

**Retrospektive Analyse eines Kollektivs an Gliompatienten Grad III und Grad IV
nach WHO mit Auswertung der Überlebenszeit nach strahlentherapeutischer
Behandlung an einem Schwerpunktkrankenhaus**

Inauguraldissertation
Zur Erlangung eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Brückner, Nataša, geb. Hum
aus Frankfurt am Main
Gießen, 2013

Aus dem St. Vincenz Krankenhaus Limburg
Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie
- Chefarzt: Prof. Dr. Dr. Ion-Christian Chiricuta -

Gutachter: Professor Dr. Dr. Chiricuta

Gutachter: Professor Dr. med. Engenhardt-Cabillic

Tag der Disputation: 19. November 2015

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Bedeutung des Glioblastoma multiforme | 1 |
| 1.1. | Maligne Tumoren des Gehirns..... | 1 |
| 1.2. | Primäre Gehirntumoren | 1 |
| 1.2.1. | Glioblastoma multiforme | 1 |
| 1.2.2. | Das anaplastische Astrozytom..... | 2 |
| 1.2.3. | Verteilung der einzelnen Gliome | 2 |
| 1.3. | WHO-Klassifikation der primären Gehirntumore | 2 |
| 1.4. | Ätiologie | 3 |
| 1.5. | Prognostische Faktoren | 3 |
| 1.6. | Histologie | 4 |
| 1.7. | Genetische Alterationen..... | 5 |
| 1.8. | Tumorstammzellen | 6 |
| 1.9. | Klinik der Hirntumoren | 7 |
| 2. | Diagnostik | 8 |
| 2.1. | Craniale Computertomographie (CCT) | 8 |
| 2.2. | Magnetresonanztomographie (MRT) | 9 |
| 2.3. | Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) | 10 |
| 2.4. | Diffusionsbildgebung..... | 11 |
| 2.5. | Positronen-Emissionstomographie (FET PET) | 12 |
| 2.6. | Algorithmus der Diagnostik bei Gliomverdacht | 14 |
| 3. | Therapie..... | 15 |
| 3.1. | Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Gliomverdacht... 15 | |
| 3.1.1. | Therapeutisches Vorgehen bei Glioblastomverdacht..... | 16 |
| 3.1.2. | Therapeutisches Vorgehen bei Gliom Grad III Verdacht..... | 17 |
| 3.2. | Operation | 18 |
| 3.3. | Aminolaevulinsäure (ALA) | 18 |
| 3.3.1. | Praktische Durchführung des Verfahrens | 19 |
| 3.4. | Chemotherapie | 20 |
| 3.4.1. | Neue Therapieansätze mit Temozolomid..... | 22 |
| 3.5. | Radiotherapie | 23 |
| 4. | Methoden..... | 25 |
| 4.1. | Erhobene Daten..... | 25 |
| 4.2. | Patientenkollektiv | 26 |
| | Einschluss / Ausschlusskriterien | 26 |
| 5. | Überlebensstatistik | 27 |
| 5.1. | Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs | 27 |
| 5.1.1. | Lokalisation der Gehirntumore | 28 |
| 5.1.2. | Balkeninfiltration bei Erstdiagnose | 28 |
| 5.2. | Univariate Auswertungen..... | 29 |
| 5.2.1. | Altersverteilung der Patienten mit Überlebensfunktion | 29 |

| | | |
|--------|--|----|
| 5.2.2. | Geschlechterverteilung im Kollektiv mit Überlebensfunktion..... | 31 |
| 5.2.3. | Überleben in Abhängigkeit von der Histologie | 32 |
| 5.2.4. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Operation | 34 |
| 5.2.5. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Temodal ® | 35 |
| 5.2.6. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis..... | 36 |
| 5.2.7. | Bestrahlungsdosen 59-61,9 Gy, 62-69,9 Gy, 70+ Gy | 39 |
| 5.2.8. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis 59-65 Gy/ über 66 Gy | 40 |
| 5.2.9. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Gesamttherapie | 41 |
| 5.3. | Altersbezogene Auswertungen | 43 |
| 5.3.1. | Überlebensfunktion abhängig von Alter und Operation..... | 43 |
| 5.3.2. | Altersverteilung der Patienten mit einer Temozolomidtherapie | 45 |
| 5.3.3. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Alter und Bestrahlung..... | 47 |
| 5.3.4. | Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Alter und Therapieform . | 49 |
| 5.4. | Histologiebezogene Auswertungen | 51 |
| 5.4.1. | Histologie und Operation..... | 51 |
| 5.4.2. | Überlebensfunktion nach Histologie und Temozolomidtherapie | 53 |
| 5.4.3. | Überlebensfunktion nach Histologie und Bestrahlungsdosis..... | 55 |
| 5.4.4. | Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von der Histologie und Therapieformen..... | 56 |
| 5.4.5. | Histologie in Abhängigkeit vom Alter und Operation | 59 |
| 5.4.6. | Temozolomidtherapie in Abhängigkeit vom Alter und Histologie | 59 |
| 5.4.7. | Altersverteilung und Histologie..... | 60 |
| 6. | Kasuistik | 61 |
| 6.1. | Patient mit langer Überlebenszeit | 61 |
| 6.2. | Maligner Verlauf..... | 61 |
| 6.3. | Familiäre Häufung (Vater und Sohn) | 62 |
| 6.3.1. | Sohn..... | 62 |
| 6.3.2. | Vater | 62 |
| 7. | Diskussion | 63 |
| 7.1. | Histologie | 64 |
| 7.2. | Überlebensfunktion unseres Gesamtkollektivs | 64 |
| 7.3. | Geschlechtsverteilung beim Gliom Grad III und Grad IV | 65 |
| 7.4. | Lokalisation der Gliome Grad III und Grad IV | 65 |
| 7.5. | Alter bei Erstdiagnose und Überlebensfunktion | 65 |
| 7.6. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Alter und Operation..... | 66 |
| 7.7. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Temozolomidtherapie und Alter | 66 |
| 7.8. | Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und Temozolomidtherapie | 67 |
| 7.9. | Radiotherapie in Abhängigkeit vom Alter | 67 |

| | | |
|-------|--|----|
| 7.10. | Überlebensfunktionen abhängig von Therapieform und Alter | 68 |
| 7.11. | Mediane Überlebenszeit Glioblastoma m. / Gliome Grad III | 68 |
| 7.12. | Überlebensfunktionen nach Histologie und Therapieform | 68 |
| 7.13. | Überlebensfunktion abhängig von der Bestrahlungsdosis | 69 |
| 7.14. | Bestrahlungsdosen 59-61,9, 62-69,9, 70 + Gy | 69 |
| 7.15. | Überlebensfunktion der Patienten mit Glioblastoma m. in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis von 59-65 Gy und 66 oder mehr Gy | 69 |
| 7.16. | Arbeiten, die eine Gesamtbestrahlungsdosis um 60 Gy zum Gegenstand haben oder diese Dosis empfehlen: | 70 |
| 7.17. | Arbeiten, die einen Überlebensvorteil bei Hochdosisbestrahlung erwägen | 71 |
| 8. | Zusammenfassung der Ergebnisse | 75 |
| 8.1. | Summary | 77 |
| 9. | Quellenangaben | 79 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Glioblastoma multiforme - makroskopisches Präparat [46]..... | 2 |
| Abbildung 2: Histopathologisches Bild eines Glioblastoma m. [46] | 4 |
| Abbildung 3: Genetische Alterationen bei primärem und sekundärem GBM [13]..... | 6 |
| Abbildung 4: Neue Forschungsansätze zur gezielten Pharmakotherapie [49] | 7 |
| Abbildung 5: CCT-Aufnahme eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [47]..... | 8 |
| Abbildung 6: MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastoma multiforme [47]..... | 10 |
| Abbildung 7: MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastoma multiforme [47]..... | 10 |
| Abbildung 8: MRS bei einem Patienten mit Glioblastoma multiforme [50]..... | 11 |
| Abbildung 9: DT-MRT mit Rekonstruktion von Nervenbahnen eines Patienten mit..... | 12 |
| Abbildung 10: Zusammenstellung der Bildgebungsverfahren FET PET, MRT mit T1- Wichtung und T2-Wichtung [54] | 13 |
| Abbildung 11: Algorithmus der Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [34] | 14 |
| Abbildung 12: Algorithmus der therapeutischen Maßnahmen bei einem Gliom Grad IV [34] | 16 |
| Abbildung 13: Algorithmus der therapeutischen Maßnahmen bei einem Gliom Grad III [60] | 17 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve [56] | 19 |
| Abbildung 15: Überlebenskurven der Patienten unter Temozolomid-Therapie mit bzw. ohne methyliertem MGMT-Promoter [57] | 21 |
| Abbildung 16: Temozolomidtherapie / Radiotherapie und nachfolgende adjuvante Therapie mit Temozolomid..... | 21 |
| Abbildung 17: Überlebenskurven von Patienten unter Radiotherapie mit bzw. ohne Temozolomidgabe [58]..... | 22 |
| Abbildung 18 : Behandlungsschemata mit Temozolomid [59] | 22 |
| Abbildung 19: Bestrahlungs-Schema eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [48]. | 24 |
| Abbildung 20: 3D-Bestrahlungs-Planung eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [48] | 24 |
| Abbildung 21: Überlebensfunktion des Gesamtkollektives | 27 |
| Abbildung 22: Lokalisation und Häufigkeitsverteilung der Gliome Grad III und Grad IV | 28 |
| Abbildung 23: Häufigkeit der Balkeninfiltration bei Gliomen Grad III und Grad IV unseres Kollektivs | 28 |
| Abbildung 24: Diagramm der Altersverteilung der Patienten bei der Erstdiagnose (Anzahl der Patienten in Klammern)..... | 29 |
| Abbildung 25: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter | 30 |
| Abbildung 26: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht..... | 31 |
| Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der Tumorarten..... | 32 |
| Abbildung 28: Gegenüberstellung der Überlebenszeit der Patienten mit Glioblastoma m. zu Gliomen Grad III | 33 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 29: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Operation..... | 34 |
| Abbildung 30: Überlebensfunktion der Patienten in Abhängigkeit von der Temozolomidtherapie..... | 35 |
| Abbildung 31: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der abgeschlossenen Bestrahlung | 37 |
| Abbildung 32: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis | 38 |
| Abbildung 33: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis | 39 |
| Abbildung 34: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis | 40 |
| Abbildung 35: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis | 42 |
| Abbildung 36: Überlebensfunktion In Abhängigkeit von Alter und Operation – Patienten unter 60 Jahren | 43 |
| Abbildung 37: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Operation – Patienten über 60 Jahre | 44 |
| Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Temozolomid-Therapie in Abhängigkeit vom Alter | 45 |
| Abbildung 39: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Chemotherapie – Patienten unter 60 Jahren | 46 |
| Abbildung 40: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Chemotherapie – Patienten ab 60 Jahren | 46 |
| Abbildung 41: Überlebensfunktion abhängig von Alter und abgeschlossener Bestrahlung – Patienten unter 60 Jahren..... | 48 |
| Abbildung 42: Überlebensfunktion abhängig von Alter und abgeschlossener Bestrahlung – Patienten ab 60 Jahren..... | 48 |
| Abbildung 43: Überlebensfunktion abhängig von Alter und der Therapie – Patienten unter 60 Jahren | 50 |
| Abbildung 44: Überlebensfunktion abhängig von Alter und der Therapie –..... | 50 |
| Abbildung 45: Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Operation und Histologie..... | 52 |
| Abbildung 46: Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Operation und Histologie..... | 52 |
| Abbildung 47: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und Chemotherapie – Patienten mit Gliom Grad III..... | 54 |
| Abbildung 48: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der Chemotherapie –..... | 54 |
| Abbildung 49: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der Bestrahlungsdosis – Patienten mit Gliom Grad IV..... | 55 |
| Abbildung 50: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und den Therapieformen – Patienten mit Gliom Grad III..... | 57 |
| Abbildung 51: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und den Therapieformen – Patienten mit Gliom Grad IV..... | 57 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 52: Überlebensfunktion von Patienten mit Hochdosisbestrahlung und konventioneller Bestrahlung [69] | 72 |
| Abbildung 53: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Hochdosisbestrahlung und konventioneller Bestrahlung | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Häufigkeit von Gehirnetastasen nach Primärtumor [1]..... | 1 |
| Tabelle 2: relative Häufigkeit der einzelnen Gliome [1]..... | 2 |
| Tabelle 3: WHO-Klassifikation astrozytärer Tumoren modifiziert nach Kleihues [3] | 3 |
| Tabelle 4: Karnofsky-Index..... | 4 |
| Tabelle 5: Mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs..... | 28 |
| Tabelle 6: Altersverteilung im Kollektiv mit Überlebensrate | 30 |
| Tabelle 7: Prozentuale Geschlechtsverteilung der Tumore | 31 |
| Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der Tumorarten | 32 |
| Tabelle 9: Mediane für die Überlebensfunktion und Überlebensrate in Abhängigkeit der Histologie..... | 33 |
| Tabelle 10:Mediane der Überlebenszeit der operierten Patienten unseres Kollektivs ... | 35 |
| Tabelle 11: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensraten in Abhängigkeit von der Temozolomidbehandlung | 36 |
| Tabelle 12: Mediane der Überlebensfunktion der verschiedenen Bestrahlungsgesamtdosen in unserem Kollektiv | 38 |
| Tabelle 13: Mediane der Überlebensfunktion und Überlebensraten bei den u. g. Bestrahlungsgesamtdosen | 40 |
| Tabelle 14: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensrate der Gliom Grad IV Patienten in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis..... | 41 |
| Tabelle 15: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensrate der verschiedenen Therapieformen unseres Gesamtkollektiv | 42 |
| Tabelle 16: Altersverteilung, Mediane und Überlebensrate der operierten /nicht operierten Patienten | 44 |
| Tabelle 17: Altersverteilung von Patienten mit Temozolomidtherapie | 47 |
| Tabelle 18: Mediane der Überlebenszeit der bestrahlten Patienten in Abhängigkeit vom Alter | 49 |
| Tabelle 19: Verteilung der Therapieformen in Abhängigkeit vom Alter | 51 |
| Tabelle 20: Operierte Patienten in Abhängigkeit von der Histologie mit Überlebensrate und Medianen..... | 53 |
| Tabelle 21: Verteilung in Abhängigkeit von Temozolomidtherapie und Histologie..... | 55 |
| Tabelle 22: Mediane der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Histologie und Bestrahlungsgesamtdosis | 56 |
| Tabelle 23:Mediane der Überlebenszeit für die verschiedenen Therapieformen..... | 58 |
| Tabelle 24: Kreuztabelle unseres Kollektivs in Abhängigkeit von Alter und Histologie in Prozent..... | 59 |
| Tabelle 25: Kreuztabelle der Verteilung der Patienten mit Temozolomidtherapie in Abhängigkeit vom Alter und Histologie | 60 |
| Tabelle 26: Altersverteilung mit Histologie in Prozent..... | 60 |
| Tabelle 27: AHFRT= accelerated hyperfractionated RT; BCNU= Carmustine, DFMO = Difluoro-methylornithin, HFRT=hyperfraktionierte RT, * Subgruppen mit | |

