,9 %) fokalneurologische Defizite festgestellt, wovon sich einige durch die Operation besserten. Der Anteil an permanenten Defiziten ist überdurchschnittlich hoch, was primär an einer strengen Bewertung liegt. Unabhängig von der Schwere der Ausprägung oder Einschränkung wurden sämtliche bestehende Defizite berücksichtigt. Daher ist auch der Anteil an präoperativen Ausfällen bzw. Symptomen hoch.

Krampfanfälle (Abbildung 9) stellten postoperativ weniger häufig ein Problem dar, bei 84,5 % der Patienten (n = 175) traten keine iktalen Ereignisse auf. Für 7,7 % der Patienten (n = 16) blieb dieses Symptom permanent, in Form einer symptomatischen Epilepsie, bestehen, in 7,2 % der Fälle (n = 15) handelte es

sich um transiente bzw. einmalige Krampfanfälle. Präoperativ fielen 25,1 % der Patienten (n = 52) durch Krampfanfälle auf.

Zur Beschreibung des physischen Allgemeinzustandes und Aktivitätslevels der Patienten erfolgte eine Einteilung nach dem KPS/ECOG-Status. Dieser Wert wurde zum direkten Vergleich prä- und postoperativ während des ersten stationären Aufenthaltes erhoben (Abbildung 10).

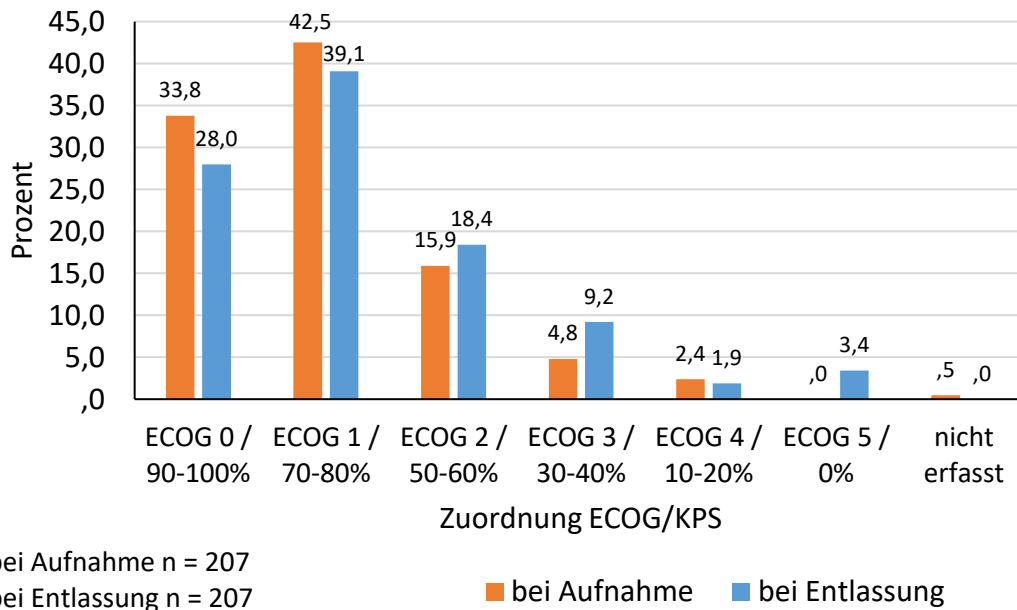


Abbildung 10: Vergleich des ECOG/KPS prä- und postoperativ

Die Abbildung zeigt, dass der überwiegende Anteil der Patienten präoperativ den ECOG-Gruppen 0 (33,8 %, n = 70) und 1 (42,5%, n = 88) zugewiesen werden konnte. Zum Zeitpunkt der Entlassung reduzierte sich der Anteil auf 28 % (n = 58) in der Gruppe ECOG 0 und 39,1 % (n = 81) in der Gruppe ECOG 1. In den Gruppen ECOG 2–5 stiegen die Anteile vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zur Entlassung leicht an, von 15,9 % (n = 33) auf 18,4 % (n = 38) in Gruppe ECOG 2, von 4,8 % (n = 10) auf 9,2 % (n = 19) in Gruppe ECOG 3. In Gruppe ECOG 4 fanden sich etwas weniger Patienten. Die Anzahl nahm von 5 (2,4 %) auf 4 (1,9 %) bei Entlassung ab. Die Gruppe ECOG 5, und somit die Anzahl der Todesfälle, belief sich auf 3,4 % (n = 7) der Patienten.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes während der ersten operativen Behandlung und Diagnosesicherung wurde ebenfalls erfasst. Im Median verblieben die Patienten 13 Tage in stationärer Behandlung (Minimum 4 Tage, Maximum 76 Tage).

Insgesamt 7 Patienten verstarben perioperativ innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff, davon 6 vor Entlassung aus der stationären Behandlung. Ein Patient erlag seiner Komorbidität, die anderen 6 Patienten verstarben tumorbedingt. Während der Operation bzw. Biopsie verstarb kein Patient.

4.1.6 Chemo- und Strahlentherapie

Nach Erhalt des histopathologischen Ergebnisses wurden 74,9 % (n=155) der Patienten in der neuroonkologischen Tumorkonferenz besprochen. Üblicherweise erfolgte die Besprechung postoperativ. Es wurden 23,2 % der Patienten (n=48) nicht in einer Tumorkonferenz besprochen. Dies waren vornehmlich Fälle aus den Jahren 2010 und 2011. In 1,9 % der Fälle (n = 4) ließen sich diesbezüglich keine Aufzeichnungen finden.

Die weitere Betreuung der Patienten erfolgte zu 51 % (n = 105) im Verbund des KNO, zu 49 % (n = 101) mit anderen kooperierenden Partnern der Neurochirurgie des Evangelischen Stiftes außerhalb des KNO. In einem Fall war keine Zuordnung möglich.

Eine kombinierte Radiochemotherapie (RCTx) erhielten 54,1 % der Patienten (n = 112). Bei 13,5 % der Patienten (n = 28) wurde eine alleinige Strahlentherapie (RTx) durchgeführt. Für 28 % der Patienten (n = 58) kam keine weitere RCTx oder RTx infrage, 4,3 % der Patienten (n = 9) wurden nicht erfasst.

In allen 112 Fällen, in denen die kombinierte RCTx durchgeführt wurde, wurde Temozolomid als Chemotherapeutikum eingesetzt.

Bei kombinierter RCTx wurde die kumulierte Strahlendosis in Gray (Gy) erfasst. Therapiezielwert sind dabei 60 Gy, was in 92 Fällen erreicht wurde. Für alle behandelten Patienten lag der Mittelwert bei 57,1 Gy (Standardabweichung 9,5 Gy, Median 60 Gy, Minimum 6 Gy Maximum 60 Gy). Bei 11 Patienten wurde ein

Abbruch der Strahlentherapie dokumentiert. In allen Fällen lag der Grund in einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ) aufgrund eines Progresses der Erkrankung. Sowohl die Gruppe der Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren erreichte im Median 60 Gy (Minimum 10 Gy, Maximum 60 Gy), als auch die Gruppe der über 65-jährigen Patienten (Minimum 6 Gy, Maximum 60 Gy).

Die Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten, bekamen diese meist in hypofraktionierter Variante mit anderen Zielwerten. Insgesamt wurden hier 28 Patienten erfasst. Im Mittelwert erreichten sie eine kumulierte Strahlendosis von 40,6 Gy (Standardabweichung 5,8 Gy, Median 39 Gy, Minimum 33 Gy, Maximum 60 Gy). Geringe Unterschiede fanden sich bei Aufspaltung der Gesamtgruppe nach Alter. Die Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren erreichten bei einer alleinigen Strahlentherapie im Median eine kumulierte Strahlendosis von 46,5 Gy (Minimum 39 Gy, Maximum 60 Gy). Die über 65-jährigen Patienten lagen im Median bei 39 Gy (Minimum 33 Gy, Maximum 59,4 Gy).

Bei den insgesamt 140 bestrahlten Patienten wurde am häufigsten die 3D-Bestrahlungstechnik angewandt (49,3 %, n = 69), gefolgt von der volumenmodulierten Rotationsbestrahlung (Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy, VMAT) (20,7 %, n = 29). Ein Patient (0,7%) erhielt eine Protonenbestrahlung, ein anderer Patient (0,7 %) eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Für 40 Patienten (28,5 %) standen diese Informationen nicht zur Verfügung.

BESTRAHLUNGSTECHNIK

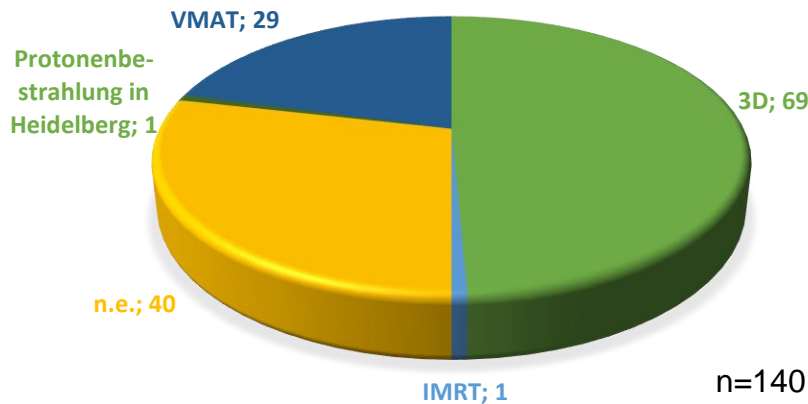


Abbildung 11: Angewandte Bestrahlungstechnik (absolute Zahlen).

Das klassische Behandlungsschema nach EORTC-Protokoll (59) sieht nach der konkomitanten Radiochemotherapie eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen vor. Diese wurde bei 88 Patienten (42,5 %) komplett durchgeführt, bei 17 Patienten (8,2 %) wurde lediglich eine konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt. Diese 17 sowie 53 weitere Patienten, und somit insgesamt 33,8 % der Patienten (n = 70), erhielten keine Chemotherapie. Es bekamen 12 Patienten (5,8 %) zunächst eine Strahlen- und im Anschluss eine Chemotherapie. Ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden 14 Patienten (6,8 %). In 11,1 % der Fälle (n = 23) konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

In 96,5 % der erfassten Fälle (n = 110) erhielten die Patienten Temozolomid in der Erstlinientherapie, in 1,8 % (n= 2) erhielten sie Bevacizumab. Bei 2 Patienten (1,8 %) fehlten die Angaben.

Die Dauer der Chemotherapie wurde bei 104 Patienten erfasst, für 10 Patienten fehlten diese Angaben. Im Median dauerte die Therapie 17,8 Wochen (Mittelwert 17,0 Wochen, Standardabweichung 11,5 Wochen, Minimum 0,3 Wochen, Maximum 56,7 Wochen).

Das häufigste angewendete Temozolomid Schema war 5/28 (93,6 %, n = 103), in einem Fall wurde nach dem Schema 7/14 therapiert (0,9 %). In 6 Fällen (5,5 %) bestand diesbezüglich keine Dokumentation.

Bei 78 von 110 mit Temozolomid behandelten Patienten konnten Angaben zur Dosisänderung im Verlauf der Therapie erhoben werden. In 36,4 % der Fälle (n = 40) wurde eine Dosissteigerung vorgenommen, in 4,5 % der Fälle (n = 5) kam es zu einer Dosisreduktion aufgrund hämatotoxischer Nebenwirkungen. In 29,1 % der Fälle (n = 32) wurde laut Aktenlage keine Dosisänderung vorgenommen. Bei 30 % der Patienten (n = 33) wurde die Information nicht erfasst (n. e.) (Abbildung 12).

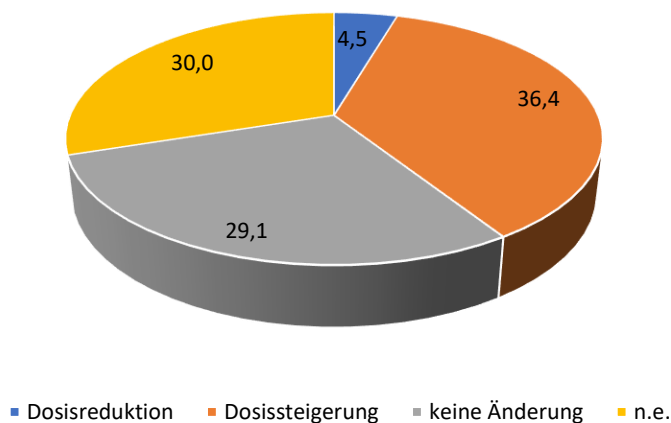


Abbildung 12: Temozolomid Dosisänderung im Verlauf in Prozent

Die adjuvante Chemotherapie wurde bei 39 Patienten (34,2 %) beendet. In 56,1 % der Fälle (n = 64) wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. Für 9,6 % der Patienten (n = 11) konnte hierzu keine Angabe erfasst werden.

Die Gründe für einen Abbruch der Chemotherapie sind in Abbildung 14 dargestellt. Am häufigsten führte ein Progress des Glioblastoms zu einem Therapieabbruch (56,3 %, n = 36), gefolgt von AZ-Verschlechterung (20,3 %, n = 13). In 6,3 % der Fälle (n = 4) erfolgte der Abbruch auf Wunsch des Patienten hin. Toxizitäten Grad 1/2 (3,1 %, n = 2), Toxizitäten Grad 3/4 (6,2 %, n = 4) und Toxizitäten ohne nähere Angaben (3,1%, n = 2) führten bei insgesamt 8 Patienten

zum Therapieabbruch (60). Es verstarben 2 Patienten (3,1 %) während der Therapie. Ein Patient (1,6 %) war lost-to-follow-up.

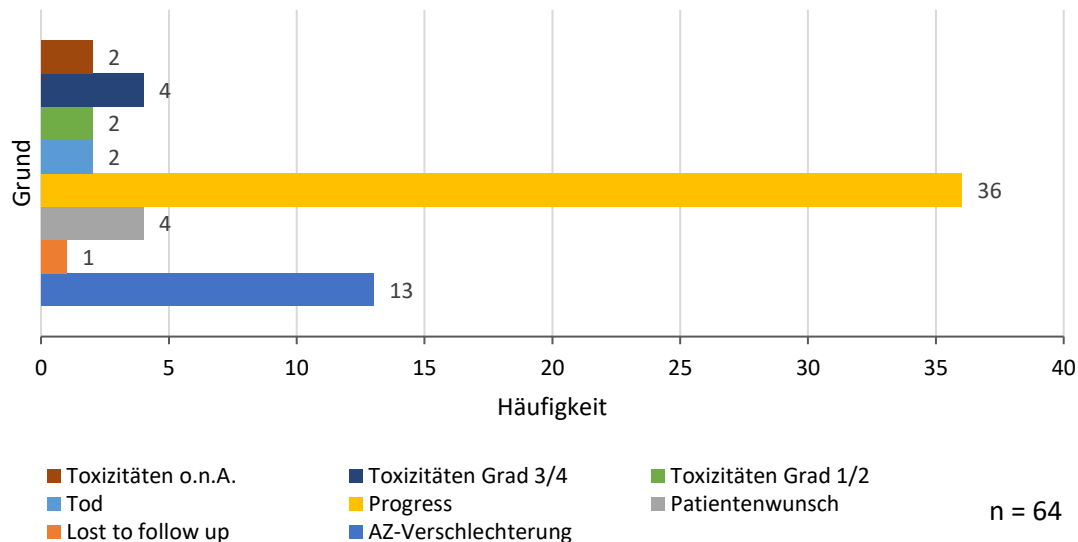
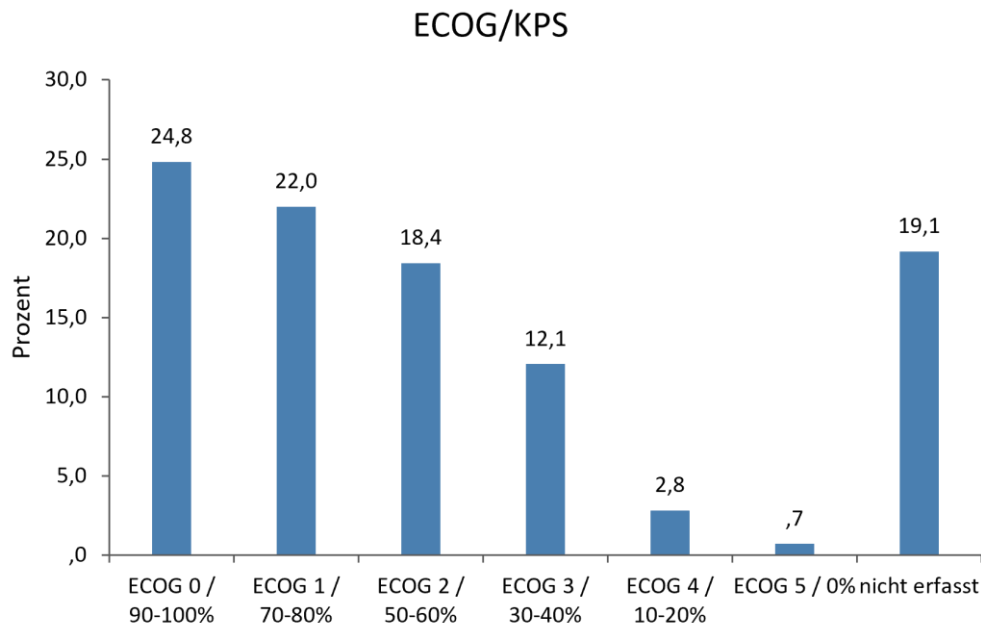


Abbildung 13: Gründe für den Abbruch der Chemotherapie (absolute Zahlen)

Zeitnah zu einer bildgebenden Verlaufskontrolle nach durchgeführter oder auch abgebrochener Therapie erfolgte meist auch eine ambulante klinische Vorstellung. Anhand dieser Aufzeichnungen wurde eine erneute Beurteilung der Patienten nach KPS/ECOG-Status vorgenommen. Hierbei wurde nicht zwischen der zuvor erfolgten Therapie (RCTx, RTx, CTx) oder keiner erfolgten Therapie (Best Supportive Care, BSC) unterschieden. Daher variiert der Zeitpunkt der hier verglichenen Bildgebung zwischen wenigen Wochen nach Operation und vollständig abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie. In Abbildung 14 ist die Verteilung dargestellt.



Gesamtzahl n=141

Abbildung 14: ECOG/KPS bei Therapieende in Prozent

Von den 141 erfassten Patienten war bei 27 Patienten (19,1 %) keine Zuordnung zu einer ECOG-/KPS-Gruppe möglich. Der Hauptanteil konnte mit 24,8 % (n = 35) der Gruppe ECOG 0 zugordnet werden. Es konnten 22 % (n = 31) der Gruppe ECOG 1, 18,4 % (n = 26) der Gruppe ECOG 2, 12,1 % (n = 17) der Gruppe ECOG 3 und 2,8 % (n = 4) der Gruppe ECOG 4 zugeteilt werden. In die Gruppe der Todesfälle, ECOG 5, ließ sich ein Patient (0,7 %) einordnen.

4.1.7 Rezidive

Bei 40,6 % (n = 84) der Patienten wurde kein Rezidiv beschrieben. Darunter fielen alle ausschließlich biopsierten Patienten sowie solche Patienten, die im Verlauf der Primärtherapie verstarben. Für 13,5 % (n = 28) lagen hierzu keine Angaben vor. Es erlitten 36,2 % der Patienten (n = 75) ein Rezidiv, 8,7 % der Patienten (n = 18) zwei Rezidive und 1% der Patienten (n = 2) drei Rezidive.

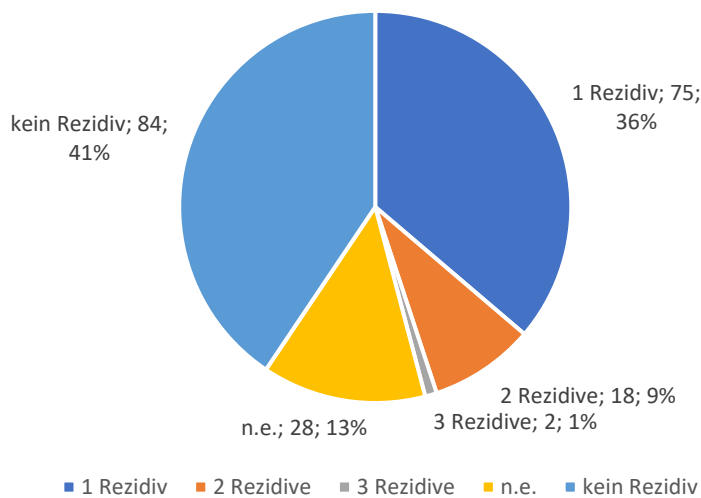


Abbildung 15: Anzahl Rezidive im Verlauf (absolute Zahlen und Prozent)

Von den Patienten mit einem ersten Rezidiv ($n = 95$) wurde in 60% der Fälle ($n = 57$) eine Behandlung durchgeführt, während in 34,7 % ($n = 33$) keine Behandlung erfolgte. In 5,3 % ($n = 5$) der Fälle ist dies nicht erfasst worden.

Die meisten Patienten mit einem ersten Rezidiv (77,2 %, $n = 44$) unterzogen sich einer erneuten Operation, 22,8 % ($n = 13$) wurden nicht operiert. Es erhielten 31,6 % der Patienten ($n = 18$) eine alleinige RTx, ein Patient (1,8%) erhielt im Rezidiv eine kombinierte RTCx mit Temozolomid, bei 59,6 % der Patienten ($n = 34$) wurde keine erneute Strahlentherapie durchgeführt und für 7 % ($n = 4$) lagen hierzu keine Angaben vor. Eine weitere Chemotherapie erhielten 40,4 % der Patienten im Rezidiv ($n = 23$), 45,6 % der Patienten ($n = 26$) erhielten keine Chemotherapie und in 14 % der Fälle ($n = 8$) wurde dies nicht erfasst.

Bei den nochmals operierten Patienten ($n = 44$) wurde auch das postoperative funktionelle Outcome, wie bereits nach der primären Operation, erhoben. Es wurden erneut die postoperativen Morbiditäten kognitives Defizit, fokalneurologisches Defizit und Krampfanfälle bestimmt. Die Verteilungen zeigen die Abbildungen 16 bis 18.

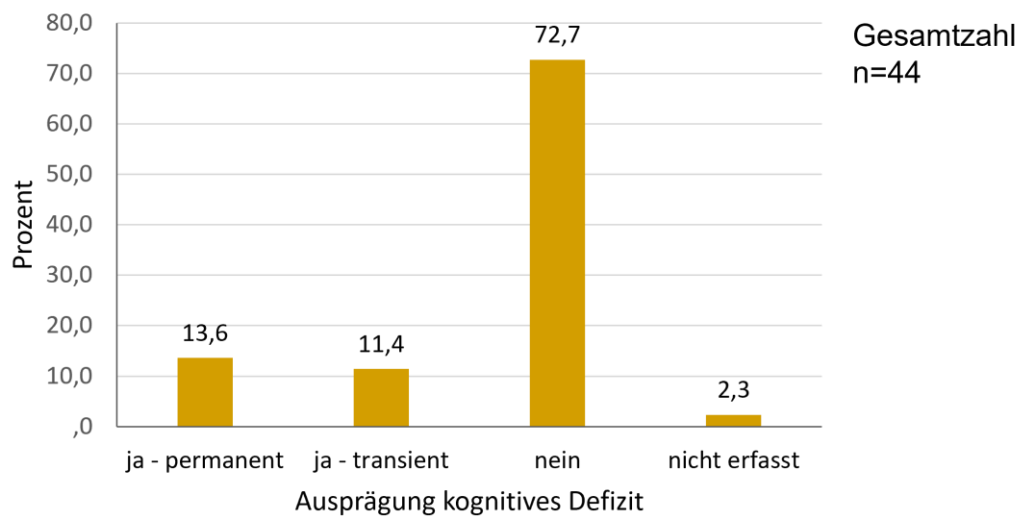


Abbildung 16: Kognitives Defizit nach Rezidiv-Operation in Prozent

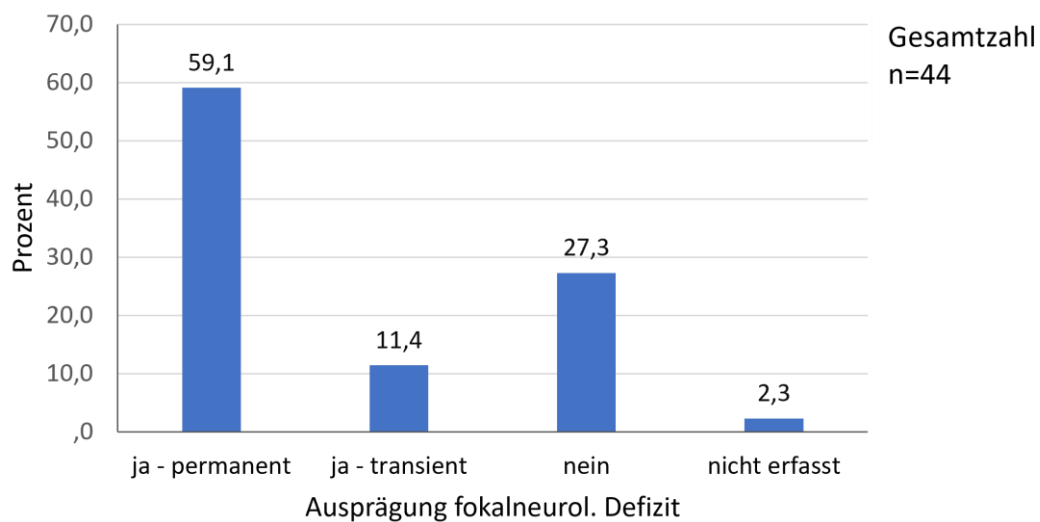


Abbildung 17: Fokalneurologisches Defizit nach Rezidiv-Operation in Prozent

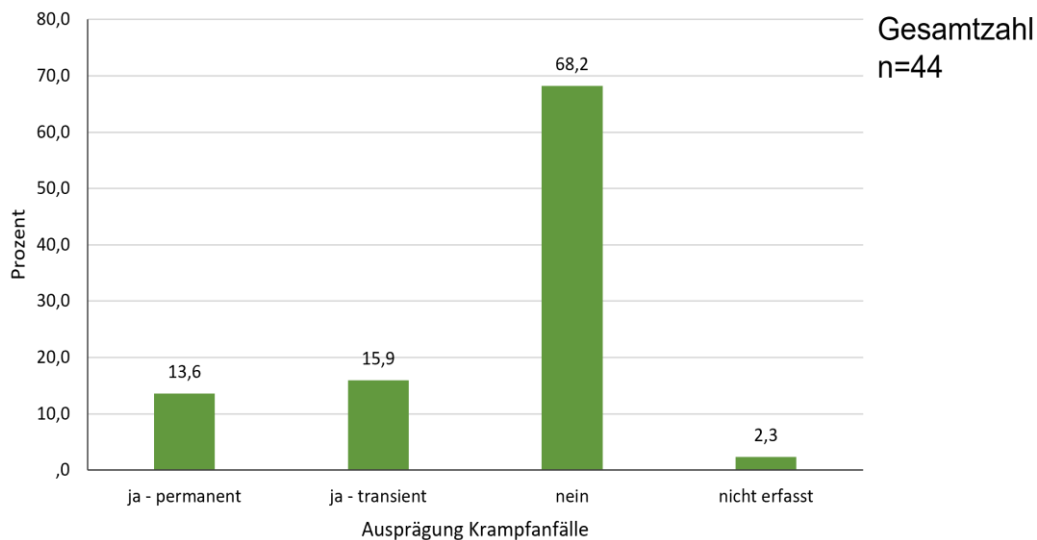


Abbildung 18: Krampfanfälle nach Rezidiv-Operation in Prozent

Ein zweites Rezidiv wurde bei insgesamt 20 Patienten dokumentiert. Davon nahmen 12 Patienten eine weitere Therapie in Anspruch, bei 8 Patienten erfolgte keine weitere Therapie.

Von den 12 weiterbehandelten Patienten ließen sich 7 Patienten ein weiteres Mal operieren. Es erhielten nochmals 3 Patienten eine Strahlentherapie. Eine weitere Chemotherapie erhielten 7 Patienten, zu einem Patienten ist bezüglich der Chemotherapie keine Angabe erfasst worden.

Auch der physische Zustand wurde postoperativ erneut erhoben, was für 6 von 7 Patienten möglich war. Davon wiesen 3 Patienten einen ECOG-Status 1 und 2 Patienten einen ECOG-Status von 2 auf. Ein Patient wurde dem ECOG-Status 3 zugewiesen.

4.1.8 Allgemeines

Von insgesamt 207 in die Studie eingeschlossenen Patienten, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2017, entzogen sich 11 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der weiteren Beobachtung.

Eine psychoonkologische Beratung oder Betreuung im Verlauf der Erkrankung wurde bei 22,2 % der Patienten (n = 46) dokumentiert, während 20,8 % der Patienten (n = 43) keine entsprechende Betreuung erhielten. Für den überwiegenden Anteil von 57,0 % (n = 118) konnte dies nicht erfasst werden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 90,3 % der Patienten (n = 187). Für 5,3 % der Patienten (n = 11) konnte keine Aussage getroffen werden, 4,3 % der Patienten (n = 9) lebten zum Studienende noch. Die meisten Patienten erlagen ihrem Tumorleiden (93 %, n = 174), 2,7 % der Patienten verstarben aufgrund anderer Ursachen (Tabelle 2).