GBM, die mit Hochdosis-HFRT mit 76,8Gy und 81,6Gy behandelt wurden, hatten längere Überlebenszeiten als GBM-Patienten, die mit AHRT behandelt wurden.+ Überlebenszeiten in GBM-Subgruppe Alter <=50 Jahre.[74]74

1. Bedeutung des Glioblastoma multiforme

1.1. Maligne Tumoren des Gehirns

Ein großer Anteil der bösartigen Neubildungen des Gehirns wird durch Metastasen verursacht, deren Anteil bei 33-50% liegt. Gehirnmetastasen treten gehäuft bei dem Nieren-, Bronchial- und Mammakarzinom auf, sowie bei dem malignen Melanom und bösartigen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Tabelle 1: Häufigkeit von Gehirnmetastasen nach Primärtumor [1]

| | |
|--------------------------|--------|
| Bronchialkarzinom | 40-60% |
| Mammakarzinom | 20% |
| Malignes Melanom | 10-15% |
| Nierenzellkarzinom | 5% |
| Unklarer Primärtumor | 10-20% |
| Gastrointestinaler Tumor | 5% |

1.2. Primäre Gehirntumoren

Als primäre Gehirntumoren werden alle gutartigen oder bösartigen Neubildungen bezeichnet, die von den Meningen oder von den Zellen des Gehirns selbst ausgehen.

1.2.1. Glioblastoma multiforme

Das Glioblastoma multiforme ist das häufigste maligne hirneigene Neoplasma. Es nimmt mit 50% den höchsten Anteil unter den Gliomen ein und hat eine Häufigkeit von 4-7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. [1]

Histologisch wird ein Glioblastoma multiforme als Astrozytom Grad IV bezeichnet. Es tritt gehäuft in der fünften und sechsten Lebensdekade auf. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen im Verhältnis 60% zu 40%. [2]

Die Lokalisation dieses Malignoms ist meistens im Bereich der Großhirnhemisphären. Bei Balkeninfiltration und Übertritt auf die andere Hemisphäre spricht man von einem Schmetterlingsglioblastom.

Da die Inzidenz im Alter steigt, erreicht das Glioblastom im höheren Alter einen Anteil von bis zu 90% von allen primären Gehirntumoren. Glioblastome können de novo entstehen, oder sich über mehrere Stufen aus weniger malignen Vorstufen entwickeln.

Das Glioblastom ist ein heterogener Tumor, bestehend aus vielen sich schnell teilenden Zellen und wenigen Zellen mit hoher Potenz zur Tumorbildung, welche eine eher geringe Proliferationsrate (CD 133+Stammzelle) aufweisen. Diese Zellen können sich sehr gut regenerieren und sind damit für eine Therapie schwer zugänglich. Sie bilden die Grundlage für Rezidive.

1.2.2. Das anaplastische Astrozytom

Das anaplastische Astrozytom ist ein maligner Gehirntumor, der sich von den Astrozyten ableitet und bezüglich der Differenzierung zwischen dem Astrozytom Grad II und dem Glioblastom anzusiedeln ist. Der Altersgipfel liegt in der vierten Lebensdekade. Das betroffene Kollektiv ist im Durchschnitt jünger als beim Glioblastoma multiforme. Männer sind etwas häufiger betroffen. [3]

Das anaplastische Astrozytom tritt ebenso wie das Glioblastoma multiforme hauptsächlich in den Großhirnhemisphären auf.

1.2.3. Verteilung der einzelnen Gliome

Tabelle 2: relative Häufigkeit der einzelnen Gliome [1]

| | |
|-------------------------|-----|
| Glioblastoma multiforme | 50% |
| Astrozytom | 25% |
| Oligodendrogliom | 5 % |
| Ependymom | 4%. |



Abbildung 1: Glioblastoma multiforme - makroskopisches Präparat [46]

1.3. WHO-Klassifikation der primären Gehirntumore

Die primären Gehirntumore werden nach Ursprungsgewebe und Malignitätsgrad unterteilt. Als „low-grade“ werden Tumoren mit dem Malignitätsgrad I und II bezeichnet. Die „high-grade“-Tumoren entsprechen dem Malignitätsgrad III und IV. [1]

Tabelle 3: WHO-Klassifikation astrozytärer Tumoren modifiziert nach Kleihues [3]

| WHO | Tumor | Dignität | Histologie | genetische Alterationen |
|-----|---------------------------|--------------|--|--|
| I | pilozytisches Astrozytom | benigne | bipolare, piloide Zellen Rosenthal-Fasern Eosinophile Körperchen | Akkumulation von p53 (>50%) Deletion des Chromosoms 17q (< 20%) |
| II | Astrozytom | niedergradig | Kernatypien | Mutation von p53 (>25%) |
| III | anaplastisches Astrozytom | maligne | Kernatypien Mitosen | Mutation von p53 (>30%) und p16 (>20%) Deletion des Chromosoms 19q (< 50%) |
| IV | Glioblastoma multiforme | hochmaligne | Kernatypien Mitosen Nekrosen Gefäßproliferationen | Mutation von p53 (>30%) und p16 (>50%) Deletion des Chromosoms 10 (> 60%) und 19q (25%) EGF-Rezeptor-Amplifikationen (> 30%) |

1.4. Ätiologie

Die Ätiologie für die Entstehung von anaplastischen Astrozytomen und dem Glioblastoma multiforme ist bis heute nicht sicher geklärt. Hohe Dosen ionisierender Strahlung scheinen ein Risikofaktor zu sein. [4] Glioblastome können sich in mehreren Schritten aus weniger malignen Astrozytomen entwickeln. Im Rezidiv entsteht nicht selten aus einem therapierten Astrozytom Grad III ein Glioblastoma multiforme. [7]

Selten zeigen diese Tumoren eine familiäre Häufung bei Tumorsyndromen, wie bei dem Turcot-Syndrom und dem Li-Fraumeni-Syndrom.

1.5. Prognostische Faktoren

Von der Therapie unabhängige prognostische Faktoren sind das Alter des Patienten und der Allgemeinzustand bei der Diagnosestellung. Die Beurteilung erfolgt nach dem Karnofsky-Index.

Jüngere Patienten und Patienten in gutem Allgemeinzustand überleben im Durchschnitt länger als alte Patienten oder Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand. [5]

Tabelle 4: Karnofsky-Index

| | | |
|------|---------|--|
| 100% | ECOG=0 | Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit |
| 90% | ECOG=0 | Fähigkeit zur normalen Aktivität, kaum oder geringe Symptome |
| 80% | ECOG =1 | Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome |
| 70% | ECOG =1 | Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich |
| 60% | ECOG =2 | Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen |
| 50% | ECOG =2 | Medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen |
| 40% | ECOG =3 | Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt |
| 30% | ECOG =3 | Schwer behindert. Hospitalisation erforderlich |
| 20% | ECOG =4 | Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich |
| 10% | ECOG =4 | Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall |
| 0% | ECOG =5 | Tod |

1.6. Histologie

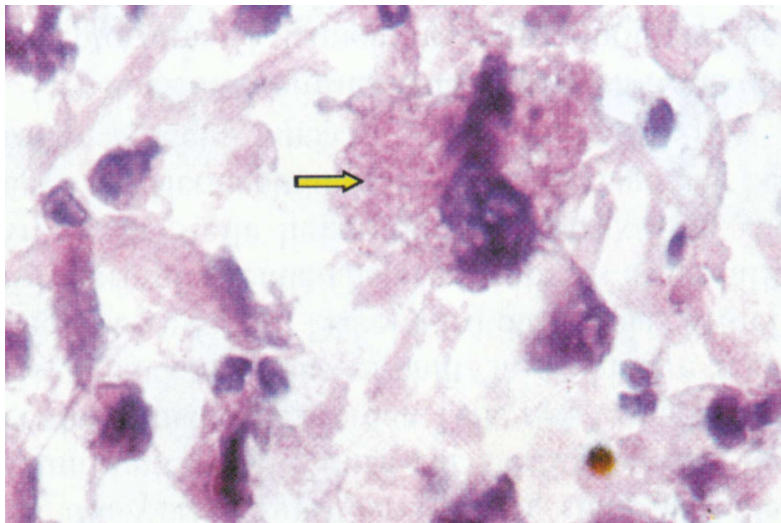


Abbildung 2: Histopathologisches Bild eines Glioblastoma m. [46]

In der Schnittfläche eines Glioblastompräparates zeigt sich ein buntes Bild mit Einblutungen, pathologischen Gefäßen, Nekrosen und gelegentlich zystischen Anteilen des Tumors. Es liegt eine sehr hohe Proliferationsrate mit Kern- und Zellpolymorphismen vor. Der Pfeil in Abb. 2 zeigt Tumorgiantenzellen.

Zur Diagnosesicherung eines Glioblastoma multiforme müssen mindestens drei von vier der nachfolgenden histologischen Diagnosekriterien erfüllt sein [6]:

- Kernatypien (Hyperchromasie und/oder Größen- und Formvariabilität des Zellkernes)
- Mitosen
- Endothelproliferationen
- Nekrosen (flächig oder girlandenförmig angeordnet)

1.7. Genetische Alterationen

Es sind mehrere hintereinander geschaltete genetische Mutationen notwendig, damit sich aus einer normalen Zelle eine Tumorzelle entwickelt. Durch diese genetischen Veränderungen werden Tumorsuppressorgene inaktiviert und Onkogene vermehrt exprimiert. Gestört werden der Zellzyklus und die Proteinsynthese. Die Tumorzelle kann dadurch die Apoptose unterdrücken und proliferieren, ins benachbarte Gewebe infiltrieren und eigene Gefäße induzieren.

In Glioblastomzellen sind meistens mehrere genetische Veränderungen gleichzeitig nachweisbar. Bei sekundären Glioblastomen, die schrittweise aus benigneren Astrozytomen entstanden sind, liegt oft eine Mutation des TP53-Gens auf Chromosom 17 vor. Bei den Glioblastomen, die primär entstanden sind, liegt ein Verlust des PTEN-Gens auf Chromosom 10 oder eine Amplifikation des EGFR-Gens vor. Zwischen 69% und 93% der Glioblastome weisen Teil- oder Kompletverluste des Chromosoms 10 auf. [8-12]

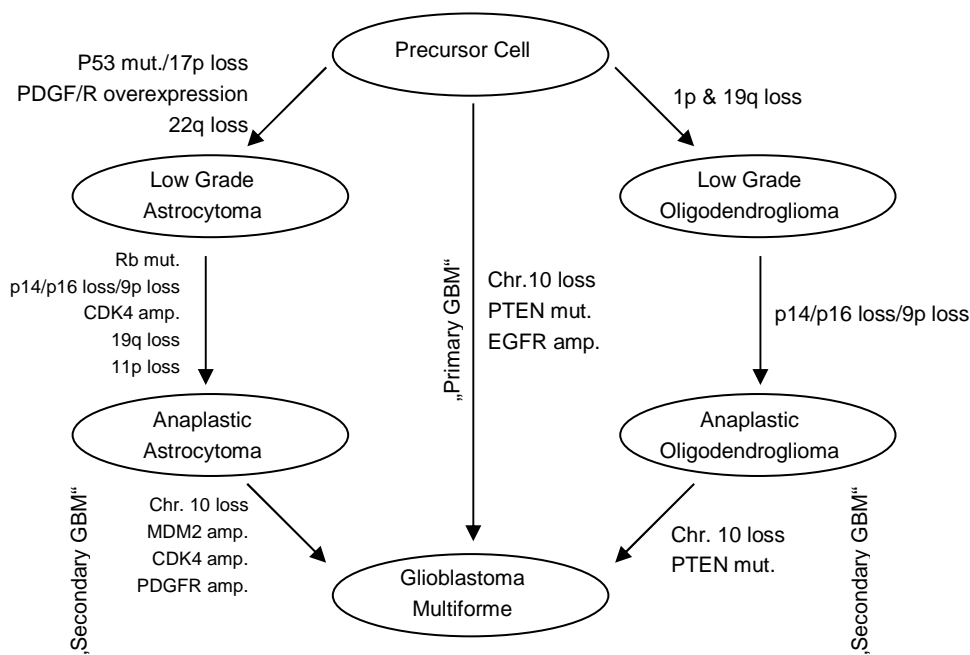


Abbildung 3: Genetische Alterationen bei primärem und sekundärem GBM [13]

1.8. Tumorstammzellen

In Gehirntumoren konnten über das Oberflächenprotein CD 133 Tumorstammzellen nachgewiesen werden. Diese Zellen besitzen ein hohes tumorbildendes Potential, sind nicht differenziert und haben eine gute Regenerationsfähigkeit. Sie sind wenig therapiesensibel und bilden die Grundlage für weitere Rezidive. Die Anzahl der Tumorstammzellen kann in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines baldigen malignen Rezidivs als prognostisches Kriterium bei Gliomen Grad I und Grad II gewertet werden. Diese Stammzellen sind Gegenstand aktueller Forschung, mit der Hoffnung, in Zukunft durch neue Medikamente die maligne Transformation der Stammzellen zu verhindern.

Weiterer Forschungsansatz für künftige Therapien ist es, die Stammzellen sensibler für Strahlen- und Chemotherapie zu machen.