Todesursache	Häufigkeit	Prozent
Komorbidität	5	2,7
nicht erfasst	5	2,7
therapiebedingt	3	1,6
tumorbedingt	174	93,0
Gesamt	187	100,0

Tabelle 2: Todesursachen

Auch der Sterbeort konnte für die meisten Fälle erfasst werden, Angaben fehlten in 17,6 % der Fälle (n = 33). Nahezu gleich verteilt verstarben die Patienten im Krankenhaus (27,3 %, n = 51) oder zuhause (26,2 %, n = 49). Im Hospiz verstarben 15 % (n = 28), im Pflegeheim 13,9 % (n = 26) der Patienten.

4.2 Überlebenszeitanalyse

Für das Gesamtüberleben der Studienpopulation wurde eine mediane Überlebenszeit von 36,0 Wochen (Konfidenzintervall KI 28,0; 43,9) und eine mittlere Überlebenszeit von 55,4 Wochen (KI 46,6; 64,2) berechnet. Bei 207 Fällen gab es 187 Ereignisse (Versterben) und 20 Zensierungen (loss-to-follow-up und Überleben). Die Zahlen veranschaulicht die Überlebenskurve Abbildung 19.

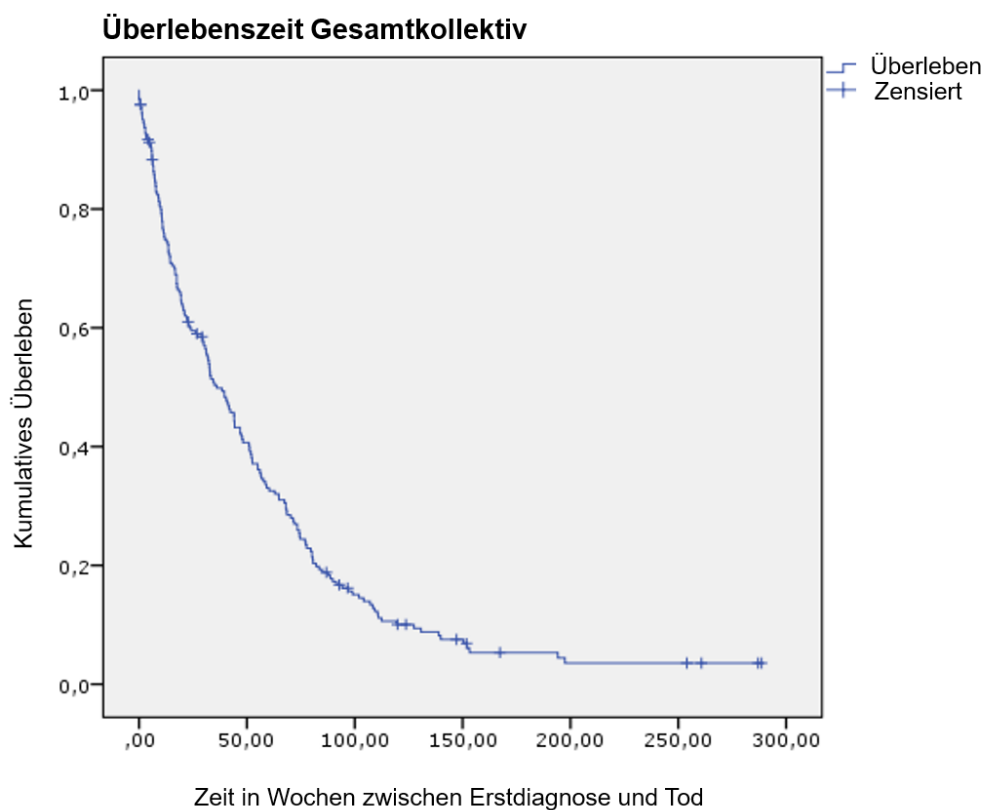


Abbildung 19: Überleben des Gesamtkollektivs in Wochen

Das Patientenkollektiv wurde nach Diagnosezeitpunkt in 2 Gruppen geteilt. Der einen Gruppe wurden Patienten zugeordnet, die ihre Erstdiagnose (ED) im Zeitraum von 2010 bis 2012 erhielten, in der anderen Gruppe zwischen 2013 und 2015. Das mediane Überleben für die Gruppe 2010–2012 lag bei 38,4 Wochen (KI 23,3; 53,5), für die Gruppe 2013–2015 bei 36,0 Wochen (KI 27,0; 45,0). Zum Vergleich beider Kurven wurde der Log-Rank-Test angewendet und mithilfe dessen ein p-Wert von 0,373 ermittelt.

Überleben nach Jahr der ED

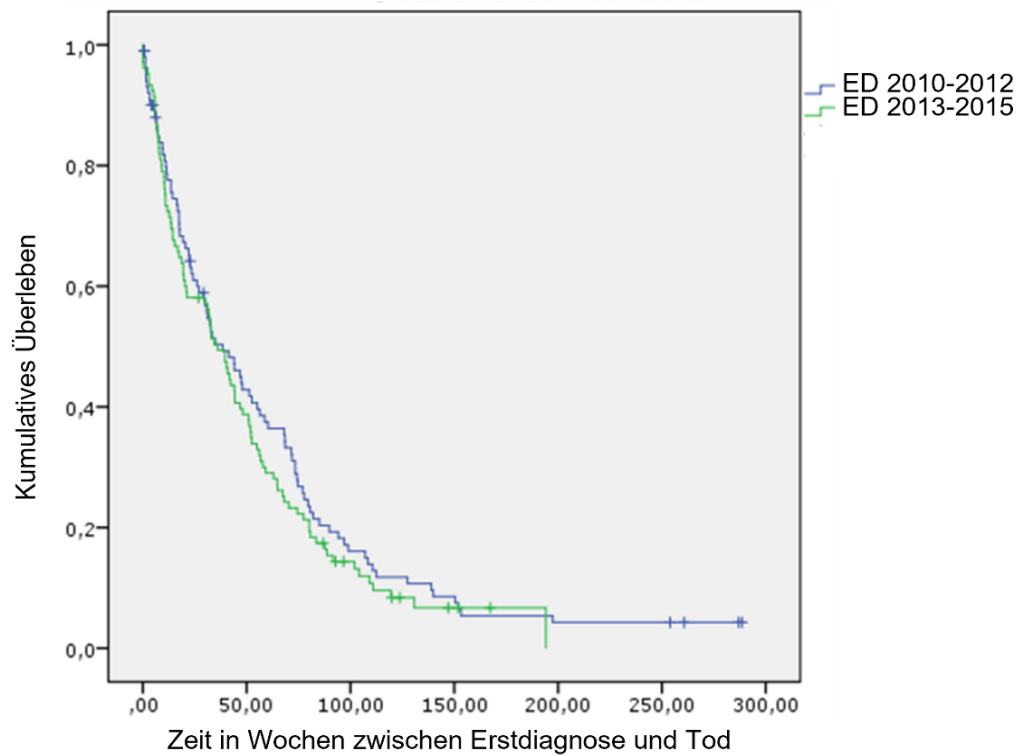


Abbildung 20: Überleben nach Jahr der ED in Wochen

Der Vergleich der Geschlechter zeigte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,731$). Die mediane Überlebenszeit für Frauen lag bei 33,0 Wochen (KI 21,8; 44,2), für Männer bei 38,4 Wochen (KI 26,0; 50,8).

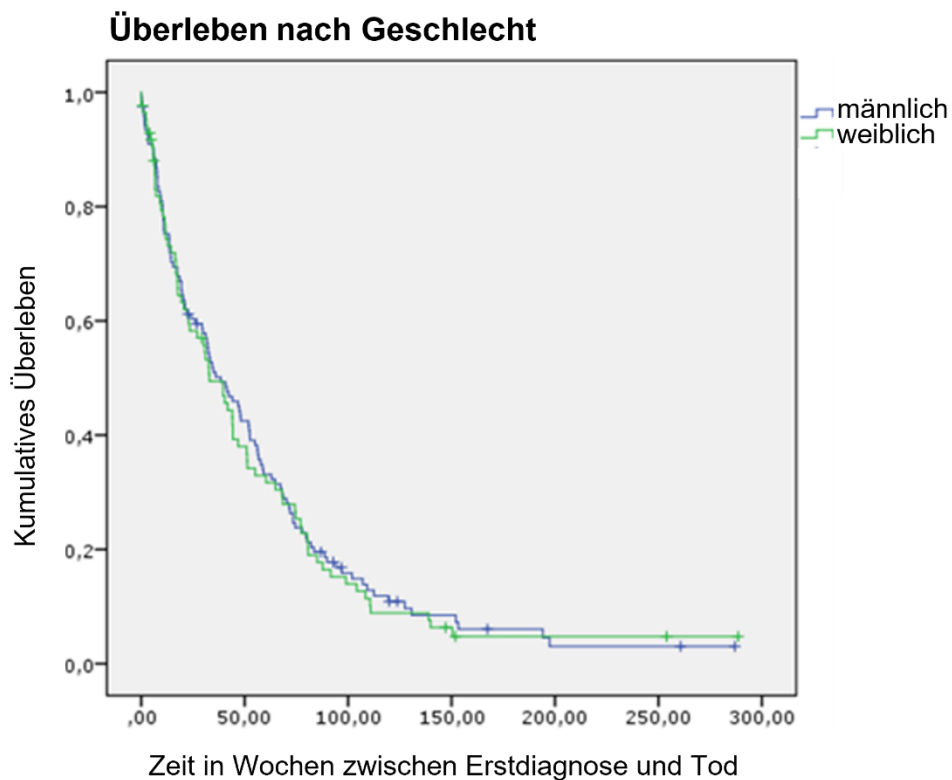


Abbildung 21: Überleben nach Geschlecht in Wochen

Einen deutlichen Einfluss auf das Überleben hatte das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ED (Abbildung 22). Es erfolgte eine Unterteilung in 65-jährige Patienten und jünger und in 66-jährige Patienten und älter. Bei der jüngeren Patientengruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 68,0 Wochen (KI 48,6; 87,4), wohingegen die ältere Gruppe nur eine mediane Überlebenszeit von 20,6 Wochen (KI 13,1; 28,1) erreichte. Die Signifikanz war mit einem p-Wert von $<0,001$ deutlich.

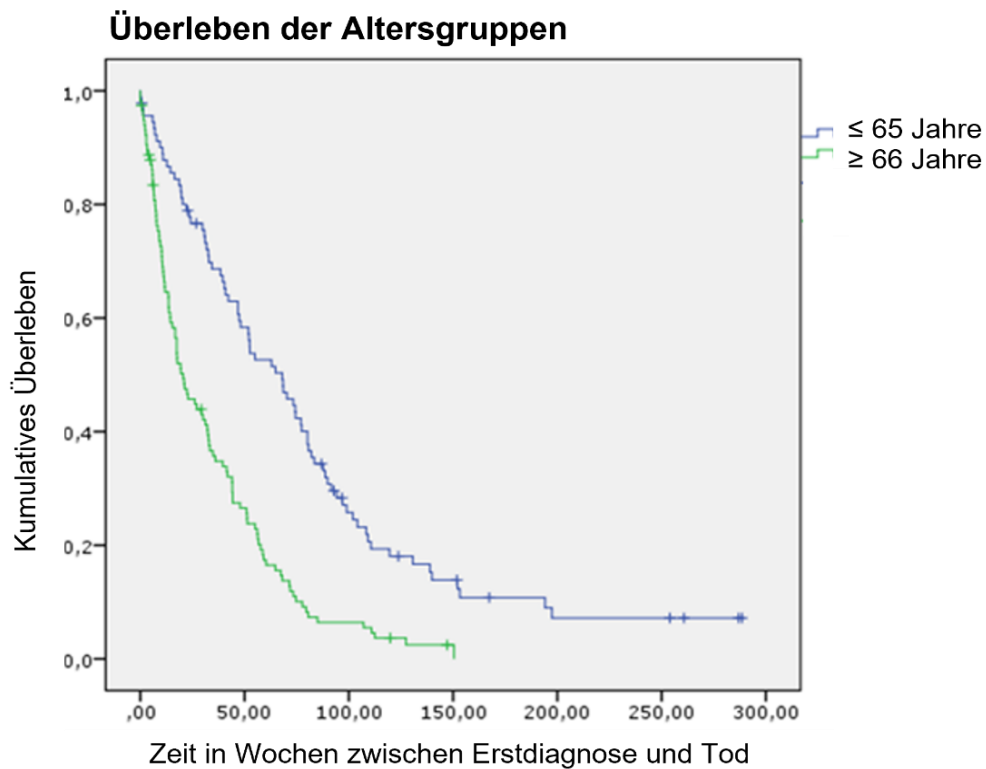


Abbildung 22: Überleben nach Altersgruppe (in Wochen).

Den Einfluss der Therapie auf das Überleben zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 23. Gegenübergestellt wurden hier Patienten, die eine offene Tumorsektion und anschließend eine konkomitante Radiochemotherapie erhielten, sowie alle anderen Patienten, die nicht diese Kombination an Therapien durchliefen. Die vollständige Therapie zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil. Die so behandelten Patienten ($n = 96$) lebten im Median 68,4 Wochen (KI 55,2; 81,7), wohingegen die andere Gruppe ($n = 111$) ein medianes Überleben von 16,7 Wochen (KI 3,1; 20,4) erreichte. Der p-Wert lag bei $<0,001$.

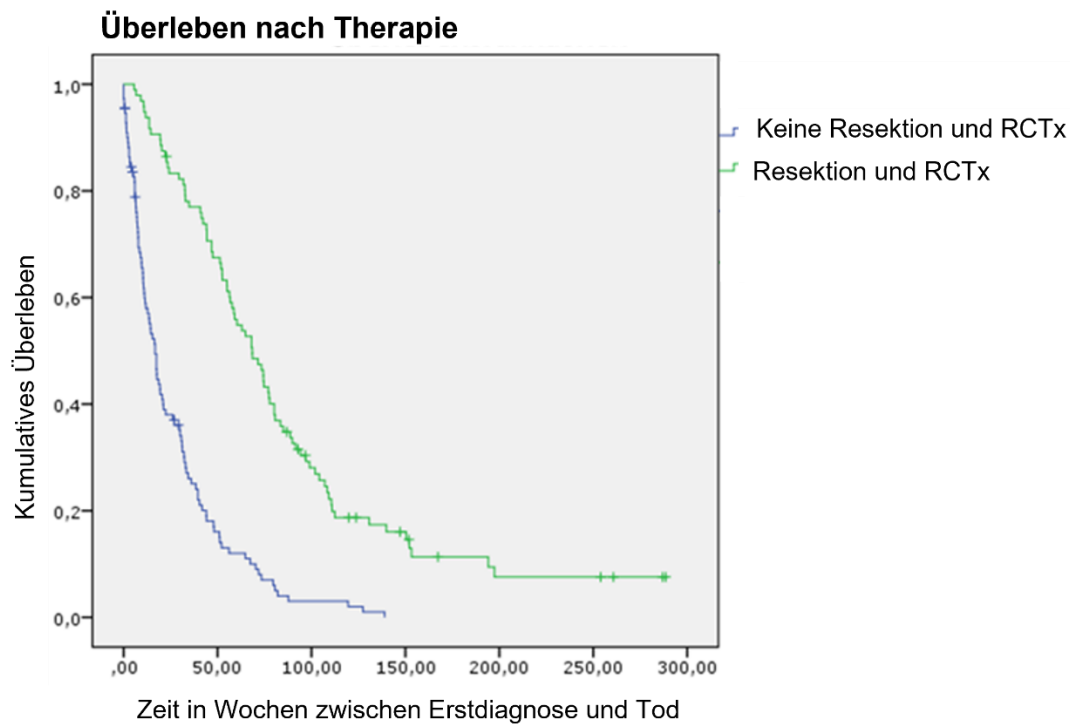


Abbildung 23: Überleben nach Therapie in Wochen

Hinsichtlich des physischen Allgemeinzustandes (ECOG/Karnofsky-Performance-Score) zeigte sich ein deutlicher Unterschied bei Unterteilung des Patientenkollektivs in die Gruppen mit ECOG 0–1 (n = 147) und ECOG 2–4 (n = 57) (Abbildung 24). Bei guter körperlicher Verfassung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ECOG 0–1) konnte ein medianes Überleben von 52,6 Wochen errechnet werden (KI 43,9; 61,3). Die Gruppe ECOG 2–7 erreichte nur ein medianes Überleben von 9,4 Wochen (KI 5,5; 13,4). Der p-Wert lag bei <0,001.

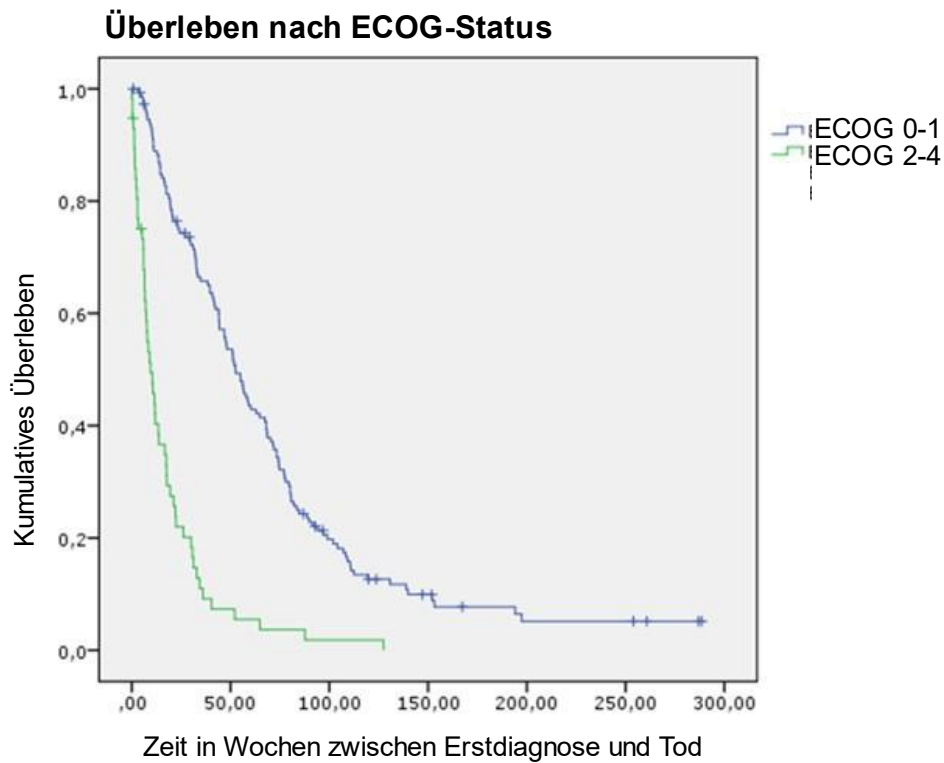


Abbildung 24: Überleben nach ECOG-Status in Wochen

In Abbildung 25 wird die Auswirkung der operativen Maßnahme auf die Überlebenszeit verdeutlicht. Für Patienten, die ausschließlich biopsiert wurden ($n = 51$), ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 16,7 Wochen (KI 7,6; 25,8). Für Patienten, die sich einer Tumorresektion unterzogen ($n = 156$), betrug die mediane Überlebenszeit 46,9 Wochen (KI 38,8; 54,9). Der p-Wert lag bei $p < 0,001$.

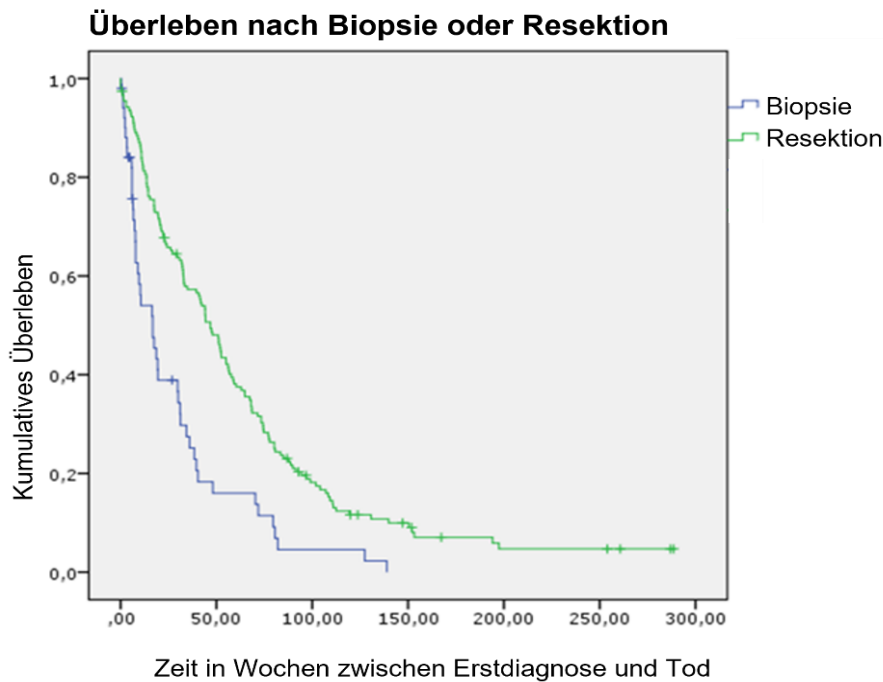


Abbildung 25: Überleben nach Biopsie oder Resektion in Wochen

Das Ausmaß, in dem der Tumor reseziert wurde, wurde hinsichtlich seiner Bedeutung auf das Überleben der Patienten untersucht. Die Zahlen beziehen sich auf die Angaben der Operationsberichte. Bei intraoperativ vollständiger Tumorresektion (makroskopisch R0, n = 113) betrug die mediane Überlebenszeit 51,3 Wochen (KI 41,7; 60,9). Bei weniger radikalem operativen Vorgehen (subtotal oder Teilresection, n = 37) betrug die mediane Überlebenszeit 30,7 Wochen (KI 8,3; 53,1). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,01 signifikant.

In der Analyse des Resektionsausmaßes nach MRT-Kontrolle betrug die mediane Überlebenszeit 50,1 Wochen (KI 28,7; 73,6) bei Komplettresection (n = 40). Für die subtotale und Teilresection (n = 28) wurde eine mediane Überlebenszeit von 46,9 Wochen (KI 24,3; 69,5) berechnet. Der Unterschied war nicht signifikant (p = 0,434).

Die Abbildung 26 stellt das Überleben je nach Resektionsausmaß anhand des Operationsberichtes dar.

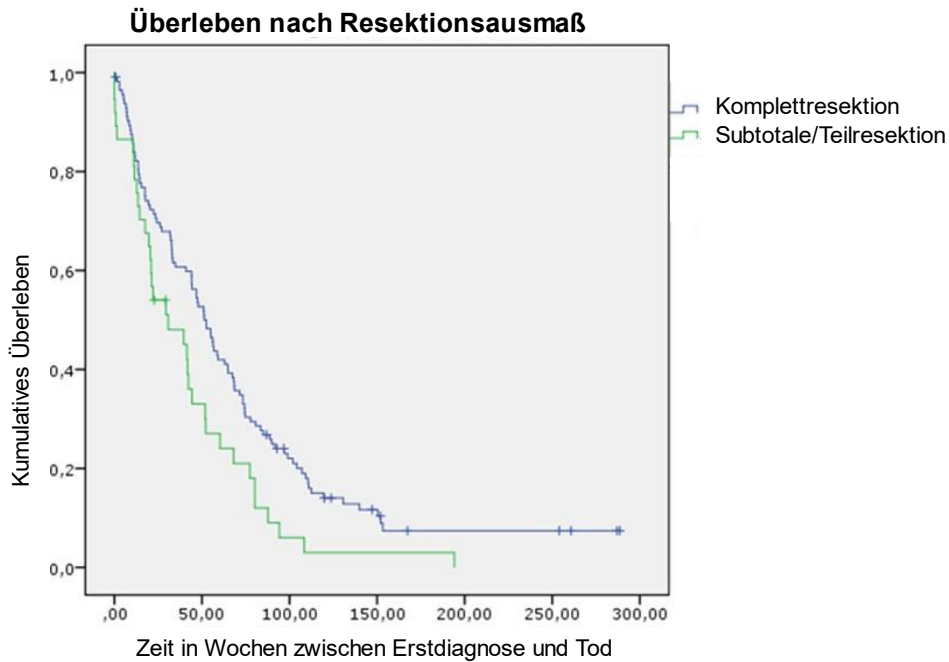


Abbildung 26: Überleben nach Resektionsausmaß anhand des OP-Berichtes in Wochen

Die Überlebenszeit der Patienten mit negativer oder positiver MGMT-Promotor-Methylierung zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,662$). Die mediane Überlebenszeit bei positiver MGMT-Promotor-Methylierung betrug 21,1 Wochen (KI 0,0; 42,8), bei fehlender MGMT-Promotor-Methylierung betrug sie 36,0 Wochen (KI 24,7; 47,3). Die Gesamtzahl betrug in der untersuchten Gruppe 73 (negativ 32, positiv 41). Zudem wurde die Untersuchung üblicherweise bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren bei der zuständigen Pathologie in Auftrag gegeben, sodass der Anteil der über 65-jährigen Patienten mit 57 Fällen im Vergleich zu den 16 untersuchten Proben von jüngeren Patienten verhältnismäßig hoch ausfällt.

Die Tumorumfänge wurden unterteilt in die nahezu gleich großen Gruppen $> 50 \text{ cm}^3$ ($n = 96$) und $< 50 \text{ cm}^3$ ($n = 98$). Bei den kleineren Tumoren betrug die mediane Überlebenszeit 40,9 Wochen (KI 29,0; 52,7), für die größeren Tumoren ließ sich eine mediane Überlebenszeit von 33,0 Wochen (KI 21,2; 44,8) errechnen. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen erreichte keine Signifikanz ($p = 0,723$).

Für Patienten, die im Verbund des KNO betreut wurden, betrug die mediane Überlebenszeit 46,9 Wochen (KI 31,0; 62,7). Für Patienten, die außerhalb dieses Verbundes behandelt wurden, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 31,3 Wochen (KI 19,5; 43,1). Der Log-Rank-Test ergab mit einem p-Wert von 0,013 einen signifikanten Unterschied.

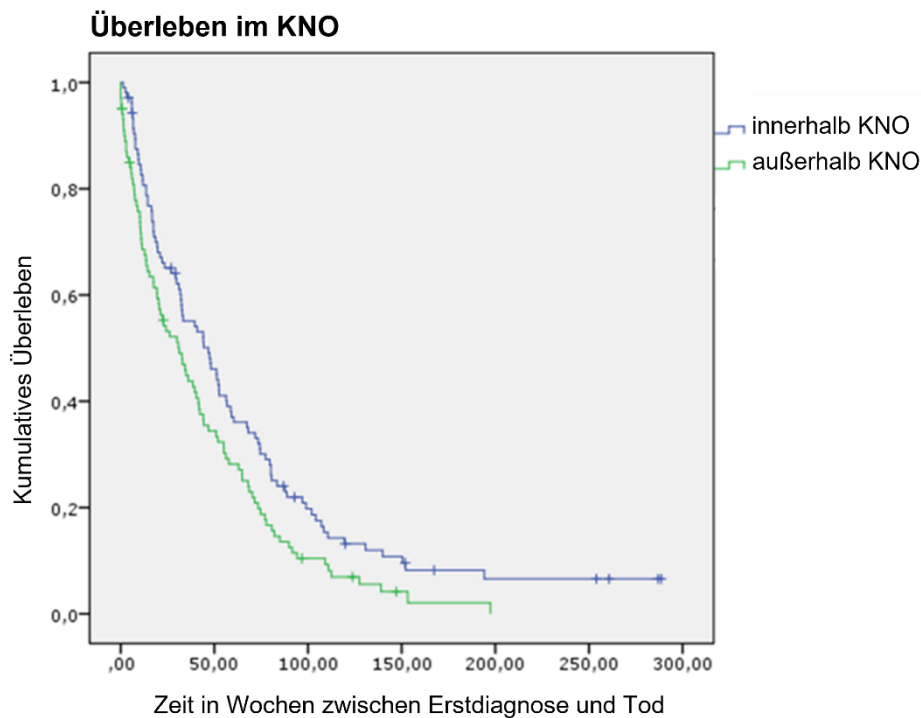


Abbildung 27: Überleben im KNO in Wochen

Auch der neurologische Zustand bzw. das Maß an funktioneller Beeinträchtigung wirkte sich auf die Überlebenszeit aus. Es erfolgte eine Unterteilung in drei Gruppen: keine bis leichte Beeinträchtigung ($n = 119$), mittelschwere Beeinträchtigung ($n = 43$) und höhergradige bis schwere Beeinträchtigung ($n = 39$). Dieser Einteilung wurde die modifizierte Rankin-Skala (mRS) zugrunde gelegt, ein in der Schlaganfallforschung gebräuchlicher Score, der das Ausmaß an neurologischer Beeinträchtigung und die daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag nach einem Schlaganfall beschreibt (61). Die erste Gruppe basiert auf den mRS-Gruppen 0–2 und beschreibt in dieser Darstellung gar nicht bis leicht beeinträchtigte Patienten. Die zweite Gruppe beinhaltet mittelschwer beeinträchtigte Patienten, die auf der mRS mit 3 bewertet wurden.

Die dritte Gruppe fasst schwer beeinträchtigte Patienten zusammen, entsprechend den mRS-Gruppen 4 und 5. Das mediane Überleben betrug für die erste Gruppe 56,7 Wochen (KI 46,4; 67,1), für die zweite Gruppe 26,1 Wochen (KI 11,9; 40,4) und für die dritte Gruppe 11,4 Wochen (KI 8,7; 14,1). Die Unterschiede waren mit einem p-Wert von $< 0,001$ signifikant.