Neue Medikamente sollen auf die individuellen molekularen Eigenschaften des Tumors maßgeschneidert verabreicht werden oder die Tumorangio-genese unterbinden. [10a]

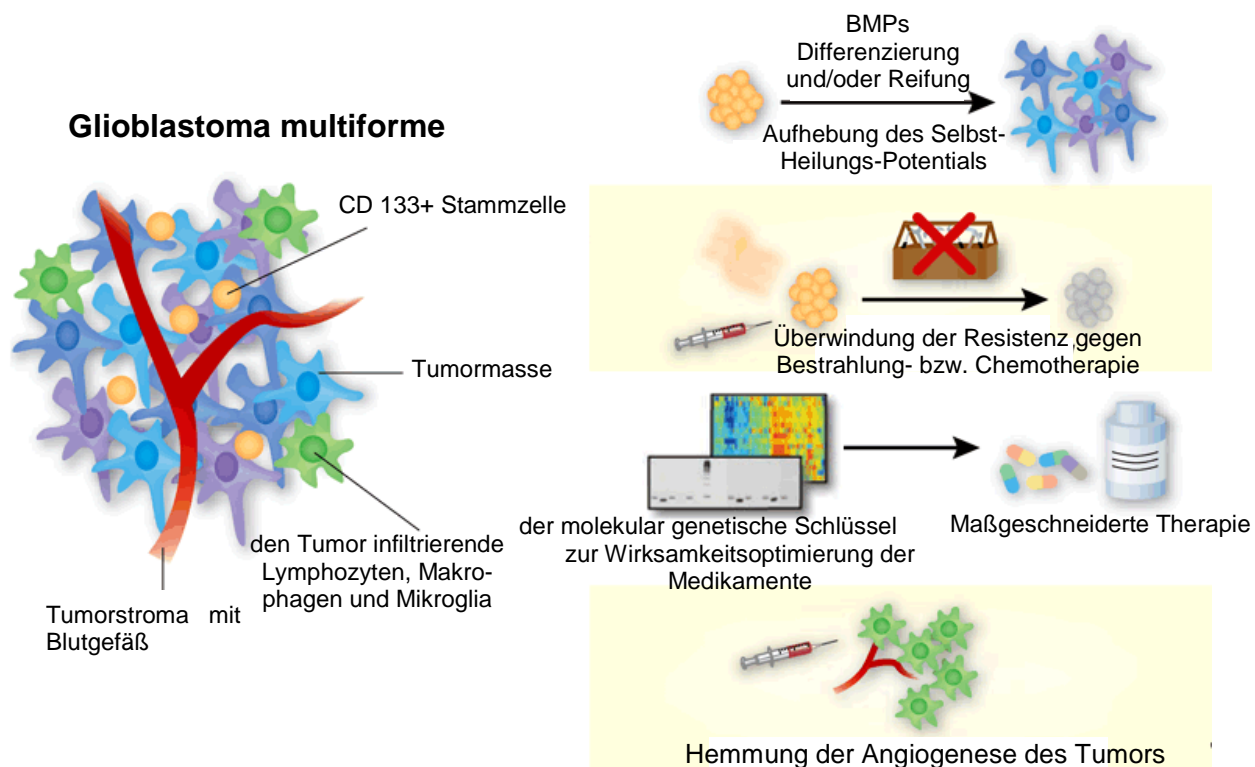


Abbildung 4: Neue Forschungsansätze zur gezielten Pharmakotherapie [49]

1.9. Klinik der Hirntumoren

Das klinische Erscheinungsbild unterscheidet sich durch die Lage des Tumors, dessen Ausdehnung sowie dessen Umgebungsreaktion wie Ödembildung.

Häufige Frühsymptome sind langanhaltende Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Persönlichkeitsveränderungen und neurologische Ausfallerscheinungen.

Durch die Zunahme des Hirndrucks kommt es zu Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen.

2. Diagnostik

Als erstes bildgebendes diagnostisches Verfahren stand ab 1973 das CT zu Verfügung. Vorher war die Darstellung einer intrakraniellen Raumforderung nur indirekt möglich, wie beispielsweise durch eine zerebrale Angiographie, eine statische Hirnszintigraphie oder eine Ventrikuloszintigraphie. Die Art der intrakraniellen Veränderung war mit diesen Untersuchungsmethoden nicht genau zu bestimmen. Ebenso konnte die Lage und genaue Größe eines Tumors nur durch indirekte Kriterien, wie Veränderungen der Gefäßarchitektur, abgeschätzt werden. [14]

2.1. Craniale Computertomographie (CCT)

Das CCT spielt bei der Erstdiagnose eines Glioblastoma multiforme eine wichtige Rolle, da sich die Patienten oft mit akuten neurologischen Ausfallerscheinungen in einer Klinik vorstellen, und dieses Verfahren schnell durchführbar ist.

Das CCT basiert auf der unterschiedlichen Absorption von Röntgenstrahlen im



Gehirnparenchym und Schädel. Somit können Raumforderungen genau lokalisiert werden und in Verhältnis zu den benachbarten Strukturen gebracht werden. Die Grenzen des CCTs zeigen sich in einer Limitierung der räumlichen Auflösung. Artefakte, die durch die knöchernen Strukturen verursacht werden, erschweren die Beurteilung der schädelnahen Strukturen. Bei vermehrter Fett- und Wassereinlagerung des Tumors stellt sich dies im CCT hypodens dar. Bei dichtem Tumorgewebe mit verkalkten

Abbildung 5: CCT-Aufnahme eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [47]

Komponenten und Einblutungen erscheint der Tumor im CCT hyperdens. Manche Tumoren sind von ihren Dichteverhältnissen schwer von gesundem Parenchym zu unterscheiden und kommen nur indirekt, zum Beispiel durch Ventrikelkompression und Mittellinienverlagerung zur Darstellung. Raumfordernde Prozesse können mittels CCT nicht sicher von der Dignität beurteilt werden. Zur Einschränkung der möglichen Differentialdiagnosen wird bei Gehirntumoren nach einem CCT meistens eine MRT des Craniums durchgeführt. [15]

2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie wurde 1973 entwickelt und ist seit 1983 zur klinischen Routine geworden, nachdem die Untersuchungszeiten deutlich verkürzt werden konnten.

Das Untersuchungsverfahren basiert auf einem starken Magnetfeld und Hochfrequenzimpulsen, die Protonen entlang einer Achse ausrichten und in Schwingung versetzen. Die zur Resonanz angeregten Protonen senden Radiowellen aus, die in ihrer Frequenz denen der eingestrahlten Impulse entsprechen. Diese Schwingungen sind messbar und aus ihnen wird das eigentliche MRT-Bild berechnet.

Der Vorteil des MRTs gegenüber dem CCT liegt in der artefaktfreien Darstellung der Weichteilstrukturen in der Nähe von Knochen. Das räumliche Auflösungsvermögen ist sehr hoch, bis in den Millimeterbereich.

Intrakranielle Raumforderungen können dank der hohen Auflösung differentialdiagnostisch meistens gut eingegrenzt werden. Die Dignität eines Tumors ist aber nicht mit absoluter Sicherheit beurteilbar. Niedriggradige Gliome Grad II weisen meistens keine Kontrastmittelaufnahme auf, während höhergradige Gliome Grad III und Grad IV meistens Kontrastmittel anreichern. In Studien mit hohen Patientenzahlen zeigt sich aber durchaus, dass bis zu 30% der histologisch gesicherten Gliome Grad III nicht Kontrastmittel anreicherten [16], umgekehrt aber niedriggradige Gliome oft eine Anreicherung von Kontrastmittel zeigten. [17]

Ebenso bereitet es Schwierigkeiten, die Tumorausdehnung von Gliomen zu beurteilen, die sich schlecht von ihrem umgebenden Ödem und gesundem Gehirngewebe abgrenzen lassen und keine Blut-Hirn-Schrankenstörung verursachen. Bei WHO Grad III und IV Gliomen zeigt sich meistens ein kontrastmittelaufnehmender Bereich in der T1-Wichtung, der dem soliden Tumor entspricht. Dieser Bereich wird umgeben von Arealen mit abgesenktem Signal in der T1-Wichtung und angehobenen Signal in der T2-Wichtung. In diesem Bereich besteht eine diffuse Infiltration in das gesunde Gehirnparenchym mit Tumornestern. Im äußeren Bereich geht dieses Areal in das perifokale Ödem über. Durch Serienbiopsien konnte gezeigt werden, dass die Infiltrationstiefe von Tumorzellen mittels normalem MRT nicht nachweisbar ist. [18], [19] Tumorrezidive weisen eine Mehranreicherung von MRT-Kontrastmittel auf, ebenso wie unspezifische Gewebsveränderungen, die durch die Operation oder die Radiotherapie bedingt sind. Eine sichere Unterscheidung ist schwierig, der Verlauf führt letzten Endes zur Klärung. [15], [20]

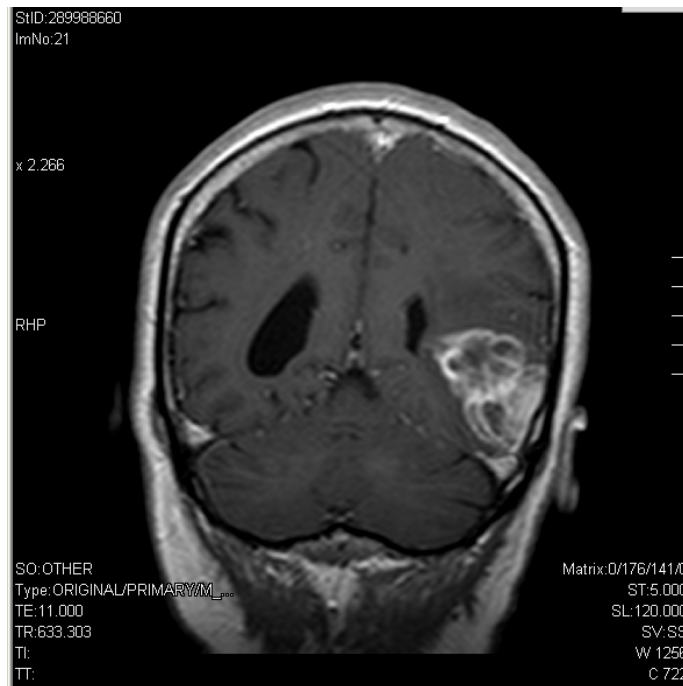


Abbildung 6: MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastoma multiforme [47]



Abbildung 7: MRT-Bild eines Patienten mit Glioblastoma multiforme [47]

2.3. Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS)

Bei diesem Verfahren werden metabolische Prozesse des Gehirns zur Darstellung gebracht. Dabei wird der Umstand genutzt, dass Atomkerne in unterschiedlichen Bindungen leicht unterschiedliche Resonanzfrequenzen besitzen. So kann eine quantitative Menge an bestimmten Metaboliten im Bereich des Gehirns gemessen

werden, wie die relative Konzentrationen von freien Lipiden, Lactat, Cholin, N-Acetylaspartat, Myo-Inositol, Kreatinin und Phosphokreatin. [15]

Vitales Tumorgewebe weist einen erhöhten Gehalt an Cholinmetaboliten auf. N-Acetylaspartat ist verringert oder fehlt, da dieser Metabolit von gesunden Neuronen gebildet wird, die durch ein Tumorstadium verdrängt oder zerstört wurden. Wenn Lipide nachweisbar sind, spricht dies für Nekrosen und damit für eine höhere Malignität des Glioms.

Die MRS hat eine sehr hohe Spezifität von 90-97%, um Tumorgewebe oder Tumorrezidive nachzuweisen, die Sensitivität liegt bei 85-88%. Falsch negative Resultate kommen kaum vor, falsch positive Resultate kommen selten vor. [21] - [25]

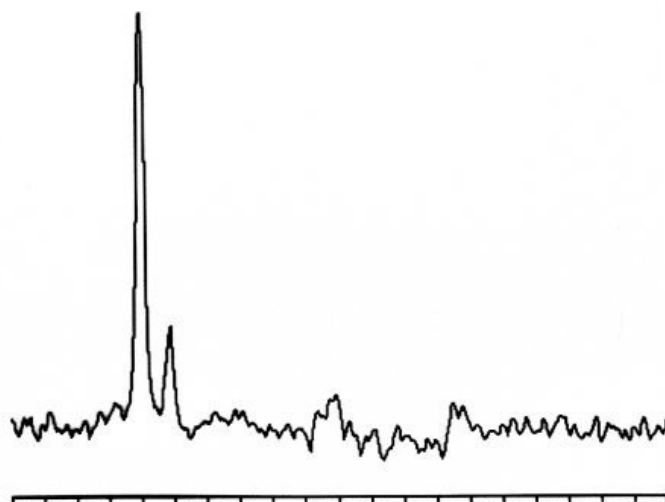


Abbildung 8: MRS bei einem Patienten mit Glioblastoma multiforme [50]

Die Abbildung 8 zeigt eine typische MRS eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme, welche eine sehr hohe Cholin - Konzentration (5.8 mM/Kg) aufweist, eine drastisch reduzierte, aber nachweisbare Kreatin - und eine praktisch nicht nachweisbare N-Acetylaspartat-Konzentration.

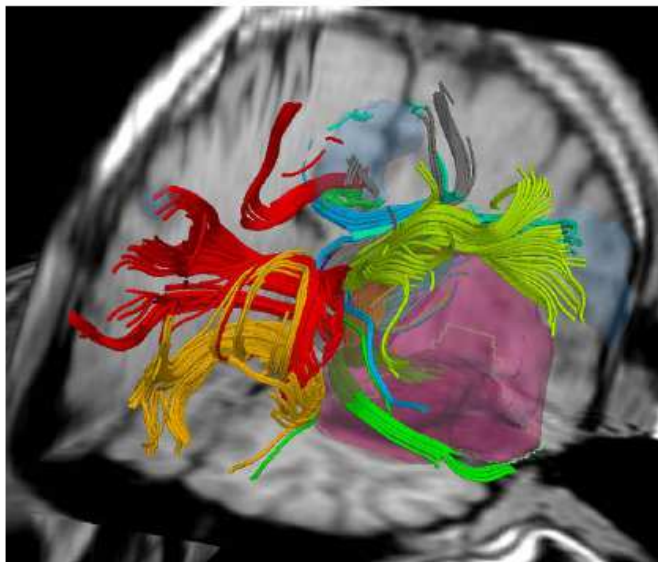
2.4. Diffusionsbildgebung

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung wird mittels MRT die Diffusionbewegung der Wassermoleküle im Gewebe gemessen und räumlich aufgelöst. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es nicht invasiv ist.

Auf diese Weise können Leitungsbahnen im Gehirn dargestellt werden (Fiber-Tracking-Verfahren). Krankhafte Prozesse verändern das Diffusionsverhalten und werden somit dargestellt. Das Verfahren kann zur Operations- oder Bestrahlungsplanung herangezogen werden, bevorzugt bei zentral liegenden Tumoren. Des Weiteren zeigt

sich bei diesem Verfahren, ob das Tumorgewebe die Nervenfasern bereits infiltriert hat und eine Operation überhaupt aussichtsreich ist.

Dieses Verfahren wird aktuell auch zur Erforschung von vielen Krankheitsbildern in der Psychiatrie und Neurologie angewendet. [51], [52]



Die Abbildung 9 zeigt eine DT – MRT eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme im frontalen Großhirnbereich. Bei dieser Aufnahme kommt die Verdrängung der Nervenbahnen durch den Tumor deutlich zur Darstellung.

Abbildung 9: DT-MRT mit Rekonstruktion von Nervenbahnen eines Patienten mit Glioblastoma m. [48]

2.5. Positronen-Emissionstomographie (PET)

Die PET ist ein Verfahren, mit der die Stoffwechselaktivität von bestimmten Metaboliten im Gehirn gemessen werden kann. Sie dient als Ergänzung zu MRT und CCT in der Gliomdiagnostik, wenn sich zum Beispiel der Tumor schlecht von dem umgebenden Ödem abgrenzen lässt oder wenn keine Blut-Hirn-Schrankenstörung vorliegt. Die Diagnostik ist hilfreich bei der Unterscheidung eines Rezidivs von postradiogenen Veränderungen. Seit vielen Jahren wird bei der PET mit Fluorodeoxyglucose (FDG) der Glucosemetabolismus im Gehirn gemessen.

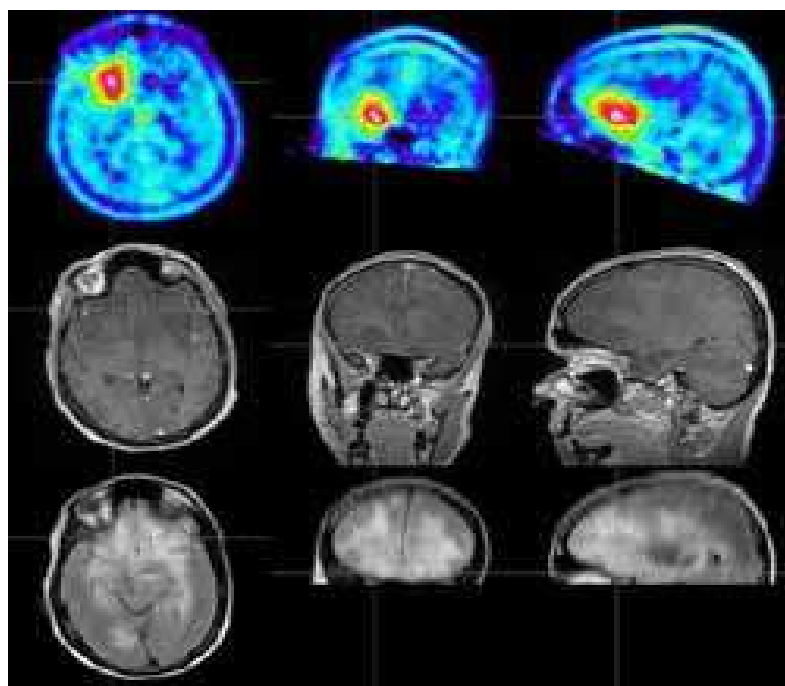
Bei der FDG-PET ist die Differenzierung von gesundem Gehirngewebe und Tumorgewebe unter Umständen schwierig, da das Gehirn einen sehr hohen Glucosestoffwechsel aufweist. Seltener werden radioaktiv markierte Aminosäuren verwendet. Dieses Verfahren gewinnt aber zu Zeit zunehmend an Bedeutung.

Dabei bieten die radioaktiv markierten Aminosäuren einen klaren Vorteil, da die Aufnahme von Aminosäuren im gesunden Gehirngewebe nur gering ist. Gliome, die eine höhere Aufnahme von Aminosäuren aufweisen, können besser von gesundem Gehirngewebe abgegrenzt werden. Zu diesem Zweck wurde die Aminosäure

L-Methionin (MET) radioaktiv markiert (^{11}C -S-Methyl-L-Methionin) und für die PET verwendet. Der Nachteil von MET ist seine kurze Halbwertszeit von ca. 20 Minuten. Nur wenige Zentren mit einem Zyklotron können dieses Verfahren durchführen.

In den letzten Jahren wurden Studien mit radioaktiv markiertem Tyrosin, ^{18}F -Fluorethyl-L-Tyrosin, oder kurz FET durchgeführt, da es eine wesentlich längere Halbwertszeit als MET hat und von Zentren mit Zyklotron zu anderen Zentren transportiert werden kann. FET wird über spezifische Transporter in das Gewebe aufgenommen, wird aber nicht in Proteine eingebaut. In Tumoren kommt es bereits nach ca. 15 Minuten zur Anreicherung. Im entzündlich veränderten Gewebe reichert FET weniger an als FDG und MET, ist somit spezifischer bei der Unterscheidung von Tumorgewebe und entzündlichen Veränderungen. [26]

Eine Arzneimittel-Zulassung wurde bis jetzt noch nicht erteilt, somit wird das Verfahren nur an wenigen Zentren im Rahmen von Studien angeboten. Ein Vorteil der PET mit radioaktiv angereicherten Aminosäuren ist die gute Darstellbarkeit der Tumorausdehnung und der Bereiche der höchsten Proliferationsrate, welche im MRT oder CCT unter Umständen schlecht zur Darstellung kommen. Eine Probeentnahme ist genauer möglich und es wird vermieden, Biopsien aus unspezifisch verändertem Gehirngewebe zu entnehmen. Für die betroffenen Patienten kann das operative Risiko minimiert werden. Studien zeigen gegenüber alleiniger CCT und MRT Bestrahlungsplanung ein deutlich längeres Überleben von durchschnittlich vier Monaten bei rezidivierenden Gliomen, wenn eine Aminosäure-PET in die Therapieplanung einer Hochpräzisionsstrahlentherapie neben MRT und CCT integriert wird. [27]



Die folgende Abbildung zeigt eine Aufnahme von einem Patienten mit Astrozytom Grad III. Die obere Reihe wurde mit der neuen Methode (FET/PET) aufgenommen. Sie zeigt durch die Rotfärbung eine starke Anreicherung von FET links frontal. Nur in diesem Bereich ließ sich Tumorgewebe nachweisen. Die mittlere Reihe wurde mit MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel aufgenommen und zeigt nur geringe

Abbildung 10: Zusammenstellung der Bildgebungsverfahren FET PET, MRT mit T1-Wichtung und T2-Wichtung [54]

Veränderungen ohne Anreicherung des Kontrastmittels. Die untere Reihe ist in T2-Wichtung und sie zeigt großflächige Veränderungen im Bereich des gesamten Frontallappens. [54]

2.6. Algorithmus der Diagnostik bei Gliomverdacht

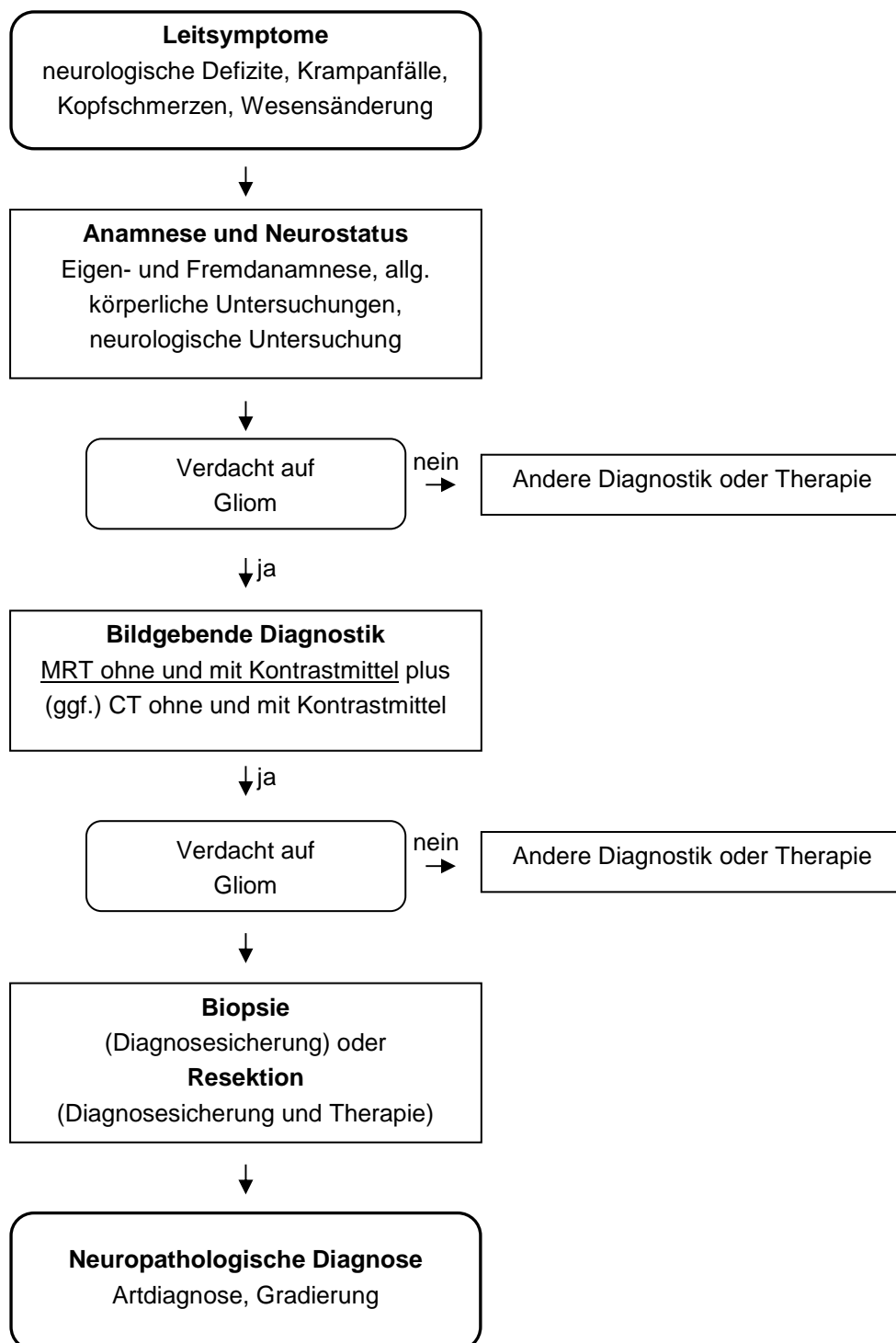


Abbildung 11: Algorithmus der Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [34]

3. Therapie

3.1. Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Gliomverdacht

An dieser Stelle wird die Therapie der Gliome des Erwachsenenalters kurz skizziert. Als Quelle dienen die Leitlinien der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft.

In Anlehnung an die histologische Klassifikation von Tumoren des ZNS der Weltgesundheitsorganisation sind folgende Tumorerkrankungen eingeschlossen:

WHO Grad III: anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome, anaplastische Oligoastrozytome

WHO Grad IV: Glioblastoma multiforme, Gliomatosis cerebri

Eine Vorsorge oder Früherkennung ist bei Gehirntumoren nicht möglich.

Zur Diagnostik wird bei Verdacht auf ein Gliom eine MRT-Untersuchung mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Eine histologische Diagnosesicherung wird immer angestrebt. Molekulare Marker beeinflussen noch nicht die Wahl der therapeutischen Optionen, insbesondere der Chemotherapie. Die Radikalität des operativen Vorgehens orientiert sich an dem möglichen neurologischen Defizit. Bei umschriebenen Gliomen ist eine Ganzhirnbestrahlung obsolet. Standardtherapie eines Glioblastoms oder anaplastischen Astrozytoms ist nach Biopsie zur Diagnosesicherung eine Resektion des Tumors mit Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion. Der Zeitpunkt einer Chemotherapie, primär oder im Rezidiv, ist im Falle des anaplastischen Astrozytoms unklar. Bei dem Glioblastoma m. ist die primäre Chemotherapie mit Temozolomid, oder gegebenenfalls Nitrosoharnstoffen, Standard. Im Falle eines Rezidivs können eine erneute Operation, Chemotherapie oder Radiotherapie erwogen werden. [28]