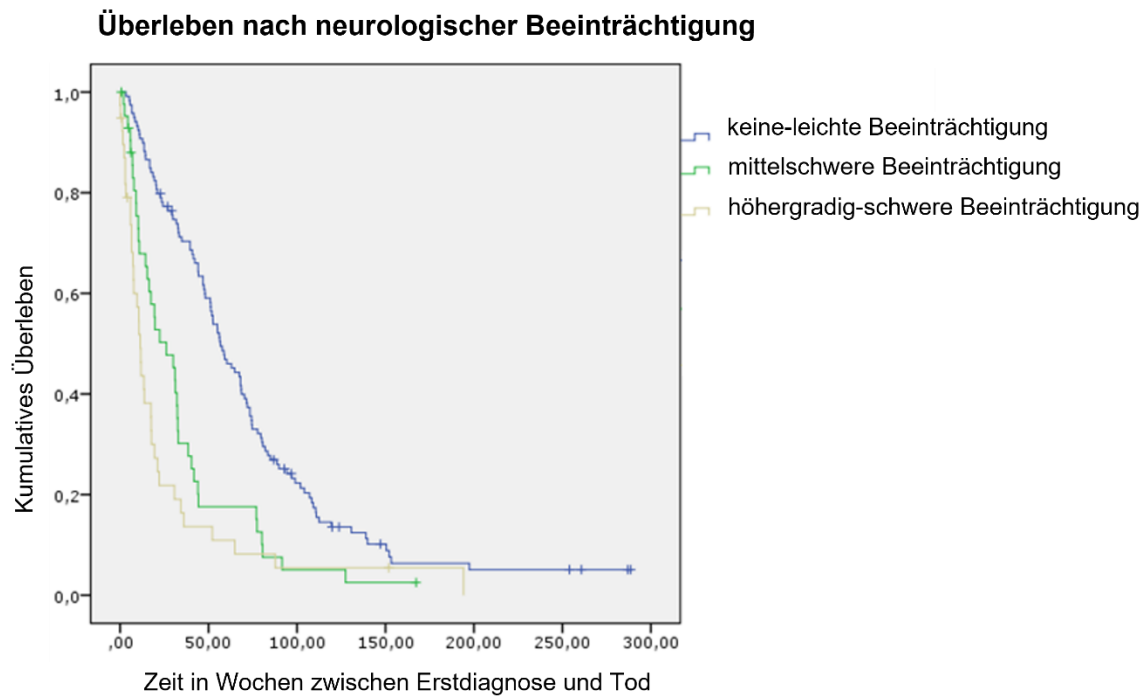


Abbildung 28 Überleben in Abhängigkeit von der neurologischen Beeinträchtigung in Wochen

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit mit Daten aus einer einzigen Klinik, was im Gegensatz zu Multicenter-Studien die untersuchbare Patientenzahl reduziert. Zudem ist die Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven Studien limitiert. Zwar erfolgte die Datenerhebung durch umfassendes und sorgfältiges Aktenstudium durch eine Person, sodass von einer Kontinuität der Bewertung aller Parameter ausgegangen werden kann. Dennoch sind die retrospektiv betrachteten Befunde und Untersuchungen von verschiedenen Mitarbeitern erstellt und unterschiedlich gründlich dokumentiert worden. Viele Krankheitsverläufe konnten nicht so lückenlos und detailliert rekonstruiert werden, wie dies in einem prospektiven Studiendesign angestrebt worden wäre. Es gab keine strukturierten Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen. Die Untersuchungsintervalle variierten deutlich, ebenso die Untersucher und somit deren Untersuchungsbefunde. Die klinikinternen Standards haben sich über den zeitlichen Verlauf leicht gewandelt, was zum Beispiel die recht hohe Anzahl an fehlenden MRT-Untersuchungen postoperativ aufzeigt und folglich zu einer reduzierten Aussagekraft der Daten führt. Zudem existiert keine direkte Vergleichsgruppe. Dafür wurden Daten anderer Studien aus der Literatur herangezogen, die sich jedoch in Design und Fragestellung von der vorliegenden Untersuchung meist unterschieden.

Die Daten der vorliegenden Studie sind dennoch repräsentativ, da es sich um eine insgesamt relativ hohe Patientenzahl handelt, bei denen eine große Vielfalt an Daten erhoben werden konnte. Sie bilden trotz einer gewissen Inhomogenität die Behandlungsverläufe reell ab, so dass die dieser Arbeit zugrundeliegende Fragestellung beantwortet werden kann.

5.2 Patientenkollektiv

Ziel dieser Arbeit war es, die umfassende Betreuung onkologischer Patienten in der Neurochirurgie des Gemeinschaftsklinikums Mittelrhein zu analysieren und mit bekannten Studienergebnissen zu vergleichen. Das untersuchte Patientenkollektiv ist dabei mit denjenigen anderer Studien gut vergleichbar. Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich lag in der vorliegenden Studie bei 1,4:1, das mediane Lebensalter bei Erstdiagnose betrug 67 Jahre. Am häufigsten tritt das Glioblastom zwischen dem 55.–60. Lebensjahr auf (62). Stark et al. fanden in einer 2005 am Universitätsklinikum Kiel durchgeführten retrospektiven Untersuchung mit 267 Patienten, die zwischen 1990 und 2001 die histologisch gesicherte Diagnose eines Glioblastoms erhielten, ein Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich von 1,2:1 (61). In der epidemiologischen Übersichtsarbeit von Thakkar et al. aus dem Jahr 2014 wird ein Geschlechterverhältnis von 1,33:1 und ein medianes Erkrankungsalter von 64 Jahren angegeben (63). Die Autoren untersuchten den Zeitraum 2006–2010 und bezogen sich auf Daten aus den USA. Neben dem Alter ist die allgemeine körperliche Verfassung als prognostischer Faktor bekannt (64). Die Patienten der vorliegenden Studie wurden zu 76,1 % den ECOG-Gruppen 0 und 1 zugeordnet, was mit anderen Studien vergleichbar ist (29, 65).

5.3 Tumolvolumen

Kritisch muss auf die Erhebung der präoperativen Tumorgröße in cm^3 eingegangen werden. Diese erfolgte nachträglich und nur im Rahmen der Studie. Ziel war es, die Größenangabe der Tumoren zu objektivieren. Im klinischen Alltag wurde das Tumolvolumen nur selten in Zahlen gefasst. Häufig erfolgte die Berechnung daher durch eigene Messungen der Bildgebung. Die Daten sind daher nicht in allen Fällen vorhanden, wie dies in prospektiven radiologischen Studien zu erwarten wäre, und können daher auch nicht mit diesen gleichgesetzt werden. Sie sind näherungsweise zu verstehen, was jedoch für die Aussage innerhalb dieser Studie als ausreichend angesehen wurde.

Das präoperative Tumolvolumen als prädiktiver Faktor wurde bisher wenig in Studien untersucht. Vereinzelt erfolgte eine grobe Größeneinteilung in einen Durchmesser von mehr oder weniger als 5 cm (37). Eine retrospektive Studie von Chaichana et al. gibt bei 259 untersuchten Fällen ein präoperatives Tumolvolumen im Median von 32,2 cm³ an (66). In einer anderen Studie von Ramakrishna et al. wurde ein medianes Volumen von 42,6 cm³ angegeben (67). Für die eigenen Patienten wurde das Tumolvolumen in den Kontrastmittelsequenzen näherungsweise bestimmt und ein Median von 48,8 cm³ errechnet. Bei der Untersuchung des Einflusses des Tumolvolumens auf die Überlebenszeit stellte sich heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen größeren (> 50 cm³) und kleineren (<50 cm³) Tumorumfängen gab. Ramakrishna et al. konnten in einer detaillierten Analyse verschiedener MRT-Wichtungen zeigen, dass die Tumorgöße einen negativen Einfluss auf das Überleben hatte, wenn ein invasives Wachstum über den Balken hinaus vorlag. Zudem konnten sie in einer Subgruppenanalyse für ausschließlich vollständig resezierte Tumoren eine Korrelation zwischen Tumorgöße und Überleben herstellen (67). Eine spanische Pilotstudie mit 44 Patienten, die die Standardtherapie (Resektion und anschließende Radio-Chemotherapie nach EORTC-Protokoll) erhielten, konnte ebenfalls keinen Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben, bezogen auf den Kontrastmittel anreichernden Tumor, nachweisen. Sie bestätigten jedoch einen negativen Einfluss auf das Überleben bei Infiltration des Corpus callosum in der FLAIR-T2 sowie einem Tumolvolumen >60cm³ in der FLAIR-T2 (68).

5.4 Operative Therapie

Von den untersuchten 207 Fällen wurden 156 durch eine mikrochirurgische Tumorresektion behandelt, 51 Patienten erhielten nur eine Biopsie zur Sicherung der Histologie. Bei den 156 resezierten Patienten wurde in 51 Fällen 5-ALA verwendet (32,7 %). In der eigenen Studie wurde vom Operateur eine komplette Resektion in 84 % der unter 5-ALA operierten Patienten beschrieben, insgesamt wurde dies bei 72,4 % der operierten Fälle angegeben. Eine postoperative MRT-Kontrolle lag in 68 Fällen vor, wovon 40 Untersuchungen eine

Komplettresektion nachweisen, 28 Fälle eine subtotale Resektion oder Teilresektion. Die Überlebenszeitanalyse dieser Subgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede, auch auf deskriptiver Ebene stellte sich nur ein Unterschied der medianen Überlebenszeit von 4,3 Wochen heraus. Dies entspricht nicht den bekannten publizierten Daten, die eine verbesserte Überlebenszeit nach Komplettresektion zeigen konnten. Eine Ursache hierfür dürfte in der kleinen Fallzahl der auswertbaren MRT-Bilder liegen.

Die Einschätzung des Ausmaßes der Tumorresektion durch den Operateur ist dabei kritisch zu sehen. Eine aktuelle retrospektive Untersuchung von Sezer et al. bewertet die Verlässlichkeit der Einschätzung des Operateurs bezüglich des Resektionsausmaßes als statistisch moderat. Es wurden 62 Patienten untersucht und eine Übereinstimmung von 77 % zwischen der Einschätzung des Operateurs und der postoperativen Bildgebung hinsichtlich eines Resttumors festgestellt (69). Die Notwendigkeit postoperativer Bildgebung steht außer Frage, was auch die eigenen Daten belegen. Selbstkritisch muss erkannt werden, dass in 22 der 68 durchgeführten postoperativen MRT-Untersuchungen eine Abweichung zum Operationsbericht festgestellt wurde, wovon in 19 Fällen eine Überschätzung des Resektionsausmaßes vorlag.

Das Ausmaß der Resektion und dessen prognostische Bedeutung wurde vielfach untersucht. Uneinheitlich sind die Definitionen für eine komplette Resektion, subtotale Resektion und Teilresektion, einige Arbeiten legen keine Definition für die jeweilige Einteilung zu Grunde. Eine häufig übernommene Definition ist die von Stummer et al., bei der eine Komplettresektion mit fehlender Kontrastmittelaufnahme im frühen postoperativen MRT innerhalb von 72 Stunden gleichgesetzt und von inkompletter Resektion bei Kontrastmittelanreicherung von mehr als einem Voxel im MRT ausgegangen wird (70).

Andere Autoren definieren eine Komplettresektion ab einer Tumorentfernung von mehr als 95 % (71). Von Chaichana et al. wird ein signifikanter Überlebensvorteil bereits bei einer Resektion ab 70 % beschrieben (66). Laut Oppenlander et al. liegt dieser bei mindestens 80 % vor (72), für Lacroix et al. besteht erst bei einem Resektionsausmaß von 98 % ein Überlebensvorteil (31). Für die eigene

Auswertung wurde ein Resektionsausmaß von > 98 % als Komplettresektion festgelegt, 98–95 % als subtotale Resektion und ≤ 95 % als Teilresektion.

Unter der Annahme, dass eine möglichst radikale Resektion einen Überlebensvorteil darstellt, wurde auch ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen über den kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil hinaus in Bereiche, die in der FLAIR-Sequenz Veränderungen aufwiesen, vorgenommen, was mit einer verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert war (73). Nicht allen Studien lagen MRT-Untersuchungen zugrunde, ältere Studien bezogen sich auf auch CTs (65), oder es gab diesbezüglich keine Hinweise (74).

In der eigenen Studie wurde unterschieden zwischen intraoperativer Einschätzung des Operateurs, der das Ausmaß der Tumorresektion in seinem Operationsbericht vermerkte, und einer postoperativen MRT-Kontrolle. Von 156 resezierten Patienten wurde bei 113 Patienten (72,4 %) im Operationsbericht eine vollständige Tumorresektion vermerkt. Wenn unter der Verwendung von 5-ALA operiert wurde, lag dieser Anteil bei 84,3 %. In den postoperativ durchgeführten MRT-Untersuchungen bestätigte sich jedoch nur in 58,8 % eine vollständige Resektion, in 25,0 % der Fälle fand sich eine subtotale Resektion. Insgesamt wurden 51 Patienten mit 5-ALA operiert, wovon 36 Patienten eine postoperative MRT-Kontrolle erhielten. Diese bestätigt nur noch für 50 % der Patienten eine Komplettresektion und für 33,3 % eine subtotale Resektion, 6 Patienten wurden teilreseziert. Eine Überschätzung des Resektionsausmaßes durch den Operateur wurde unter 5-ALA häufiger beobachtet als unter weißem Licht (47 % vs. 28 %).

Die vorliegenden Daten sind aufgrund der geringen Anzahl der auswertbaren Patienten nur limitiert mit anderen Studien vergleichbar. Die randomisierte 5-ALA-Studie von Stummer et al. ergab eine Rate an Komplettresektionen von 65 % unter Verwendung von 5-ALA und von 36 % unter weißem Licht (75). Die retrospektive Studie von Slotty et al. gab 48,5 % Komplettresektionen unter 5-ALA und 27,2 % unter weißem Licht an (76), die Studie von Díez Valle 67% bzw. 45 % (77). In einer Metaanalyse kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass unter Verwendung von 5-ALA Fluoreszenz in 75,4 % eine komplette Resektion des Tumors erreicht werden kann (78).

Eine Überlebenszeitanalyse wurde mit den Daten aus den Operationsberichten durchgeführt, da diese mit einer Anzahl von 150 Fällen für die Studie repräsentativer war. Die damit einhergehende eingeschränkte wissenschaftliche Belastbarkeit wurde oben bereits kritisch diskutiert. Für die Patienten mit kompletter Resektion betrug die mediane Überlebenszeit 51,3 Wochen, für die Patienten mit subtotaler Resektion und Teilresektion lag diese bei 30,7 Wochen. Diese Zahlen erreichen nahezu die Werte von Lacroix et al. von 2001 mit im Median 56,4 Wochen bei mehr als 98 % Tumorresektion und 38,2 Wochen bei geringerem Resektionsausmaß (31). Längere Überlebenszeiten für Komplettresektionen wies die Studie von Kreth et al. von 2013 auf. Hier betrug das mediane Überleben bei Komplettresektion 74,3 Wochen versus 50,8 Wochen bei inkompletter Resektion (79).

Trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit können die eigenen Daten ebenfalls einen signifikanten Unterschied aufzeigen und den Überlebensvorteil der Komplettresektion bestätigen.