3.1.1. Therapeutisches Vorgehen bei Glioblastomverdacht

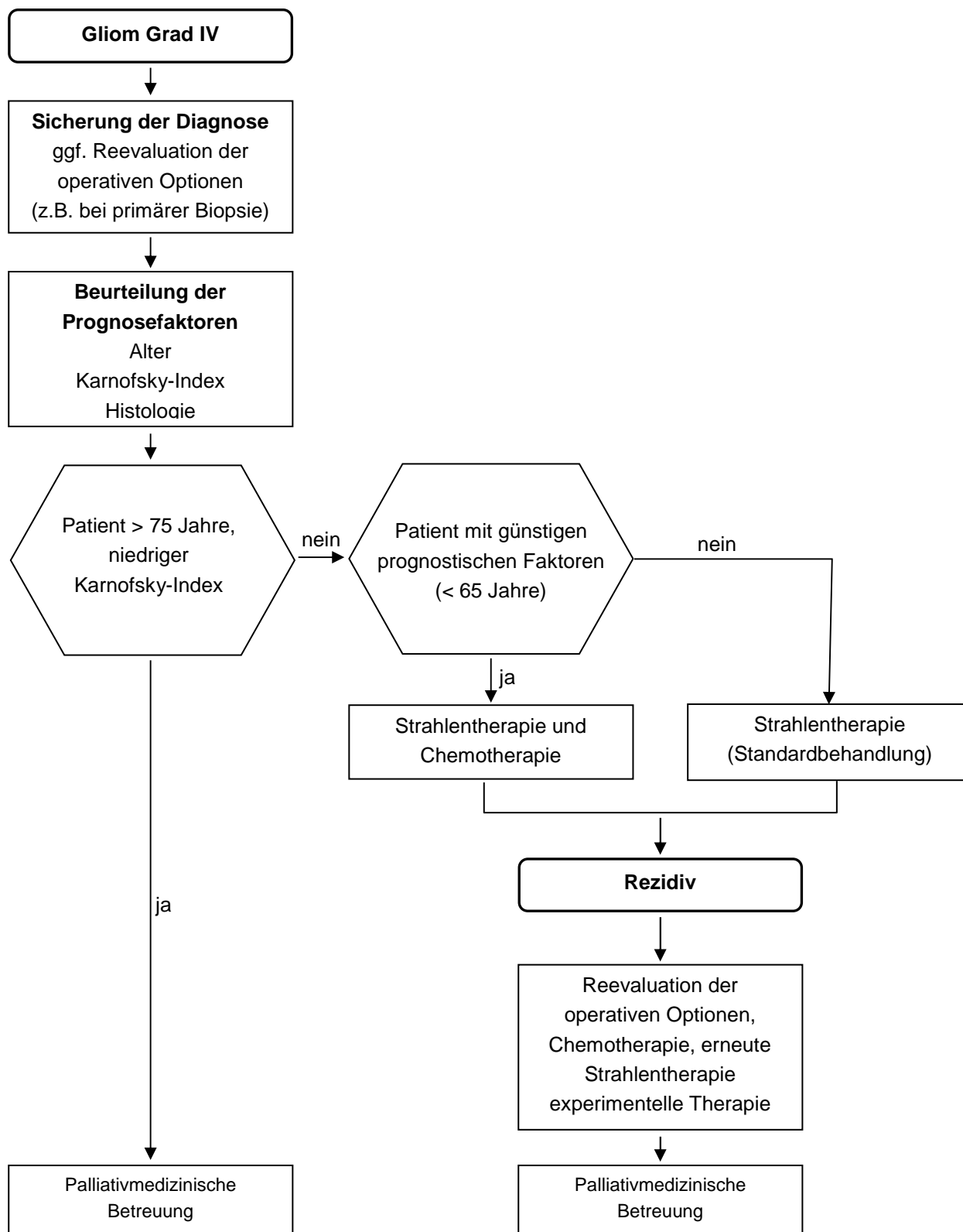


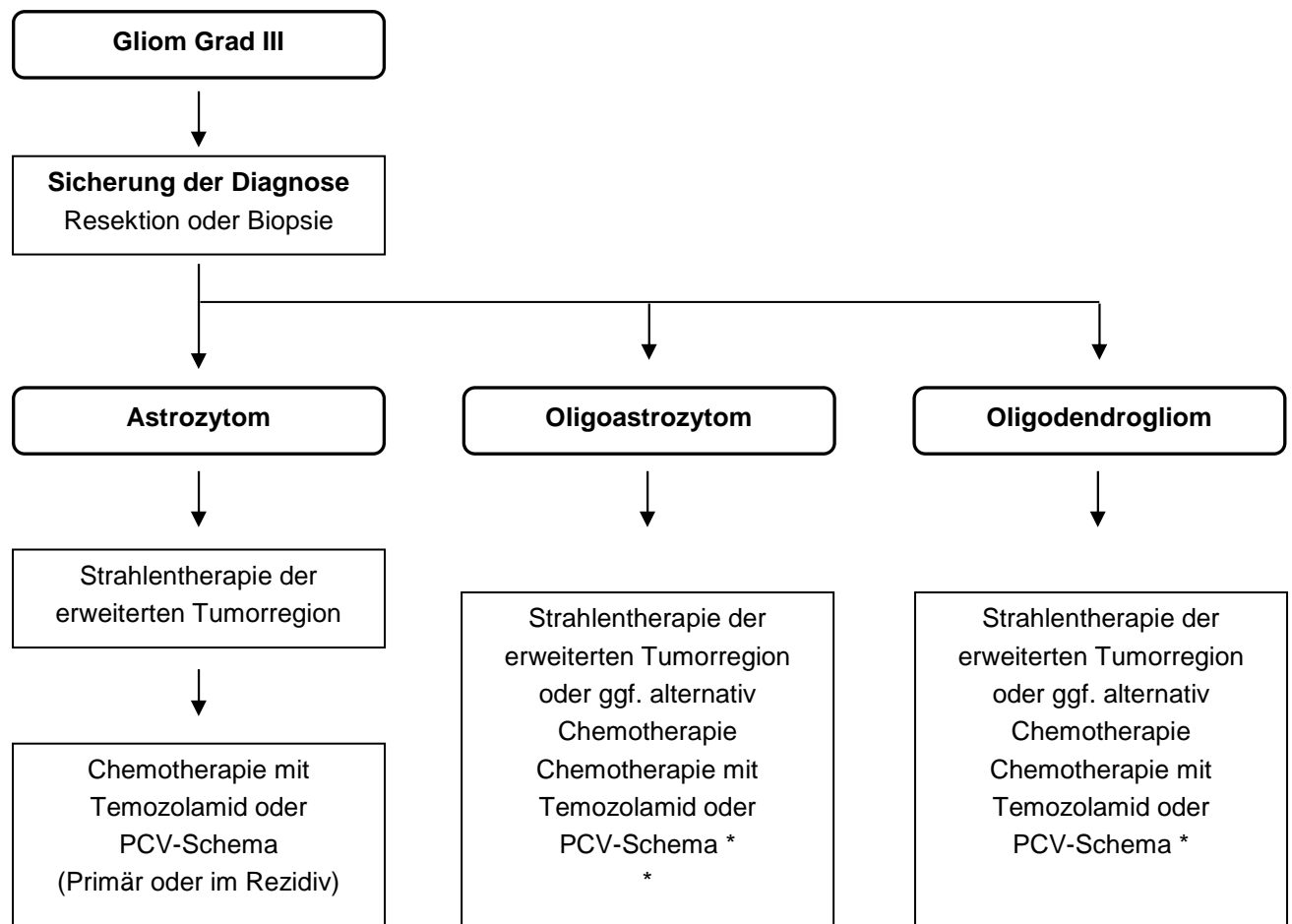
Abbildung 12: Algorithmus der therapeutischen Maßnahmen bei einem Gliom Grad IV [34]

3.1.2. Therapeutisches Vorgehen bei Gliom Grad III Verdacht

Bei einem Verdacht auf Gliom Grad III wird gemäß Deutscher Gesellschaft für Neurologie folgendes therapeutisches Vorgehen empfohlen [60]:

Die vollständige Resektion wird angestrebt, alternativ erfolgt eine Biopsie zur Diagnosesicherung und Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion. Die Chemotherapie ist beim anaplastischen Astrozytom wirksam, der optimale Zeitpunkt ist aber unklar (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).

Anaplastische Oligoastrozytome und anaplastische Oligodendrogliome werden analog behandelt. Standardtherapie dieser Tumoren bleibt neben der Resektion bzw. Biopsie die alleinige Strahlentherapie, wenngleich die primäre Chemotherapie mit Temozolomid oder nach dem PCV-Schema wahrscheinlich ähnlich wirksam ist. Die Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie ist nicht indiziert.



*eine Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie ist nicht indiziert

Abbildung 13: Algorithmus der therapeutischen Maßnahmen bei einem Gliom Grad III [60]

3.2. Operation

Der Benefit eines operativen Eingriffs bei einem Glioblastoma m. und die damit verbundene Reduktion der Tumormasse wurde lange kontrovers diskutiert. Unterschiedliche Studien kamen in Bezug auf die Überlebenszeit bei biopsierten, subtotal- und total resezierten Patienten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

In Studien mit postoperativen MRT-Kontrollen zeigte sich, dass Patienten ohne Nachweis eines kontrastmittelaufnehmenden Resttumors ein durchschnittlich längeres Überleben hatten, als Patienten, die einen Resttumor in der MRT-Untersuchung aufwiesen. Bei Patienten mit neurologischem Defizit und gesteigertem Hirndruck wird ein operatives Vorgehen immer angestrebt, falls es die Lage des Tumors und der Allgemeinzustand des Patienten erlauben. Mit der Operation wird eine schnelle Druckentlastung erreicht, zusätzlich wird durch Schnellschnitt die histologische Diagnose erhärtet. Ein weiteres Argument für ein operatives Vorgehen ist die schnellere Reduktion der Kortikosteroidgabe und damit verbunden die Minimierung von Nebenwirkungen wie beispielsweise Infektionen. [33] Dabei wird der operative Zugang so gewählt, dass die Funktion von wichtigen Gehirnarealen geschont wird. Durch die mikrochirurgische Technik konnten die Gehirnoperationen präziser gemacht werden. Zur verbesserten Tumorkonlokalisierung wird eine Neuronavigation durchgeführt. Intraoperativ kommt in den meisten neurochirurgischen Zentren zur besseren Abgrenzbarkeit von gesundem Gewebe und Tumorgewebe das Ultraschall zum Einsatz. In einigen Zentren wird intraoperativ eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Im Stadium der Erprobung befinden sich diverse Monitoringverfahren, um die neurologische Funktion während der Operation zu überprüfen. So z.B. die Registrierung der Sprachfähigkeit.

Postoperativ sollte binnen 72 Stunden eine Kontrolluntersuchung mittels MRT erfolgen, um Komplikationen zu erfassen und das Ergebnis der Operation im Sinne eines Resttumors zu beurteilen. [29] - [34]

3.3. Aminolaevulinsäure (ALA)

Im Rahmen einer Studie der Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf wurde die Fragestellung erneut diskutiert, ob ein operatives Vorgehen die Überlebenszeit bei Glioblastompatienten verlängert. Es nahmen 270 Patienten mit malignen Gliomen an der so genannten ALA-Studie teil. Durch dieses Verfahren wurde die Darstellbarkeit des Tumors für den Operateur erhöht. Die Anzahl der „Totalresektionen“ stieg im postoperativen MRT von 35% auf 65 %. Das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten konnte von 21% auf 41% gesteigert werden.

Wegen der geringen Patientenzahl und der uneinheitlichen Folgetherapie konnte leider keine statistische Signifikanz erreicht werden, es scheint aber als wahrscheinlich, dass eine „Totalresektion“ zu einem längeren Überleben führt. Die Patienten mit sichtbarem Resttumor nach der Operation überlebten im Durchschnitt 12,9 Monate, die Patienten mit „Totalresektion“ im Durchschnitt 17,9 Monate. [35]

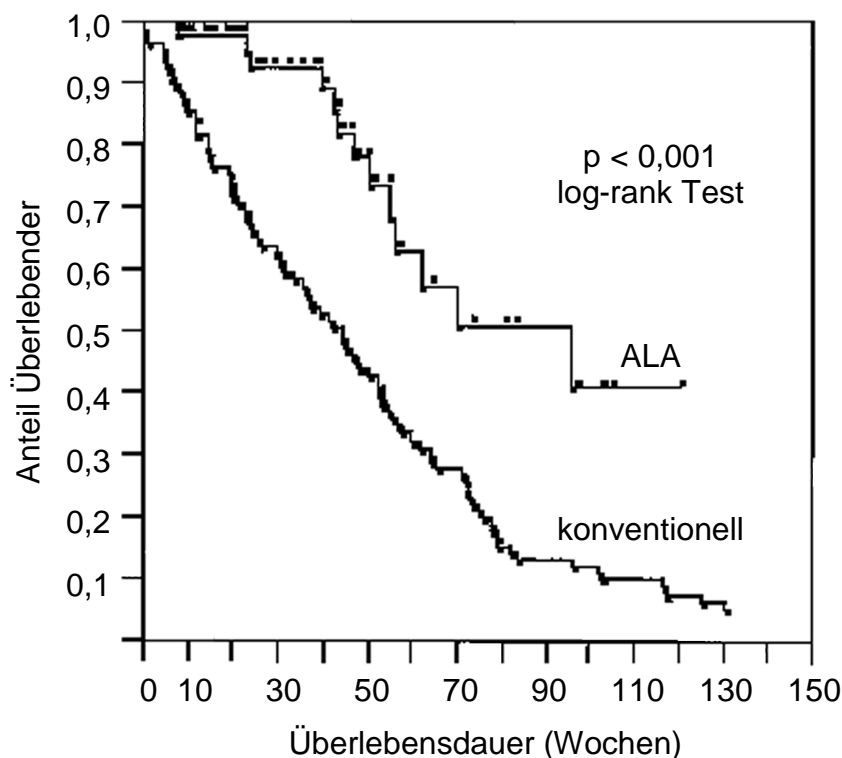


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve [56]

Die Abbildung 14 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven von allen Patienten, die mit 5-ALA operiert wurden, verglichen mit einem historischen Kollektiv von Patienten, die in konventioneller, mikrochirurgischer Technik operiert wurden.

3.3.1. Praktische Durchführung des Verfahrens

Drei Stunden vor der Operation wurde den Patienten eine Dosis von 20 mg 5-ALA pro kg Körpergewicht oral in wässriger Lösung verabreicht. In gesunden Zellen wird 5-ALA über Protoporphyrin IX zu Häm umgewandelt. In Tumorzellen ist diese Umwandlung durch einen Enzymdefekt nicht vollständig möglich, so dass Protoporphyrin IX sich in den Tumorzellen anreichert. Der Mechanismus basiert scheinbar auf einer vermehrten Aufnahme von 5-ALA durch die Tumorzellen. Während der Operation kann durch Einbringen eines speziellen Filters an die Lichtquelle ein blauviolett Licht erzeugt werden.

Unter diesem Licht fluoresziert der Tumor nach Gabe von 5-ALA rot, das Grenzgebiet zwischen Tumor und gesundem Gewebe erscheint pink. Schlecht erkennbare Tumoranteile werden auf diese Weise zur Darstellung gebracht und sind resezierbar. [36]

3.4. Chemotherapie

Erst seit dem Jahr 2000 ist die Chemotherapie mit der Zulassung von Temozolomid zum festen Bestandteil bei der Therapie des Glioblastoms geworden.