5.5 MGMT-Status

Zwischen den MGMT-positiven und MGMT-negativen Patienten bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse. Dies widerspricht der Aussage, dass der MGMT-Status als allgemein anerkannter und besonders aussagekräftiger prädiktiver Wert für das Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie gilt (79). Patienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung profitieren stärker von einer Radiochemotherapie mit Temozolomid. So konnten Hegi et al. zeigen, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem positiven MGMT-Status mit 21,7 Monaten signifikant länger war als die von Patienten mit negativem MGMT-Status, die unter gleicher Therapie ein medianes Überleben von 12,6 Monaten aufwiesen (17).

Die Ursache für dieses abweichende Ergebnis in der vorliegenden Studie liegt in der nicht repräsentativen Subgruppe der Patienten. In Koblenz wurde der MGMT-Status während des Studienzeitraums nicht regelhaft bei allen Patienten untersucht, sondern leitlinienkonform nur bei Patienten ab 65 Jahren, für die

diese Bestimmung therapiestratifizierend war. Als Grundlage galten die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie herausgegebenen und von Prof. Michael Weller 2008, 2012 und 2014 federführend erarbeiteten S2K-Leitlinien (80), die während des Studienzeitraums Gültigkeit besaßen. Aktualisiert wurde die Leitlinie im Februar 2021 (49). In den älteren Versionen der Leitlinie wurde von der Verwendung des MGMT-Status zur Therapieentscheidung außerhalb klinischer Studien noch abgeraten, auch wenn dessen prognostische Wertigkeit hervorgehoben wurde.

Somit erhielten Patienten unter 65 Jahren bei akzeptablem ECOG-Status fast immer die Therapieempfehlung zur konkomitanten Radiochemotherapie mit Temozolomid. Bei älteren Patienten ab 65 Jahren wurde diese Empfehlung von der Leitlinie nicht mit gleicher Sicherheit ausgesprochen und wurde an den MGMT-Status gebunden. Ältere Patienten mit positivem MGMT-Status erhielten bevorzugt eine Chemotherapie mit Bezug auf die NOA-08 Studie, in der nachgewiesen, dass eine alleinige Chemotherapie mit Temozolomid einer alleinigen Strahlentherapie nicht unterlegen ist. Insbesondere für MGMT-positive Patienten kann sie einen signifikanten Überlebensvorteil bedeuten (39).

Für ältere Patienten mit negativem MGMT-Status hat sich eine hypofraktionierte Bestrahlung gleichwertig effektiv gegenüber einer Standardbestrahlung herausgestellt, jedoch mit weniger zytotoxischen Nebenwirkungen (81). Je nach ECOG-Status stellt die hypofraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit Temozolomid auch bei älteren Patienten eine Therapieoption dar und kann selbst bei MGMT-negativen Patienten die mediane Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie von 7,9 auf 10 Monate verlängern (82).

Somit war diese Gruppe nicht mit den üblichen Studienkollektiven vergleichbar. Mutmaßlich schien der Faktor Alter den Faktor MGMT-Status hinsichtlich des Gesamtüberlebens für das eigene Patientenkollektiv zu übertreffen. Dies wird auch in zunehmenden Studien mit älteren Patienten deutlich (83). Zudem ist die prädiktive Bedeutung des MGMT-Status an eine Chemotherapie mit Temozolomid gebunden, für eine alleinige Radiotherapie stellt er keinen Überlebensvorteil dar (84).

5.6 KPS/ECOG und neurologischer Status

Zur Bewertung der körperlichen prä- und postoperativen Beeinträchtigung wurde der KPS/ECOG angewandt. Die Auswertung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestätigte einen hochsignifikanten Einfluss dieses Parameters auf die Überlebenszeit. Mit einem ECOG von 0–1 betrug die mediane Überlebenszeit der eigenen Patienten 52,6 Wochen. Es wurde somit die bekannte Korrelation zwischen initialem KPS/ECOG und Outcome bestätigt (85).

Postoperativ wurde das funktionelle Outcome durch die drei großen Gruppen Krampfanfälle, fokalneurologisches Defizit und kognitives Defizit abgebildet und subsummiert. Unter fokalneurologischen Defiziten wurden alle bestehenden Symptome auch in geringer Ausprägung zusammengefasst, die eine Parese, Sprachstörung, Sensibilitätsstörung, Gangstörung oder visuelle Störung beschrieben. Die Zuteilung zu dem als kognitives Defizit bezeichneten Merkmal erfolgte ebenfalls postoperativ und rein qualitativ. Die Bewertung stützte sich auf Beschreibungen, die eine Konzentrationsstörung, Aufmerksamkeitsstörung bis hin zur Vigilanzstörung, Wesensänderung, Vergesslichkeit, Verwirrung oder Apraxie bei den Patienten erkennen ließen. Diese Einteilung ist subjektiv, da erstens eine neurologische Untersuchung abhängig vom Untersucher ist und zweitens die retrospektive Zuordnung wieder subjektiv und zudem nicht quantitativ erfolgte. Selbstkritisch muss angemerkt werden, dass der präoperative Zustand nicht der gleichen Einteilung in Krampfanfälle, fokalneurologische und kognitive Defizite erfolgte, sondern vor allem die einzelnen Symptome erfasst wurden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit im Verlauf ein.

Die Anzahl an Patienten, die initial mit einem Krampfanfall auffielen, liegt in der eigenen Studie bei 25,1 %. Früh-postoperativ litten 7,1 % der Patienten an Krampfanfällen, bei 7,7 % blieb die Symptomatik permanent. Dies deckt sich mit Zahlen aus einer aktuellen retrospektiven Studie mit 867 Patienten, von denen 27,1 % präoperativ durch Krampfanfälle auffielen und 7,7 % in der frühen postoperativen Phase (86). Im Vergleich zu fokalneurologischen oder kognitiven Defiziten bietet das Symptom der Krampfanfälle hinsichtlich der Definition einen deutlich geringeren Spielraum und macht es so in Studien leichter zuordenbar.

Ein fokalneurologisches Defizit findet sich in der eigenen Studie präoperativ bei 74,9% der Patienten, postoperativ noch bei 44 %. Bei weiteren 21,7 % bestand ein solches Defizit transient (< 30 Tage). Dies legt eine Verbesserung des neurologischen Zustandes durch oder während der Behandlung nahe. Spontan erscheint diese Zahl hoch, allerdings gestaltet sich ein Vergleich mit Studien als schwierig, da der direkte Unterschied zwischen präoperativ und postoperativ bestehenden neurologischen Defiziten aktuell kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist, sondern meist deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Eine retrospektive Studie nennt 6 % neuauftretene motorische und 5 % neuauftretene sprachliche Defizite, die als operationsassoziiert bewertet wurden, und weist für diese Patienten ein reduziertes Gesamtüberleben nach (87). Armstrong et al. merken in ihrer Übersichtsarbeit an, dass klinische Studien vor allem auf messbare Größen wie das Resektionsausmaß und die Überlebenszeit abzielen und das klinische oder funktionelle Outcome der Patienten nicht genügend berücksichtigen, was jedoch für die Patienten selbst im Hinblick auf ihre Lebensqualität bei reduzierter Lebenserwartung bedeutend ist (88). Die Vergleichbarkeit und Anwendbarkeit in klinischen Studien ist bisher schwierig, da eine Vielzahl an neurologischen und klinischen Testinstrumenten existieren, sich jedoch noch kein Score durchgesetzt hat, der für Hirntumorpatienten adäquat, klinisch praktikabel und zeitökonomisch umsetzbar ist. Als Reaktion wurde die Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Skala entwickelt, die 9 neurologische Bereiche, unter anderem Sprache, Kraft und Verhalten, abdeckt und durch direkte Beobachtung in der klinischen Routine auch von Nichtneurologen anwendbar sein soll (89). Eine retrospektive Studie von Kasper et al. spricht der NANO Skala eine prognostische Aussagekraft zu (90).

Der alte Konflikt zwischen möglichst radikaler Tumorresektion und minimalem neurologischen Schaden ist noch ungelöst und bedarf zukünftig auch neuer Betrachtungsweisen (91, 92).

5.7 Überlebenszeitanalyse

Als eine der bedeutendsten Studien wird auch heutzutage die 2005 von Stupp et al. publizierte EORTC-Studie 26981/22981 NCIC CE3.0 betrachtet, auf der die heutige Standardtherapie, konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid und adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid, basiert (59). Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive internationale Multicenter-Studie, die zwischen August 2000 und März 2002 eine Anzahl von 573 Patienten einschloss. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das mediane Überleben der Patienten, die mit einer konkomitanten Radiochemotherapie und einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, auf 14,6 Monate verlängert werden konnte, während die Patienten, die nach der Operation eine alleinige Strahlentherapie erhielten, nur ein medianes Überleben von 12,1 Monaten aufwiesen. Seitdem hat sich diese als ‚Stupp-Schema‘ bezeichnete Therapie fest etabliert und gilt als Referenztherapie für etliche weitere Untersuchungen.

Das eigene Patientenkollektiv wies ein medianes Überleben von 68,4 Wochen (16 Monate) auf, wenn eine Tumorresektion mit anschließender konkomitanter Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie durchgeführt wurde. Für die Patienten, die dieses Therapieschema nicht erhielten, betrug das mediane Überleben nur 16,7 Wochen. Für das gesamte Kollektiv lag das mediane Überleben bei 36 Wochen.

Als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Patientenalter eindeutig identifiziert worden (64). Mit 67 Jahren ist das mediane Patientenalter in der eigenen Studie verglichen mit anderen Studien relativ hoch (93). Zur Untersuchung des Faktors Alter auf das Gesamtüberleben erfolgte eine Aufteilung in unter und über 65-jährige Patienten, die einen deutlich günstigeren Verlauf für jüngere Patienten zeigte, die eine mediane Überlebenszeit von 68 Wochen aufwiesen, gegenüber einer medianen Überlebenszeit von 20,6 Wochen für die ältere Gruppe. Dies entspricht publizierten Daten für ältere Patienten älter als 65 Jahre, die von einer medianen Überlebenszeit von 4–5 Monaten ausgehen (83).

5.8 Rezidive

So standardisiert die Primärtherapie des Glioblastoms mittlerweile ist, so wenig einheitlich ist sie im Rezidivfall. Eine erneute Operation sollte nach Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Deren lebensverlängernder Effekt ist jedoch besonders stark von den Faktoren Alter und KPS/ECOG abhängig (94). Außerdem sollte kritisch evaluiert werden, ob bei einem erneuten Eingriff eine Kompletresektion möglich erscheint. Wie die DIRECTOR-Studie zeigte, kann in diesem Fall eine erneute Operation einen Überlebensvorteil darstellen. Ist die Resektion jedoch inkomplett, so ist die mediane Überlebenszeit schlechter verglichen mit nicht erneut operierten Patienten mit einem Rezidiv (45).

Zu einer ähnlichen Empfehlung kommen Ringel et al. aufgrund der Ergebnisse einer retrospektiven Multicenter-Studie, in der 503 Patienten mit Rezidiv und erneuter Resektion untersucht wurden (95). Hier stellte sich eine komplette Re-Resektion als Vorteil heraus, jedoch wurde eine andere Definition für das Resektionsausmaß zu Grunde gelegt, nämlich > 90 % Tumorresektion wurde als Kompletresektion gewertet, 90–50 % als inkomplette Resektion und < 50 % als Teilresektion. Eine Kompletresektion wurde besonders dann als bedeutsamer Faktor auf die Überlebenszeit gewertet, wenn auch eine adjuvante Therapie angeschlossen wurde. Darüber hinaus kommt die Studie auch zu dem Ergebnis, dass eine Kompletresektion im ersten Rezidiv eine inkomplette Resektion in der Primärbehandlung kompensieren kann.

Von 95 Patienten, die in der eigenen Studie mit einem ersten Rezidiv auffielen, entschieden sich 57 Patienten für eine weitere tumorgerichtete Therapie, 38 Patienten erhielten Best Supportive Care. Es unterzogen sich 44 Patienten einer erneuten Operation, wobei das Resektionsausmaß im Rezidiv nicht erfasst wurde. Mit 59 % war der Anteil an permanenten fokalneurologischen Defiziten nach der zweiten Operation erwartungsgemäß hoch, allerdings wurde der präoperative neurologische Zustand nicht explizit erfasst, sodass keine Aussage über eine eventuelle Verschlechterung oder Verbesserung möglich ist.

Eine erneute Bestrahlung erhielten 18 Patienten, ein weiterer Patient erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie. Verschiedene Varianten und Techniken einer erneuten Bestrahlung sind etabliert und zeigen einen positiven Effekt, jedoch ist

die Datenlage und damit die Evidenz einer Empfehlung eher gering, da es bisher keine prospektiven randomisierten Studien gibt (47).

Eine Chemotherapie mit Temozolomid oder Nitroseharnstoffen ist eine verbreitete und häufig untersuchte Option im Rezidiv. Verschiedene Therapieschemata, insbesondere für Temozolomid, wurden diskutiert, jedoch gibt es nach wie vor keine einheitliche Empfehlung (96). In der eigenen Studie wurde bei 24 Patienten mit erstem Rezidiv eine Chemotherapie durchgeführt, am häufigsten mit Temozolomid oder Lomustin.

Ein zweites Rezidiv wurde in 18 Fällen und in 2 Fällen auch ein drittes Rezidiv erfasst. Daten oder Studien, die eine Empfehlung für solche Fälle aussprechen, fanden sich nicht. In der Studie von Ringel et al. wurden ebenfalls Patienten aufgeführt, die an einem zweiten, dritten und sogar vierten Rezidiv operiert wurden. Die Autoren leiteten daraus jedoch keine konkreten Therapieempfehlungen ab (95). Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto individueller wird jede Therapie mit besonderem Blick auf persönliche Umstände, Patientenwunsch und Lebensqualität.

5.9 Qualitätsüberprüfung

Einer der bedeutsamsten Aspekte dieser Arbeit war es, die Qualität der klinischen Arbeit im KNO zu überprüfen und die Ergebnisse mit veröffentlichten Studienergebnissen und epidemiologischen Daten zu vergleichen. Wie eingangs ausgeführt, handelt es sich bei dem Kompetenzzentrum Neuroonkologie (KNO) in Koblenz um einen Verbund verschiedener Einrichtungen und Standorte innerhalb der Stadt, die die umfassende Therapie neuroonkologischer Patienten gewährleisten. Etwa die Hälfte der erfassten Patienten (n = 105) wurde innerhalb dieses Verbundes betreut, was zur Folge hatte, dass die operative Betreuung in der Neurochirurgie im Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein erfolgte und im weiteren Verlauf mindestens eines der KNO-Mitglieder maßgeblich in die Therapie eingebunden war. Auch im Falle einer Entscheidung für Best Supportive Care wurde dies im Rahmen der wöchentlichen Tumorkonferenz zwischen den Kooperationspartnern festgelegt.