Chemotherapeutika, die vor Temozolomid zum Einsatz kamen, zeigten keine sichere Signifikanz bei der Verlängerung der Überlebenszeit, es gab jedoch Hinweise auf eine gewisse Wirksamkeit von Nitrosoharnstoffpräparaten. [37-39]

In der EORTC/NCIC-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Temozolomidgabe (75 mg/m² KOF) simultan zur Radiatio und anschließend sechs Zyklen als Blocktherapie (150-200 mg/m²KOF/d an 5 von 28 Tagen) zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit geführt haben. Das progressionsfreie Überleben konnte im Durchschnitt von 5 auf 6,9 Monate verlängert werden. Das Gesamtüberleben stieg von 12,1 Monaten auf 14,6 Monate. Die Zweijahresüberlebensrate stieg von 10,4% auf 26,5%. [40], [41]

Temozolomid ist ein Nitromidazolderivat, welches durch Alkylierung seine Wirksamkeit erreicht und eine relativ geringe Akuttoxizität zeigt. Es hat eine gute Bioverfügbarkeit und passiert die Blut-Hirn-Schranke.

Von einer Temozolomidtherapie profitierten Patienten am stärksten, bei denen eine Methylierung des Promotors der O₆-Methylguanin-Methyltransferase-Enzyms (MGMT) in den Tumorzellen nachweisbar ist. Bei Tumorzellen mit Methylierung des Promotors der O₆-Methylguanin-Methyltransferase-Enzyms (MGMT) kann die DNA nach Alkylierung durch das Temozolomid nicht mehr repariert werden. Bei funktionstüchtiger MGMT wird der Chemotherapieeffekt durch Abspaltung der Alkylgruppe durch die MGMT rückgängig gemacht.

Patienten, die nicht eine Methylierung der MGMT aufwiesen, hatten trotz Temozolomidgabe kein längeres Überleben als Patienten mit alleiniger Radiotherapie. Eine Therapie mit Temozolomid sollte früh begonnen werden. Studien haben ergeben, dass Patienten, welche initial Temozolomid erhielten, länger überlebten, als Patienten, die das Chemotherapeutikum erst im Rezidiv bekamen. [42]

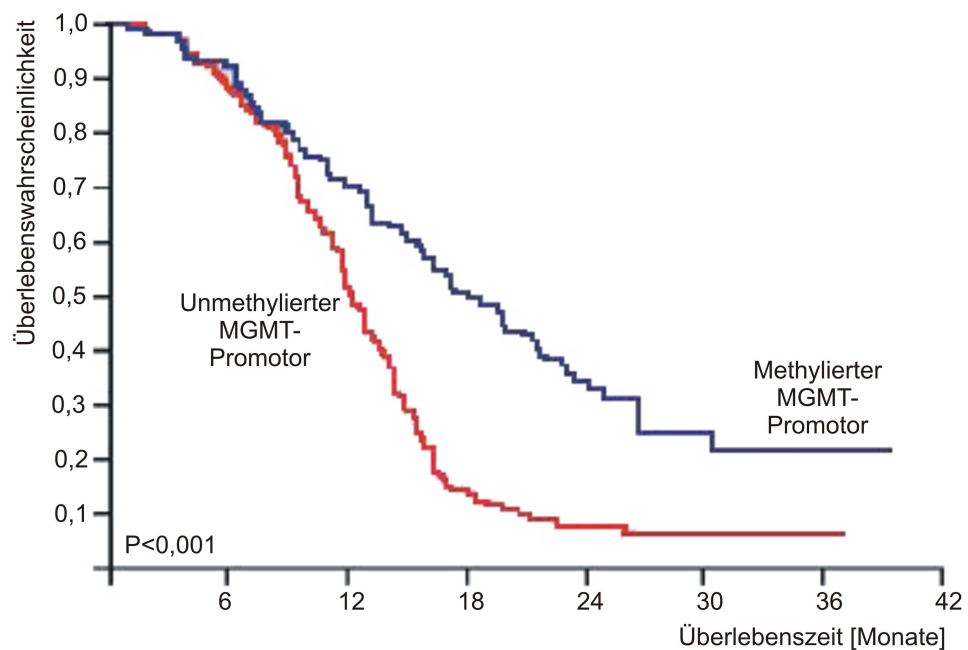


Abbildung 15: Überlebenskurven der Patienten unter Temozolomid-Therapie mit bzw. ohne methyliertem MGMT-Promoter [57]

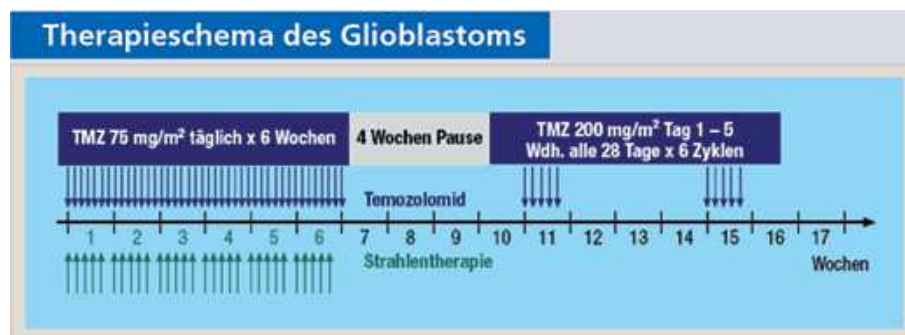


Abbildung 16: Temozolomidtherapie / Radiotherapie und nachfolgende adjuvante Therapie mit Temozolomid

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Überlebenskurve von Patienten mit einer kombinierten Radio- und Chemotherapie im Vergleich zu einer Patientengruppe, welche lediglich eine Radiotherapie erhalten hat.

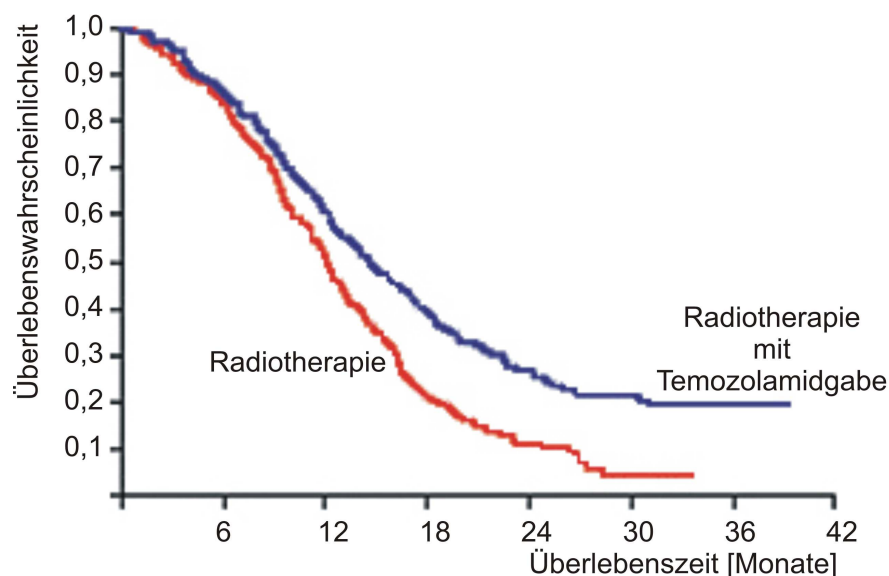


Abbildung 17: Überlebenskurven von Patienten unter Radiotherapie mit bzw. ohne Temozolomidgabe [58]

3.4.1. Neue Therapieansätze mit Temozolomid

| Publizierte Temozolomid-Schemata für die Monotherapie hoch maligner Gliome beim Menschen (Auswahl) | | | | | | | |
|--|-------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Dosis | Zeitraum | Kommentar/Indikation | Autor / Jahr | | | | |
| 75 mg/m ² | d1-42 in 42 d | begleitend zur Strahlentherapie (Ersttherapie beim Glioblastom) | Stupp, 2005 | | | | |
| 150-200 mg/m ² | d1-5 in 28 d | einziges zugelassenes Schema (Erst- und Rezidivtherapie bei malignen Gliomen) | Stupp, 2005; Brada, 2001; Yung, 2000; Yung, 1999 | | | | |
| 150 mg/m ² | d1-7 und d15-21 in 28 d | „Schaukelschema“ – 2,1-fache Dosis im Vergleich zum Standardschema | Wick A et al., 2007; Wong S, 2006; Wick W, 2004 | | | | |
| 75 mg/m ² | d1-21 in 28 d | „intensiviertes“ Schema – 1,6-fache Dosis im Vergleich zum Standardschema | Brandes, 2006 | | | | |
| 10 mg/m ² | d1-28 in 28 d | „metronomisches“ Schema; zahlreiche Varianten von 10 mg/m ² alle 3 Tage bis 40 mg/m ² – andere Rationale im Vergleich zum Standardschema (Antiangiogenese) | Tuettenberg, 2005 | | | | |

Angegeben ist die Erst- beziehungsweise wichtigste Publikation (z. B. Medikamentenzulassung) für das jeweilige Schema (d = Tage)

| Publizierte Daten zum Re-Challenge mit Temozolomid | | | | | | | |
|--|---------------|---|--------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|------------------|
| Entität | Patienten [n] | Schema im Re-Challenge | Ansprechen (CR + PR) [%] | Stabilisierungen (SD) [%] | mTTP [w] | mOS from Re-Challenge [w] | Autor / Jahr |
| WHO Grad II-IV | 14 | 150-200 mg/m ² d1-5/28d | 29 | 14 | 14 | n.r. | Franceschi, 2005 |
| WHO Grad III/IV | 14 | 150 mg/m ² d1-7 + d15-21/28d | n.r. | n.r. | 24 | 38 | Wick, 2007 |
| WHO Grad III | 18 | unterschiedlich* | 30 | 38 | 32,0 | 82,0 | Hau, n.p. |
| WHO Grad IV | 18 | unterschiedlich* | 24 | 43 | 20,4 | 44,3 | Hau, n.p. |

CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; mTTP = median time to progression; mOS = median overall survival; n.r. = nicht berichtet; w = Wochen; n.p. = nicht publiziert; KOF = Körperoberfläche.

* EORTC 26981-22981/NCI-C 3.0 (75 mg/m² KOF täglich begleitend zur Strahlentherapie, dann 150-200 mg/m² KOF Tag 1-5 in 28 Tagen) oder adjuvant 150-200 mg/m² KOF Tag 1-5 in 28 Tagen oder 150 mg/m² KOF Tag 1-7 und 15-21 in 28 Tagen oder 75 mg/m² KOF Tag 1-21 in 28 Tagen oder 20 mg Gesamtdosis täglich

Abbildung 18 : Behandlungsschemata mit Temozolomid [59]

Eine intensivierete Temozolomidtherapie (TMZ) wurde in mehreren Studien durchgeführt. Dabei wurde TMZ an 7 von 14 Tagen verabreicht (150-200 mg/m²KOF/d) oder an 21 von 28 Tagen (75 mg/m² KOF/d). Die Hoffnung dieses Therapieschemas liegt in einem Profit der Patienten mit nicht methylierter MGMT. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass unter dieser Therapie (21/28 Tage) die MGMT auf 20% des Ausgangswertes in Lymphozyten gesenkt werden konnte. Somit hofft man auf eine verbesserte Wirksamkeit des Temozolomids bei der o. g. Patientengruppe.

3.5. Radiotherapie

Die Radiotherapie ist der dritte Pfeiler in der Therapie des Glioblastoms. Sie führt zu einer durchschnittlichen Lebensverlängerung um ca. 3-6 Monate, insbesondere bei geringem Resttumor. [43]

Eine Strahlentherapie wird bei einem Glioblastoma m. immer dann angestrebt, wenn es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt. Bei älteren Patienten müssen Kosten und Nutzen gegeneinander abgewogen werden. Besonders diese Patientengruppe profitiert jedoch von einer Radiotherapie mit 17 Wochen progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu sieben Wochen ohne Bestrahlung. Die Überlebenszeit verlängert sich auf 6,5 Monate im Vergleich zu vier Monaten ohne Radiotherapie. [44]

Vor der Bestrahlung wird mittels MRT ein Zielvolumen bestimmt. Dabei ist bei dem Glioblastoma multiforme bekannt, dass die Tumorgrenzen von dem umgebenden Ödem mittels MRT nicht immer sicher zur Darstellung kommen. In einigen Zentren wird noch zusätzlich eine PET-Untersuchung durchgeführt, um die Tumorausdehnung besser abschätzen und das Bestrahlungsvolumen genauer bestimmen zu können.

Besonders wichtig ist, dass der Patient während der Planung und Durchführung der Bestrahlung exakt gelagert wird. Hierfür wird eine Gesichtsmaske für jeden Patienten individuell angefertigt. Die Lagerung wird vor der Bestrahlung mittels Durchleuchtung kontrolliert.

Die Strahlenempfindlichkeit des Gehirns ist an verschiedenen Stellen unterschiedlich und hängt von der Fraktionierung ab. Üblicherweise werden Einzeldosen von 1,8 bis 2Gy verabreicht. Es werden ca. 60Gy als Maximaldosis in 6 Wochen angestrebt. Alternative Bestrahlungsschemata sind bei entsprechender Indikation möglich, so zum Beispiel höhere Einzeldosen mit verkürzter Gesamtbestrahlungszeit oder verringerter Gesamtdosis bei Patienten im schlechten Allgemeinzustand. [45]

Die folgende Abbildung zeigt die Bestrahlungsplanung eines Patienten mit einem Glioblastoma multiforme. Der Tumor ist rechts temporoparietal lokalisiert.