Die andere Hälfte der Patienten (n = 101) wurde außerhalb des Verbundes KNO betreut, was ebenfalls bedeutete, dass die operative Behandlung und weitere ambulante Kontrollen in der Klinik für Neurochirurgie stattfanden. Die weitere Therapie wurde jedoch von Strahlentherapeuten und/oder Onkologen außerhalb des Verbundes sowie gegebenenfalls von palliativ tätigen Hausärzten übernommen. Von den biopsierten Patienten (n = 51) wurden 26 innerhalb und 25 außerhalb des KNO weiter betreut. Dies ist bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientengruppen bedeutsam, da nur biopsierte Patienten häufig einen schlechteren KPS/ECOG-Status aufwiesen, älter waren und die mediane Überlebenszeit deutlich niedriger war im Vergleich zu den Patienten, die eine Tumorsektion erhielten und verhältnismäßig häufiger im Verlauf auch eine Bestrahlung und/oder Chemotherapie.

Die Zuweisung zu den weiterbehandelnden Kollegen konnte auf Patientenwunsch hin erfolgen, häufiger jedoch entstand sie in Abhängigkeit des Wohnortes des jeweiligen Patienten und der Übernahme der Transportkosten durch die Krankenkasse.

Die Überlebensanalyse zeigte einen signifikanten Vorteil für die im KNO betreuten Patienten auf, die mediane Überlebenszeit lag bei 47 Wochen gegenüber 31 Wochen für Patienten außerhalb des KNO. Dies könnte als Hinweis dafür interpretiert werden, dass die anspruchsvolle Therapie von Glioblastompatienten multimodal und in enger interdisziplinärer Kooperation an erfahrenen Zentren erfolgen sollte (97).

Bisher gibt es noch keine Untersuchung, die die Überlegenheit der Behandlung von Glioblastomen an einem zertifizierten neuroonkologischen Zentrum gegenüber der Behandlung in einer nicht zertifizierten Neuroonkologie nachwies. Für die Behandlung von Brustkrebs wurde 2018 eine Studie von Kreienberg et al. veröffentlicht, die 17 deutsche zertifizierte Brustkrebszentren vor und nach Zertifizierung abbildete. Es wurde eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch den Zertifizierungsprozess festgestellt (98). Einen Nachweis der positiven Wirksamkeit der Zertifizierung als Darmkrebszentrum lieferte die Dresdner Studie von Trautmann et al. aus dem Jahr 2018, in der die Versorgung von

Darmkrebspatienten zwischen 2005 und 2015 in zertifizierten und nicht zertifizierten Krankenhäusern in Sachsen untersucht wurde (99).

Die weitere Datenlage zur Effektivität von Zertifizierungen war bisher gering, wenn man bedenkt, dass sich seit 2003 über 1400 Zentren freiwillig allein durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifizieren ließen (100). Diese Evidenzlücke führte zur Initiierung eines neuen Forschungsprojektes „WiZen – Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“, das unter der Leitung von Professor Jochen Schmitt vom Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung der TU Dresden steht und vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert wurde (101). Untersucht wurden dabei Brustkrebs, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Pankreaskrebs, Dickdarmkrebs sowie neuroonkologische und gynäkologische Tumoren und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Die Studie lief bis 2021, die Ergebnisse wurden im Oktober 2022 veröffentlicht und zeigten einen Überlebensvorteil für Patienten unter anderem mit neuroonkologischen Tumoren, die in DKG-zertifizierten Zentren behandelt wurden, im Vergleich zur Behandlung in Zentren ohne DKG-Zertifizierung. Für neuroonkologische Patienten konnte in der Studie, die den Zeitraum von 2009–2017 betrachtete, allerdings keine 5-Jahres-Überlebenszeit berechnet werden. Der Grund liegt vor allem darin, dass der Zertifizierungsprozess neuroonkologischer Zentren später einsetzte, so waren bis 2013 erst 7 Zentren nach DKG zertifiziert. Somit liefern die Ergebnisse des „WiZen“-Projektes eine erste wissenschaftliche Bestätigung der kosten-, zeit- und personalintensiven Zertifizierungen, wenngleich die Autoren der Studie „eine kausale Interpretation der Ergebnisse“ aufgrund der Komplexität einer Zertifizierung einschränken (101).

In der eigenen Studie wurde ergänzend das Überleben in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose betrachtet, um zu überprüfen, ob sich während des untersuchten Zeitraums die Therapie relevant verändert hatte. In den frühen Jahren wurde eine Tumorkonferenz nur vereinzelt durchgeführt, ab 2011 dann bereits regelmäßig. Auch Untersuchungen wie der MGMT-Status und das postoperative MRT wurden erst während des Untersuchungszeitraums fest etabliert. Hierzu erfolgte eine pragmatische Unterteilung in die Gruppen 2010–2012 sowie 2013–2015, die im Hinblick auf das mediane Überleben keinen

signifikanten Unterschied aufwiesen, was über den beobachteten Zeitraum als Kontinuitätsmerkmal interpretiert werden kann.

Analog zur oben erwähnten Studie von Kreienberg et al. stellt sich die Frage, ob die 2013 erfolgte Zertifizierung des KNO keinen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte. Allerdings ist die univariate Analyse zur Beantwortung dieser Frage ungeeignet und der verglichene Zeitraum dafür zu kurz. Zudem ist anzuführen, dass 2013 Strukturen und Konzepte zur Zertifizierung kamen, die auch bereits zuvor bestanden und konsequent angewendet worden waren.

5.10 Ausblick

Die eingangs erwähnte TTF-Therapie war während des Studienzeitraums noch nicht verfügbar und stellt erst seit 2018 eine Therapieoption in Koblenz dar. Es wird sich in den kommenden Jahren zeigen, welche Bedeutung sie in der Gesamtbehandlung spielen wird, denn trotz nachgewiesenen positiven Effektes auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben, erfordert sie eine hohe Compliance und Toleranz von den Patienten (102).

Die klinische Umsetzung der Ergebnisse der CeTeG-Studie könnte für MGMT-positive Patienten einen Überlebensvorteil bedeuten. Durch Ergänzung der Standardtherapie mit Temozolomid durch Lomustin unter Berücksichtigung des molekulargenetischen Profils ergibt sich eine neue, individualisierte Therapieoption (43).

Das Glioblastom ist als Erkrankung des gesamten Gehirns zu verstehen, dessen Genese noch viele offene Fragen bereitstellt. Wie schon die aktualisierte WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren verdeutlicht hat, spielt die molekulare Genetik eine immer größere Rolle, sowohl im Erkenntnisgewinn der Tumorgenese als auch in der Entwicklung zielgerichteter, individualisierter Therapieansätze. Besonders die Immuntherapie steht aktuell im Fokus der Forschung. Es werden zum Beispiel Immun-Checkpoint-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, T-Zell-Modulation und zelluläre Vakzine getestet (7, 103).

Hinsichtlich der Versorgung von Gliompatienten sind einheitliche Standards, die zum Beispiel durch Zertifizierungen erreicht werden können, unerlässlich. Auch die regelmäßige Aktualisierung der Leitlinien, die ebenfalls als Grundlage für die Anforderungen zur Zertifizierung dient und als Ziel im Nationalen Krebsplan festgeschrieben ist, sollte weiter unterstützt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und Behandlungszielen wären einheitliche Definitionen, zum Beispiel das Resektionsausmaß oder die Beschreibung von Morbiditäten betreffend, hilfreich. Klinische und neurologische Untersuchungen unterliegen immer einer gewissen Anfälligkeit für einen Untersucher-Bias. Die wiederholte Anwendung möglichst einfacher und einheitlicher Testinstrumente, wie beispielsweise die genannte NANO-Skala, könnte diesen Effekt in Studien abmildern.

6 Zusammenfassung

Das Glioblastom ist trotz intensiver Forschung und großen Kenntnisgewinns in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in der Molekularpathologie, immer noch mit einer infausten Prognose vergesellschaftet, die die Lebenserwartung erkrankter Patienten auf durchschnittlich etwa 9 Monate reduziert. Die Durchführung der als Stupp-Schema etablierten Standardtherapie nach möglichst radikaler chirurgischer Tumorentfernung kann die mediane Überlebenszeit durchschnittlich auf 14,6 Monate verlängern. Bei günstigem genetischen Expressionsmuster kann die Therapie zu einem deutlich längeren Überleben von 22 Monaten im Median führen.

Ziel dieser Arbeit war es, eine Bestandsaufnahme und Qualitätsüberprüfung der Therapie von Glioblastompatienten vorzunehmen, die in der Neurochirurgie des Gemeinschaftsklinikums Mittelrhein in Koblenz gemeinsam mit ambulanten und stationären Kooperationspartnern im Kompetenzzentrum Neuroonkologie behandelt wurden und mit publizierten Daten aus anderen neuroonkologisch tätigen Zentren kritisch zu vergleichen, um gegebenenfalls Arbeitsstrukturen zukünftig zu optimieren.

Dazu wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, in die alle Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2015 in der Neurochirurgie des Klinikums Koblenz operiert worden sind und die histologisch gesicherte Diagnose eines Glioblastoms erhalten hatten. Es wurden 207 Patienten über mindestens 2 Jahre bis zum 31.12.2017 beobachtet. Die erfassten Daten bezogen sich auf den präoperativen Zustand, diagnostische Ergebnisse, Details der operativen, radio- und chemotherapeutischen Behandlung in der Primär- und Rezidivsituation sowie deren Auswirkungen hinsichtlich des Überlebens. Bis zum Studienende waren 187 Patienten verstorben, 11 Patienten entzogen sich der weiteren Nachbeobachtung.

Das Patientenkollektiv erwies sich als repräsentativ und die nachgewiesenen medianen Überlebenszeiten waren für die wichtigsten bekannten prädiktiven Werte wie Patientenalter und ECOG-Status sowie für den Effekt der untersuchten Standardtherapien in der univariaten Analyse mit anderen Studienergebnissen vergleichbar.

Das mediane Patientenalter lag mit 67 Jahren höher als in den meisten klinischen Studien zu dieser Thematik. Patienten, die sich einer mikrochirurgischen Tumorresektion unterzogen und anschließend eine konkomitante Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie nach dem Stupp-Protokoll erhielten, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 68 Wochen auf. Die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv unabhängig von der Art der erfolgten Behandlung betrug 36 Wochen. Die mediane Überlebenszeit war mit 47 Wochen signifikant länger für Patienten, die innerhalb des Kompetenzzentrums Neuroonkologie behandelt wurden, gegenüber der medianen Überlebenszeit von 31 Wochen für Patienten, die außerhalb des KNO behandelt wurden. Dies kann als Beleg für die Überlegenheit eines spezialisierten Zentrums in der anspruchsvollen Therapie des Glioblastoms gedeutet werden und untermauert wissenschaftlich den allgemein fortschreitenden, aufwendigen Zertifizierungsprozess in Deutschland.

7 Summary

Despite intensive research and enormous increase in knowledge during the last decades, especially in the field of molecular pathology, glioblastoma remains a lethal disease, which reduces the median life expectancy dramatically by about 9 months. The now established standard therapy, known as Stupp protocol, after a preferably radical tumour surgery can increase the median overall survival to 14.6 months. With a favourable gene expression profile, the therapy can considerably increase the median overall survival to 22 months.

The objective of this research was to do an inventory and quality control of the treatments in the neurosurgical department of the Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein in Koblenz together with its cooperating partners for ambulant and hospital treatment in the Neuro-Oncology Network and to compare the results with published data from other neuro-oncological centres to optimize working structures when indicated. This quality management serves to improve patient care and safety.

We retrospectively analysed clinical data of patients that received the histological diagnosis of a glioblastoma between January 1st, 2010, and December 31st, 2015. 207 patients were observed for at least 2 years until December 31st, 2017. We collected data concerning preoperative status, diagnostic results, details of surgery, irradiation und chemotherapy in first and recurrent treatment as well as overall survival. In total, 187 patients had died and 11 patients were lost during follow-up.

The patient population proved to be representative and demonstrated median overall survival times for the most important predictive factors such as patient age and ECOG status as well as for the effect of the standard therapy comparable to other studies.

With 67 years, the median patient age was higher than in most clinical trials. The median overall survival was 36 weeks. Patients who underwent microsurgical tumour resection followed by concomitant radiochemotherapy, according to the Stupp protocol, showed a median survival of 68 weeks. The median overall survival was significantly longer for those patients who were treated within the

neuro-oncology network (47 weeks) when compared with those patients treated outside the neuro-oncology network (31 weeks). This can be interpreted as evidence of the superiority of a specialized centre for the challenging treatment of glioblastoma and gives a scientific justification of the advantage of certified centres in Germany.

8 Abkürzungen und Anglizismen

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AZ	Allgemeinzustand
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
Bias	Verzerrung einer Schätzfunktion
BSC	Best Supportive Care, bestmögliche unterstützende Behandlung
BTSC	Brain Tumor Stem Cell, Hirntumorstammzelle
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CSC	Cancer Stem Cell, Krebsstammzelle
CT	Computertomographie
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGFR	epidermal growth factor receptor
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GKM	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Gy	Gray
H3K27M	Histon 3.3 K27M
IDH	Isozitat-Dehydrogenase
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
InVO	Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI	Konfidenzintervall
KNO	Kompetenzzentrum Neuroonkologie
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
lost-to-follow-up	der Nachbeobachtung verloren gegangen
MDM2	mouse double minute 2
MGMT	O ⁶ -Methylguanin–DNA- Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
n. e.	nicht erfasst
NF1	Neurofibromatose 1-Gen
PDGFRA	platelet-derived growth factor receptor A
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	PI 3-Kinase
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Rb	Retinoblastom
RCTx	Radiochemotherapie
RTK	Rezeptor Tyrosin Kinase
RTx	Strahlentherapie
SPECT	single photon emission computed tomography
TERT	Telomerase reverse Transkriptase
TP53	Tumorprotein 53
TTF	Tumor-Treating Fields, Tumortheraiefelder
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie
Voxel	Volumenelement in einem dreidimensionalen Gitter
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung ECOG/KPS bei Aufnahme in Prozent.....	22
Abbildung 2: Häufigkeit der initialen Symptome in Prozent.	24
Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen in Prozent.	25
Abbildung 4: Verteilung des MGMT-Status abhängig vom Lebensalter (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre)	27
Abbildung 5: Vergleich des Resektionsausmaßes nach OP-Bericht und nach MRT in Prozent.....	28
Abbildung 6: Häufigkeit chirurgischer Komplikationen postoperativ	29
Abbildung 7: Kognitives Defizit postoperativ	30
Abbildung 8: Fokalneurologisches Defizit postoperativ	30
Abbildung 9: Krampfanfälle postoperativ	31
Abbildung 10: Vergleich des ECOG/KPS prä- und postoperativ.....	32
Abbildung 11: Angewandte Bestrahlungstechnik (absolute Zahlen).....	35
Abbildung 12: Temozolomid Dosisänderung im Verlauf in Prozent	36
Abbildung 13: Gründe für den Abbruch der Chemotherapie (absolute Zahlen)	37
Abbildung 14: ECOG/KPS bei Therapieende in Prozent	38
Abbildung 15: Anzahl Rezidive im Verlauf (absolute Zahlen und Prozent).....	39
Abbildung 16: Kognitives Defizit nach Rezidiv-Operation in Prozent.....	40
Abbildung 17: Fokalneurologisches Defizit nach Rezidiv-Operation in Prozent	40
Abbildung 18: Krampfanfälle nach Rezidiv-Operation in Prozent	41
Abbildung 19: Überleben des Gesamtkollektivs in Wochen	43
Abbildung 20: Überleben nach Jahr der ED in Wochen	44
Abbildung 21: Überleben nach Geschlecht in Wochen.....	45
Abbildung 22: Überleben nach Altersgruppe (in Wochen).....	46
Abbildung 23: Überleben nach Therapie in Wochen	47
Abbildung 24: Überleben nach ECOG in Wochen	48
Abbildung 25: Überleben nach Biopsie oder Resektion in Wochen.....	49
Abbildung 26: Überleben nach Resektionsausmaß anhand des OP-Berichtes in Wochen	50
Abbildung 27: Überleben im KNO in Wochen.....	51
Abbildung 28: Überleben in Abhängigkeit von der neurologischen Beeinträchtigung in Wochen.....	52

Tabelle 1: Tumorgröße in cm ³	26
Tabelle 2: Todesursachen	42
Tabelle 3 ECOG-Status	85
Tabelle 4 Karnofsky Performance Status	85
Tabelle 5 Mitglieder KNO.....	86
Tabelle 6 Kooperationspartner KNO.....	87
Tabelle 7 Modifizierte Rankin Skala	87

10 Literaturverzeichnis

1. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764-72.
2. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research.* 2004;64(19):6892-9.
3. Stoyanov GS, Petkova L, Dzhenkov DL. Hans Joachim Scherer and His Impact on the Diagnostic, Clinical, and Modern Research Aspects of Glial Tumors. *Cureus.* 2019;11(11):e6148-e.
4. Robert Koch Institut. Krebs des Zentralen Nervensystems 2016 2019, December 17 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Zentrales_Nervensystem/krebs_zentrales_nervensystem_node.html].
5. Goldbrunner R, Ruge M, Kocher M, Lucas CW, Galldiks N, Grau S. The Treatment of Gliomas in Adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(20-21):356-64.
6. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2014;50(13):2309-18.
7. Wick W, Osswald M, Wick A, Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2018;11:1756286418790452-.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. *Pathologie.* 5. Auflage ed. München: Elsevier; 2012.
9. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(1):25-41.
10. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature.* 2004;432(7015):396-401.
11. Hide T, Takezaki T, Nakamura H, Kuratsu J, Kondo T. Brain tumor stem cells as research and treatment targets. *Brain tumor pathology.* 2008;25(2):67-72.
12. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer cell.* 2010;17(1):98-110.
13. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53.
14. Belden CJ, Valdes PA, Ran C, Pastel DA, Harris BT, Fadul CE, et al. Genetics of glioblastoma: a window into its imaging and histopathologic variability. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(6):1717-40.

15. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002-7.
16. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *The Lancet Oncology.* 2013;14(9):e370-9.
17. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
18. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
19. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol.* 1993;3(3):255-68.
20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021;23(8):1231-51.
21. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.
22. M IJ-K, Snijders TJ, de Graeff A, Teunissen S, de Vos FYF. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *Journal of neuro-oncology.* 2018;140(3):485-96.
23. Berlit P, Grams A. *Bildgebende Diagnostik in Neurologie und Neurochirurgie Interdisziplinäre methodenorientierte Fallvorstellung.* 1st ed. Essen: Thieme; 2010.
24. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Rürger MA, Thomas AV, Thiel A, et al. Imaging in neurooncology. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2005;2(2):333-47.
25. Galldiks N, Lohmann P, Albert NL, Tonn JC, Langen K-J. Current status of PET imaging in neuro-oncology. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz010-vdz.
26. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol.* 2008;10(6):1025-34.
27. Coburger J, Wirtz CR, König RW. Impact of extent of resection and recurrent surgery on clinical outcome and overall survival in a consecutive series of 170 patients for glioblastoma in intraoperative high field magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgical sciences.* 2017;61(3):233-44.
28. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010;113(2):352-7.

29. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*. 2015;121(2):359-64.
30. Gately L, Collins A, Murphy M, Dowling A. Age alone is not a predictor for survival in glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2016;129(3):479-85.
31. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.
32. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2601-6.
33. Suero Molina E, Schipmann S, Stummer W. Maximizing safe resections: the roles of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MR imaging in glioma surgery-review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2019;42(2):197-208.
34. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000;93(6):1003-13.
35. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):997-1003.
36. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8.
37. Fazeny-Dörner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rössler K, Dieckmann K, et al. Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anti-cancer drugs*. 2003;14(4):305-12.
38. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-96.
39. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):707-15.
40. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
41. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709-22.

42. Agency EM. Avastin 2014 [updated 2014, November 18; 2020, December 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>.
43. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, 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 (London, England)*. 2019;393(10172):678-88.
44. Hottinger AF, Pacheco P, Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. *Neuro-oncology*. 2016;18(10):1338-49.
45. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, 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):549-56.
46. Klein J, Juratli TA, Radev Y, Daubner D, Soucek S, Schackert G, et al. Safety and Effectiveness of Bis-Chloroethylnitrosourea Wafer Chemotherapy in Elderly Patients with Recurrent Glioblastoma. *Oncology*. 2017;93(1):43-50.
47. Amelio D, Amichetti M. Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. *Cancers (Basel)*. 2012;4(1):257-80.
48. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1954-63.
49. Wick W. Gliome, S2k-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021 [updated February 1, 2021; accessed 2022, April 20]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2021-07.pdf.
50. Weller M. S2-Leitlinie Gliome: AWMF; 2014, March 1; [accessed 2020, December 1st]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf.
51. Weis J. Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten: AWMF; 2014 [updated 2017, January 31; accessed 2020, December 19]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-051OL.html>.
52. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e330-e40.
53. Der Nationale Krebsplan: Bundesministerium für Gesundheit; 2020 [updated 2020, July 22; accessed 2020, December 18]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html>.
54. DGHO. Onkologische Zentren und Studienzentren - eine Initiative von DGHO, BNHO und ADHOK 2020 [accessed 2020, December 1st]. Available from: <https://www.onkologie-zertifizierung.de/web/zertifizierungen>.

55. Krebsgesellschaft D. Deutsche Krebsgesellschaft: Wissen aus erster Hand 2020 [accessed 2020, December 1st]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/willkommen.html>.
56. Krebsgesellschaft D. Jahresberichte Organkrebszentren 2022 [updated 2022; accessed 2022, June 14]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
57. IQWiG. Auftraggeber und Finanzierung des IQWiG 2020 [accessed 2020, December 1st]. Available from: <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele/auftraggeber-und-finanzierung.2951.html>.
58. celsius37.com. c37 Tumorboard 2020 [accessed 2020, December 15]. Available from: <https://www.celsius37.com/de-1/tumorboard/>.
59. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
60. DKFZ. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Heidelberg2017 [updated 2017, November 23accessed 2022, June 14]. Available from: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf.
61. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007;38(3):1091-6.
62. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):3-9.
63. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985-96.
64. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Seminars in Oncology.* 2003;30:10-4.
65. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U. Glioblastoma multiforme—report of 267 cases treated at a single institution. *Surgical Neurology.* 2005;63(2):162-9.
66. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-oncology.* 2014;16(1):113-22.
67. Ramakrishna R, Barber J, Kennedy G, Rizvi A, Goodkin R, Winn RH, et al. Imaging features of invasion and preoperative and postoperative tumor burden in previously untreated glioblastoma: Correlation with survival. *Surgical neurology international.* 2010;1:40.

68. Palpan Flores A, Vivancos Sanchez C, Roda JM, Cerdan S, Barrios AJ, Utrilla C, et al. Assessment of Pre-operative Measurements of Tumor Size by MRI Methods as Survival Predictors in Wild Type IDH Glioblastoma. *Front Oncol.* 2020;10:1662.
69. Sezer S, van Amerongen MJ, Delye HHK, Ter Laan M. Accuracy of the neurosurgeons estimation of extent of resection in glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(2):373-8.
70. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology.* 2006;7(5):392-401.
71. Laurent D, Freedman R, Cope L, Sacks P, Abbatematteo J, Kubilis P, et al. Impact of Extent of Resection on Incidence of Postoperative Complications in Patients With Glioblastoma. *Neurosurgery.* 2020;86(5):625-30.
72. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg.* 2014;120(4):846-53.
73. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg.* 2016;124(4):977-88.
74. Pollom EL, Fujimoto DK, Han SS, Harris JP, Tharin SA, Soltys SG. Newly diagnosed glioblastoma: adverse socioeconomic factors correlate with delay in radiotherapy initiation and worse overall survival. *J Radiat Res.* 2018;59(suppl_1):i11-i8.
75. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology.* 2006;7(5):392-401.
76. Slotty PJ, Siantidis B, Beez T, Steiger HJ, Sabel M. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(6):959-63; discussion 63.
77. Diez Valle R, Slob J, Galvan J, Arza C, Romariz C, Vidal C, et al. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia.* 2014;29(3):131-8.
78. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *International journal of molecular sciences.* 2015;16(5):10443-56.
79. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2013;24(12):3117-23.
80. Weller M. Gliome, S2k-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; [accessed April 20, 2022]. Available from: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-099-gliome-2021/>.

81. Okada M, Miyake K, Tamiya T. Glioblastoma Treatment in the Elderly. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(12):667-76.
82. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1027-37.
83. Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:357-67.
84. Roth P, Gramatzki D, Weller M. Management of Elderly Patients with Glioblastoma. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(4):35.
85. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology*. 2004;6(3):227-35.
86. Ahmadipour Y, Rauschenbach L, Santos A, Darkwah Oppong M, Lazaridis L, Quesada CM, et al. Preoperative and early postoperative seizures in patients with glioblastoma-two sides of the same coin? *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):vdaa158.
87. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009;65(3):463-9; discussion 9-70.
88. Armstrong TS, Bishof AM, Brown PD, Klein M, Taphoorn MJ, Theodore-Oklota C. Determining priority signs and symptoms for use as clinical outcomes assessments in trials including patients with malignant gliomas: Panel 1 Report. *Neuro Oncol*. 2016;18 Suppl 2:ii1-ii12.
89. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):625-35.
90. Kasper J, Wende T, Fehrenbach MK, Wilhelmy F, Jahne K, Frydrychowicz C, et al. The Prognostic Value of NANO Scale Assessment in IDH-Wild-Type Glioblastoma Patients. *Front Oncol*. 2021;11:790458.
91. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, 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):1073-113.
92. Wen PY, Weller M, Chiocca EA, Lim M, Tonn JC, Zadeh G, et al. Role of surgery for glioblastoma: response to letters from Dr. Gerritsen and his colleagues and Dr. Vargus Lopez. *Neuro Oncol*. 2021;23(3):506-7.
93. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(7):840-5.
94. Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. 'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg*. 2008;22(3):452-5.

95. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, 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):96-104.
96. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2016;99:389-408.
97. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama.* 2013;310(17):1842-50.
98. Kreienberg R, Wöckel A, Wischnewsky M. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2018;40:54-9.
99. Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *European Journal of Surgical Oncology.* 2018;44(9):1324-30.
100. Krebsgesellschaft D. Zentrumssuche 2020 [updated 2019, July; accessed 2020, December 17]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/zentrumssuche.html>.
101. Schmitt J. WiZen – Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022; [accessed 2022, December 10]. Available from: <https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/wizen-wirksamkeit-der-versorgung-in-onkologischen-zentren.111>.
102. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(23):2535-43.
103. Yan Y, Zeng S, Gong Z, Xu Z. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR.* 2020;39(1):257.
104. Leukämien K. Karnofsky-Index und ECOG-Status 2015, May 21; [accessed 2020, December 3]. Available from: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/.

11 Anhang

Tabelle 3 ECOG-Status

ECOG-Status	
Grad	Beschreibung
0	normal; Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
1	ambulant, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus -oder Büroarbeit möglich
2	ambulant, tagsüber mobil in mehr als 50 % der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig
3	>50 % der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig
4	bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich
5	Tod

Angelehnt an (104)

Tabelle 4 Karnofsky Performance Status

Karnofsky Performance Status	
%	Beschreibung
100	Normalzustand, keine Beschwerden keine Manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

Angelehnt an (104)

Tabelle 5 Mitglieder KNO

Mitglieder KNO	
Neurochirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik für Neurochirurgie, GKM Koblenz
Neuroradiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, GKM, Koblenz • Radiologisches Institut Dr. von Essen, Koblenz
Strahlentherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisches Institut Dr. von Essen, Koblenz • Strahlentherapie und Radioonkologie, GKM Koblenz
Onkologie	<ul style="list-style-type: none"> • Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie, Koblenz • Klinik für Innere Medizin/Onkologische Tagesklinik, GKM Koblenz
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Köln • Institut für Pathologie Koblenz
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik für Neurologie, Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur • Abteilung für Neurologie, Evangelisches und Johanniter Krankenhaus Dierdorf/Selters • Abteilung für Neurologie, Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach
Psychoonkologie	<ul style="list-style-type: none"> • GKM • Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie, Koblenz • Radiologisches Institut Dr. von Essen, Koblenz
Psychosoziale Betreuung und Sozialdienst	<ul style="list-style-type: none"> • GKM • Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie, Koblenz • Radiologisches Institut Dr. von Essen, Koblenz

Tabelle 6 Kooperationspartner KNO

Kooperationspartner KNO	
Augenheilkunde	Augenzentrum Koblenz
Innere Medizin / Endokrinologie / Diabetologie	Internistische Gemeinschaftspraxis Breuer/Keuser/Hermesdorf/Hack, Koblenz
Medizinisch-berufliche Neuro-Rehabilitation	BDH-Klinik Vallendar
Psychiatrie	Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychiatrie, GKM Boppard
Radiochirurgie	MediClin Robert Janker Klinik
Radiologie	Radiologisches Institut Hohenzollernstraße

Tabelle 7 Modifizierte Rankin Skala

modifizierte Rankin-Skala	
mRS 0	Keine Symptome
mRS 1	leichte neurologische Symptome ohne relevante Beeinträchtigung. Keine Einschränkungen im Alltag
mRS 2	Leichte Beeinträchtigung mit geringen Einschränkungen im Alltag. Nicht auf fremde Hilfe angewiesen
mRS 3	Mittelschwere Beeinträchtigung, die zu Einschränkungen im Alltag führt und fremde Hilfe notwendig macht. Selbstständig gehfähig (evt. mit Hilfsmitteln)
mRS 4	Höhergradige Beeinträchtigung, deutliche Einschränkungen, Hilfe für Körperpflege notwendig, nicht ohne Hilfe gehfähig
mRS 5	Schwere Behinderung. Bettlägerigkeit, Inkontinenz, auf permanente pflegerische Hilfe angewiesen
mRS 6	Tod

Modifiziert nach (61)

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

13 Danksagung

Aus digitaler Version entfernt.

14 Lebenslauf

Aus digitaler Version entfernt.