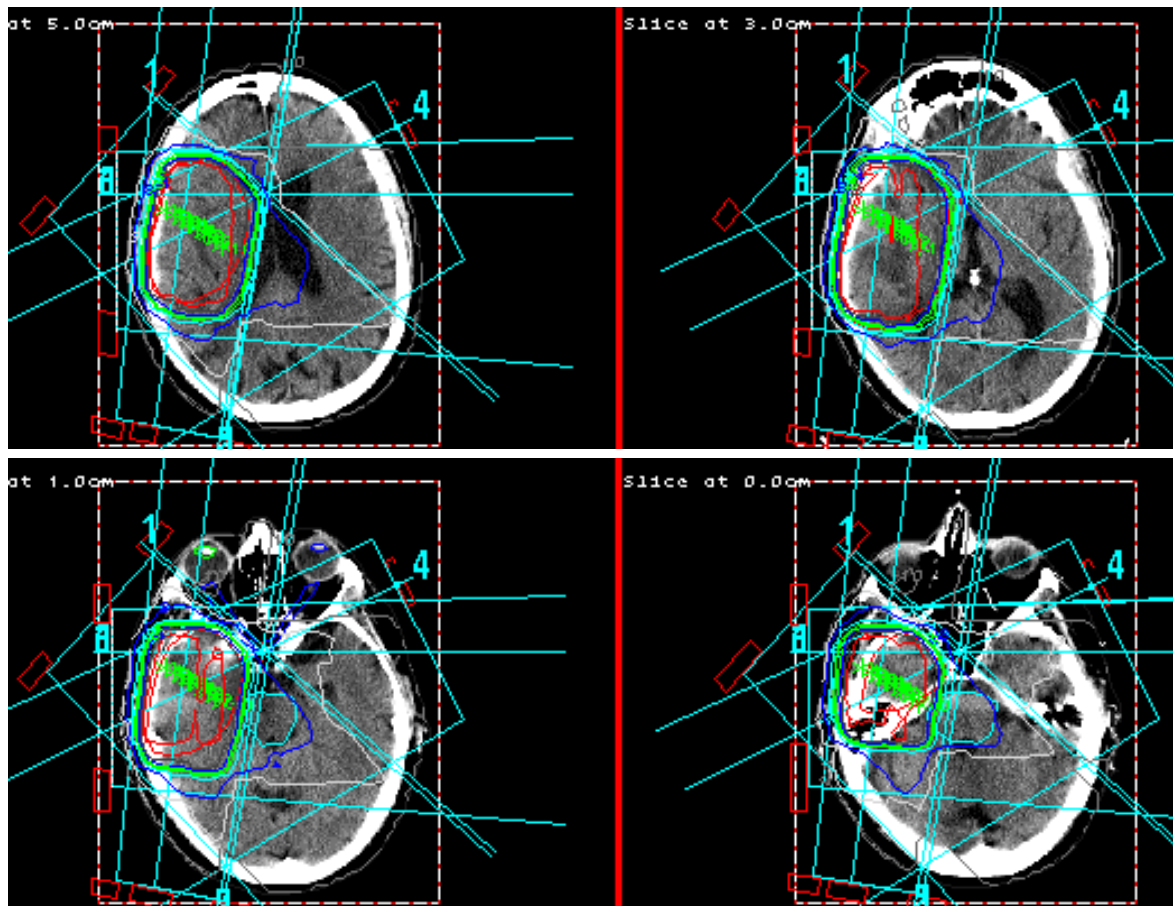


Abbildung 19: Bestrahlungs-Schema eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [48]

Die Abbildung 20 zeigt eine 3-D-Bestrahlungsplanung eines Patienten. Dargestellt wird das Planungszielvolumen (rote Linie), die Risikostrukturen wie Hirnstamm (grüne Linie), die Sehnerven (blaue Linie) und die Linsen (blauer und grüner Bereich).

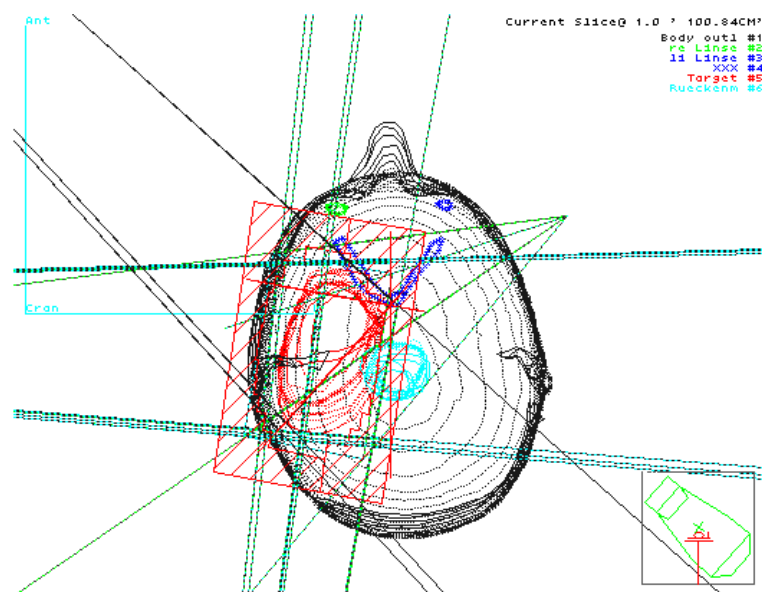


Abbildung 20: 3D-Bestrahlungs-Planung eines Patienten mit einem Glioblastoma m. [48]

4. Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie der Abteilung für Strahlentherapie des St. Vincenz Krankenhauses in Limburg.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von 1997 bis 2008. Ausgewertet wurden die archivierten Akten aller Patienten, die im oben genannten Zeitraum wegen eines Glioblastoma multiforme oder eines hirneigenen Tumors Grad III nach WHO therapiert wurden.

4.1. Erhobene Daten

Folgende Daten wurden im Zuge dieser Untersuchungen zusammengestellt und ausgewertet:

1. Geschlecht
2. Geburtsdatum
3. Histologie des Tumors
4. Bildgebung
5. Lokalisation des Tumors / Operabilität
6. Therapiezeitraum
7. Therapieverfahren: Biopsie
Operation (subtotal / total)
Radio-Chemotherapie
Operation und Radiotherapie
Operation mit Radio-Chemotherapie
8. Operationsverfahren
9. Bestrahlungsgesamtdosis
10. Ergänzungen zur Bestrahlung
11. Rezidivzeit
12. Rezidiv-OP
13. Survival (Erstdiagnose bis Todeszeitpunkt)

Die operative Versorgung unseres Kollektivs erfolgte in der Regel in den neurochirurgischen Abteilungen der Universitätskliniken in der Nähe, einige Patienten kamen aus dem Ausland.

Die ersten anfallenden Therapieentscheidungen (z.B. Operation versus Biopsie) für die betroffenen Patienten wurden somit in den neurochirurgischen Abteilungen im Rahmen von Tumorkonferenzen gefällt.

Die Bestrahlungsplanung und –Therapie erfolgte im St. Vincenz-Krankenhaus in Limburg nach Zuweisung der Patienten durch die erstbehandelnden neurochirurgischen

Abteilungen. Das Zielvolumen wurde anhand des makroskopisch erfassbaren Tumors in MR, CT und PET zuzüglich eines Sicherheitsabstandes von 2-3cm zur Erfassung des peritumoralen Ödems berechnet.

Die applizierte Gesamtdosis betrug entsprechend den ICRU Vorgaben zwischen 95% und 102% (7% Abweichung) der applizierten Gesamtdosis. Die Patienten erhielten neben der Strahlentherapie je nach Indikation Chemotherapie mit Temozolomid in unserer onkologischen Abteilung.

Die Entscheidungskriterien für oder gegen eine chemotherapeutische Behandlung im Hause wurde in der Patientenakte dokumentiert.

In den Behandlungsverläufen wurden Nebenwirkungen/Komplikationen und die Entwicklung des Allgemeinzustandes festgehalten.

Die Bestrahlungsplanung wurde dem jeweiligen Patienten angepasst, unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Lokalisation des Tumors, der Histologie und der Tumorausdehnung.

Statistische Analyse:

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch in einer Excel ® Tabelle festgehalten. Die statistische Auswertung erfolgte unter Hilfenahme des Programms SPSS Statistics ® Version 19 mit freundlicher Unterstützung des Tumorzentrums der Universitätsklinik Gießen.

4.2. Patientenkollektiv

Es wurden 95 Patientenakten mit Trennung des Kollektivs in primäre Gehirntumoren Grad III nach WHO und Patienten mit einem Glioblastoma multiforme ausgewertet. Als Auswertungszeitraum wurden die Jahre von 1997 bis 2008 gewählt.

Bei unvollständigen Akten konnten fehlende Daten mit der Unterstützung der behandelnden Hausärzte ergänzt werden. Das Todesdatum war bei vielen Patienten bereits bekannt und wurde in der Datenbank der Strahlentherapie des St. Vincenz Krankenhauses festgehalten. Bei den übrigen Patienten konnte über die zuständigen Einwohnermeldeämter und Hausärzte das Todesdatum geklärt werden.

Einschluss / Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden **alle** Patienten mit einem Glioblastoma multiforme oder einem hirneigenen Tumor Grad III nach WHO. Ausgeschlossen wurden Gliome Grad I und Grad II nach WHO. Weitere Ausschlusskriterien gab es nicht.

5. Überlebensstatistik

5.1. Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs

In unserem Kollektiv befanden sich 95 Patienten mit Gliomen Grad III und Grad IV nach WHO. Diese wurden in verschiedenen Kliniken vorbehandelt und erhielten ihre Radiotherapie im St. Vincenz-Krankenhaus in Limburg. Die Vorbehandlungen und Nachbehandlungen fielen unterschiedlich aus. Manche Patienten verweigerten jegliche Behandlung oder waren in sehr schlechtem Allgemeinzustand, so dass auf weitere Therapie verzichtet wurde. Diese Patienten wurden in diese Arbeit dennoch eingeschlossen.

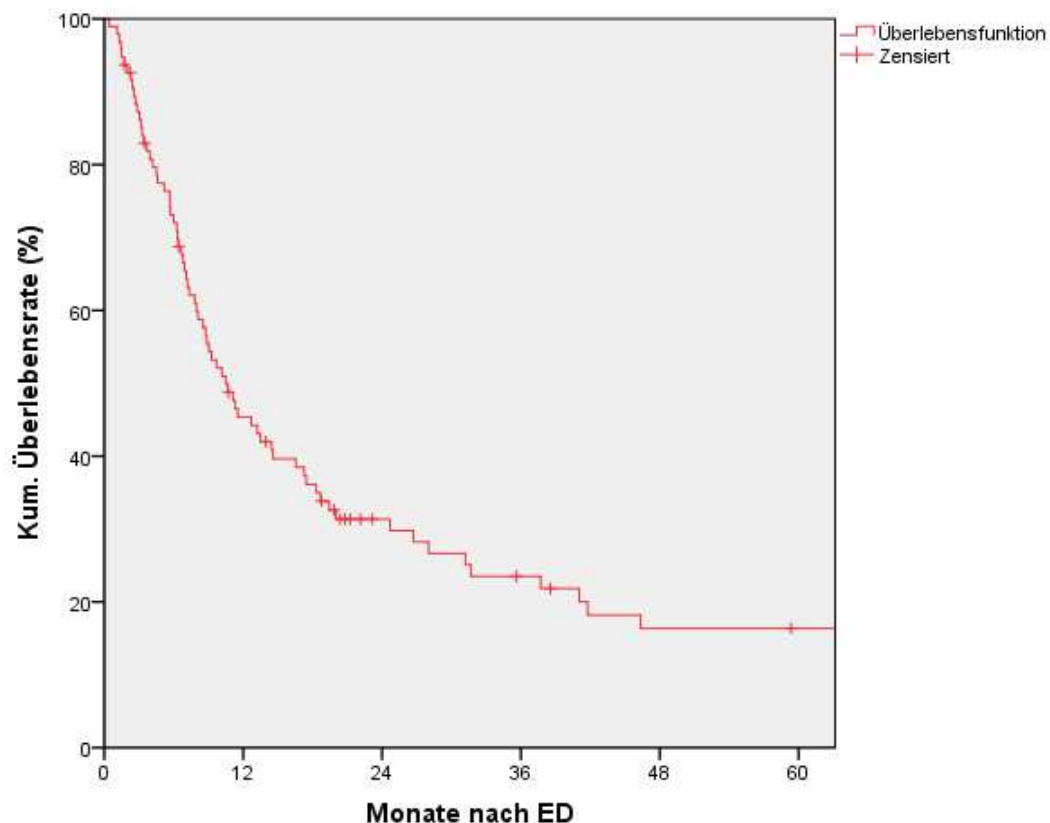


Abbildung 21: Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs

Die mediane Überlebenszeit betrug unabhängig von der Histologie und Therapie ca. 10,5 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 45,4% und die 2-Jahres-Überlebensrate 31,4%.

Tabelle 5: Mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs

| Gesamtkollektiv | |
|------------------------------------|------|
| Anzahl | 95 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,5 |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | |
| 12 Monaten | 45,4 |
| 24 Monaten | 31,4 |
| 36 Monaten | 23,5 |
| 60 Monaten | 16,4 |

5.1.1. Lokalisation der Gehirntumore

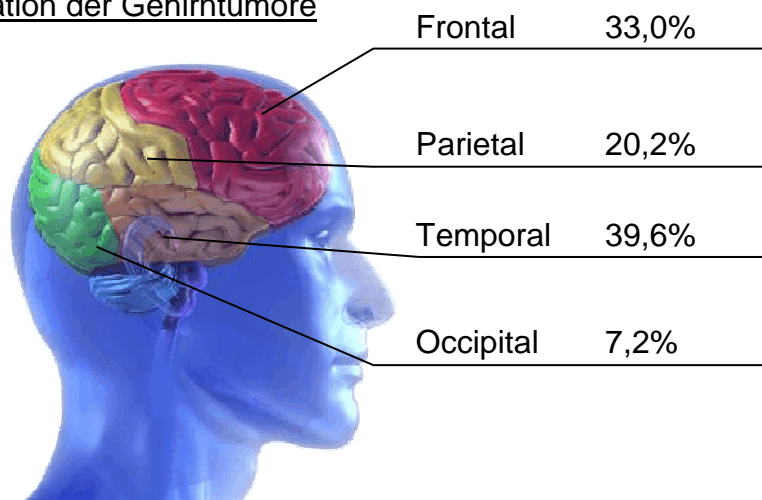


Abbildung 22: Lokalisation und Häufigkeitsverteilung der Gliome Grad III und Grad IV

5.1.2. Balkeninfiltration bei Erstdiagnose

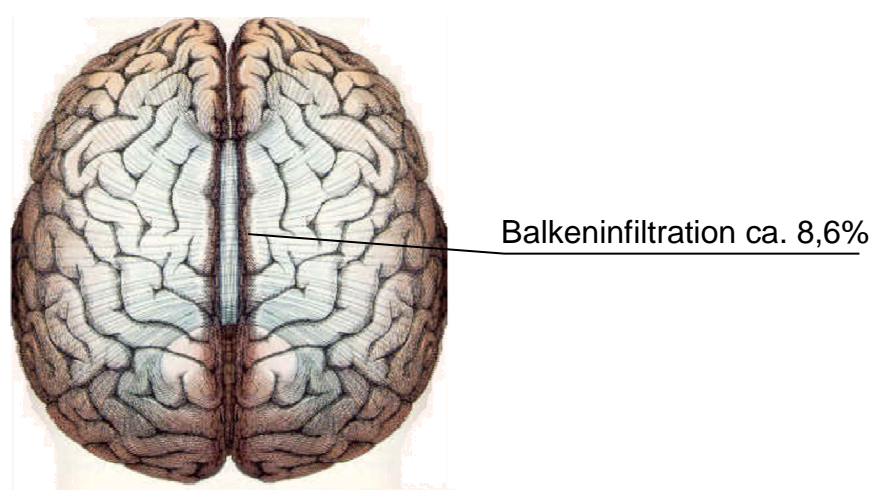


Abbildung 23: Häufigkeit der Balkeninfiltration bei Gliomen Grad III und Grad IV unseres Kollektivs

Bei 9 Patienten in unserem Kollektiv war der Balken bei Erstdiagnose bereits infiltriert, dies entspricht ca. 8,6 % des Gesamtkollektivs.

5.2. Univariate Auswertungen

5.2.1. Altersverteilung der Patienten mit Überlebensfunktion

Die Überlebensfunktion des Patientenkollektivs wurde in Abhängigkeit vom Alter ausgewertet.

Patienten unter 60 Jahren überlebten deutlich länger als Patienten über 60 Jahren bzw. über 70 Jahren. Bei den jüngeren Patienten waren mehr Gliome Grad III diagnostiziert worden als bei den älteren Patienten. (Siehe hierzu das nachfolgende Kapitel).

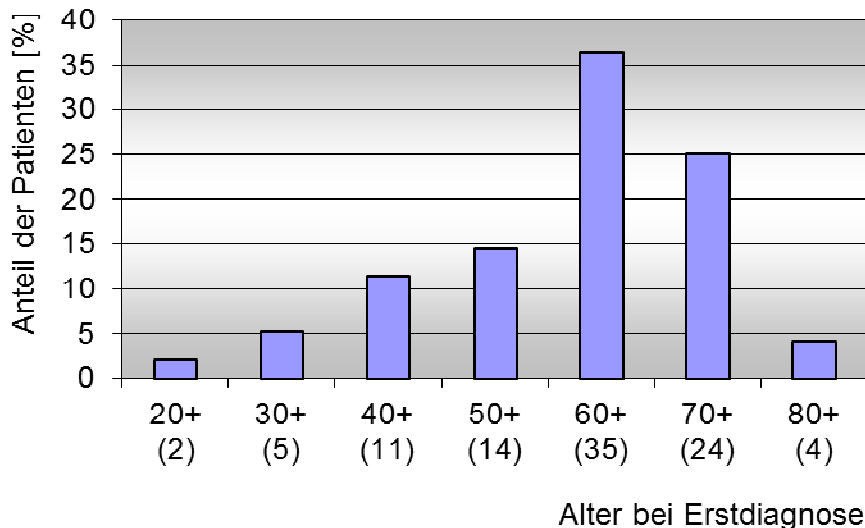


Abbildung 24: Diagramm der Altersverteilung der Patienten bei der Erstdiagnose (Anzahl der Patienten in Klammern)

Die Mediane Überlebenszeit betrug für Patienten unter 60 Jahren 37,7 Monate, ab 60 Jahren bis 69 Jahre wesentlich schlechtere 9,1 Monate und ab 70 Jahren nur 5,7 Monate.

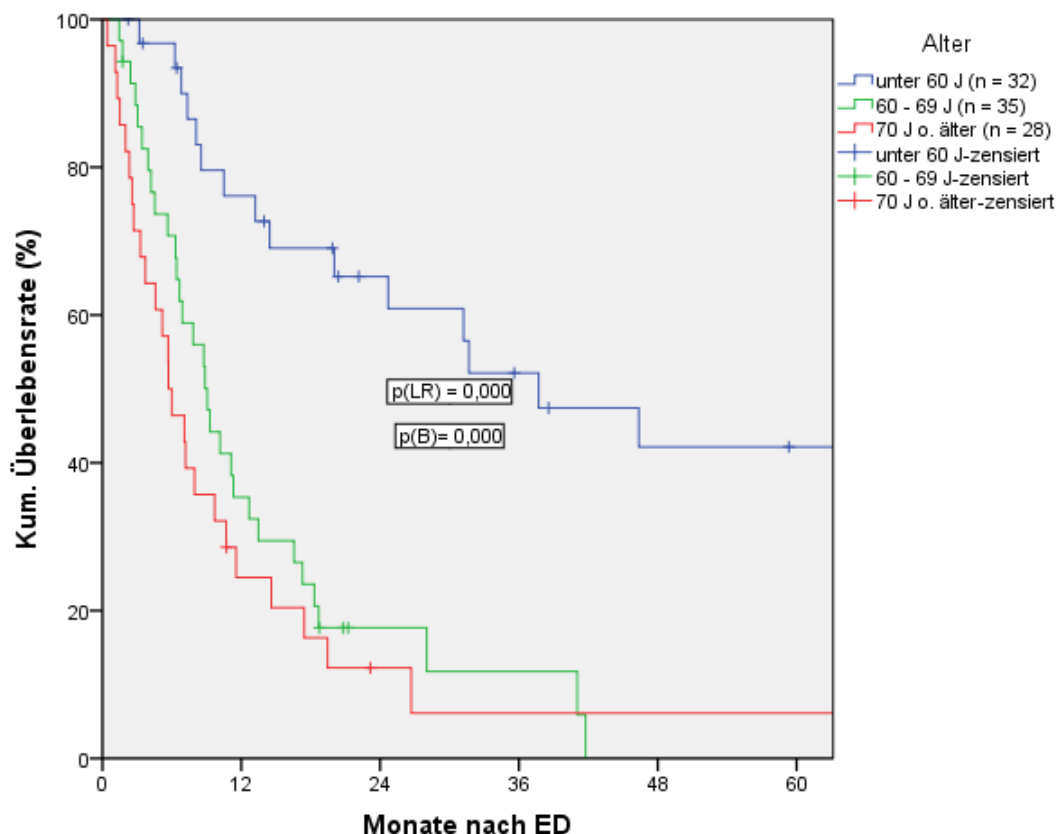


Abbildung 25: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Alter

Anhand der Überlebensfunktion kann nachvollzogen werden, dass 76,1% der Patienten unter 60 Jahren nach einem Jahr noch am Leben waren. 65,2% waren nach zwei Jahren noch am Leben. Bei den Patienten ab 60 Jahren sind die Ergebnisse mit 35,4% bzw. 17,7% wesentlich schlechter. Bei den Patienten ab 70 Jahren waren 24,5% nach einem Jahr noch am Leben und 12,2% nach zwei Jahren.

Siehe hierzu auch nachfolgende Tabelle:

Tabelle 6: Altersverteilung im Kollektiv mit Überlebensrate

| Alter | Unter 60 J | 60-69 J | 70+ J |
|------------------------------------|------------|---------|-------|
| Anzahl | 32 | 35 | 28 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 37,7 | 9,1 | 5,7 |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | |
| 12 Monaten | 76,1 | 35,4 | 24,5 |
| 24 Monaten | 65,2 | 17,7 | 12,2 |
| 36 Monaten | 52,2 | 11,8 | 6,1 |
| 60 Monaten | 42,2 | 0,0 | 6,1 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,000 | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,000 | | |

5.2.2. Geschlechterverteilung im Kollektiv mit Überlebensfunktion

Unser Kollektiv bestand aus 45 Männern und 50 Frauen.

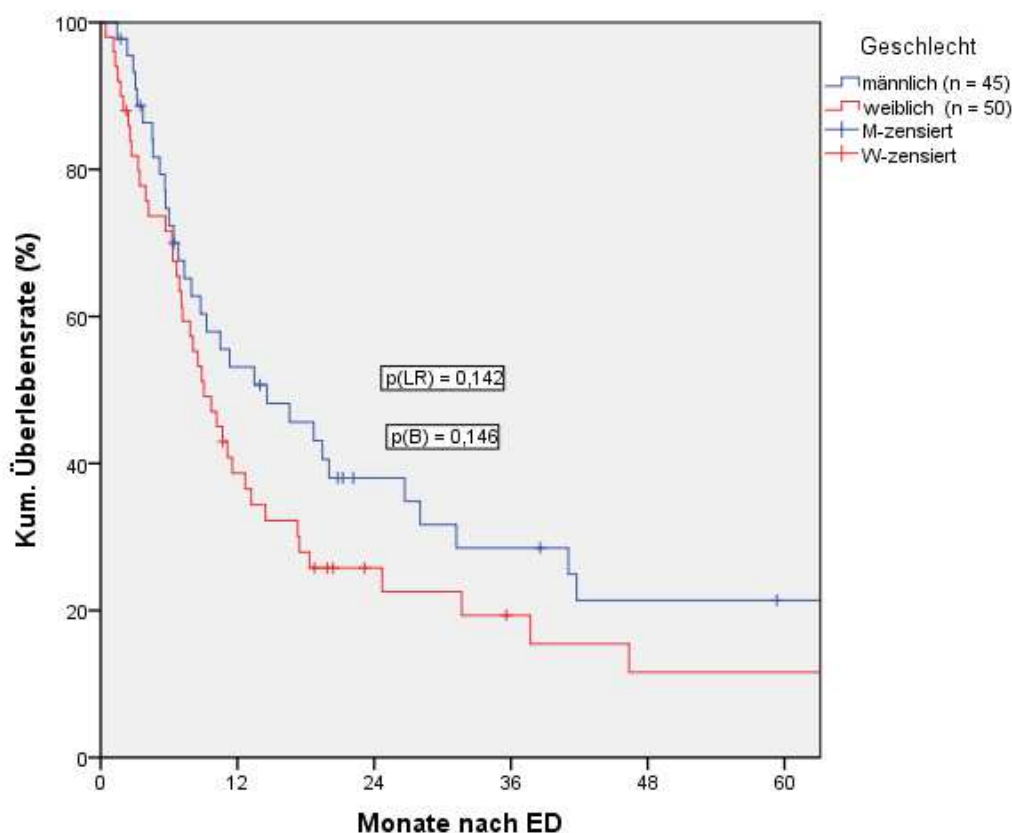


Abbildung 26: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht

Ausgewertet wurde die Überlebenszeit der weiblichen und männlichen Patienten im Vergleich. Beim männlichen Geschlecht betrug die Überlebenszeit im Median 14,6 Monaten, beim weiblichen Geschlecht 9,1 Monaten. Für beide Geschlechter gemeinsam 10,5 Monate. Die Unterschiede in der Überlebensfunktion sind nicht signifikant und vermutlich zufällig entstanden.

Tabelle 7: Prozentuale Geschlechtsverteilung der Tumore

| Geschlecht | M | W |
|------------------------------------|-------|------|
| Anzahl | 45 | 50 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 14,6 | 9,1 |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | |
| 12 Monaten | 53,1 | 38,7 |
| 24 Monaten | 38,0 | 25,8 |
| 36 Monaten | 28,5 | 19,3 |
| 60 Monaten | 21,4 | 11,6 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,142 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,146 | |

5.2.3. Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

Die nachfolgende Tabelle und Abbildung verdeutlicht die Verteilung der Gehirntumore nach histologischen Gesichtspunkten im untersuchten Kollektiv.

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der Tumorarten

| Typ | Anzahl | Prozent |
|-----------------|-----------|------------|
| Glioblastoma m. | 66 | 69,5 |
| Gliome Grad III | 29 | 30,5 |
| SUMME | 95 | 100 |

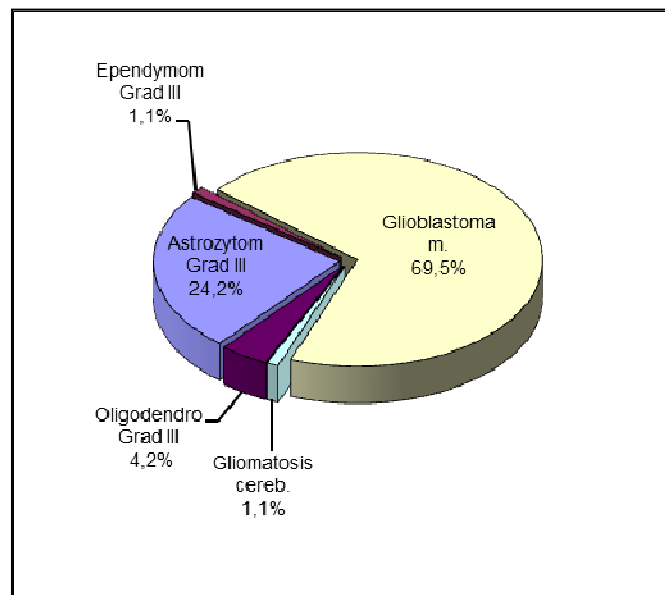


Abbildung 27: Prozentuale Verteilung der Tumorarten

Für die folgende Auswertung wurden alle Patienten des Kollektivs nach histologischem Befund zusammengefasst (Glioblastoma m. und Gliome Grad III). Erwartungsgemäß überlebten Patienten mit einem Gliom Grad III gegenüber den Patienten mit einem Glioblastoma multiforme länger, unabhängig von vorangegangener oder nachfolgender Therapie. Die Ergebnisse waren signifikant. Die mediane Überlebenszeit betrug für die Gliome Grad III 18,7 Monate, für die Glioblastome 9,1 Monate. Hierbei fällt insbesondere das deutlich bessere Langzeitüberleben der Patienten mit Gliomen Grad III im Vergleich zu Glioblastoma m. auf, welches sich nach 12 Monaten zunehmend abzeichnet. Anfänglich verlaufen die Überlebensfunktionen fast deckungsgleich.

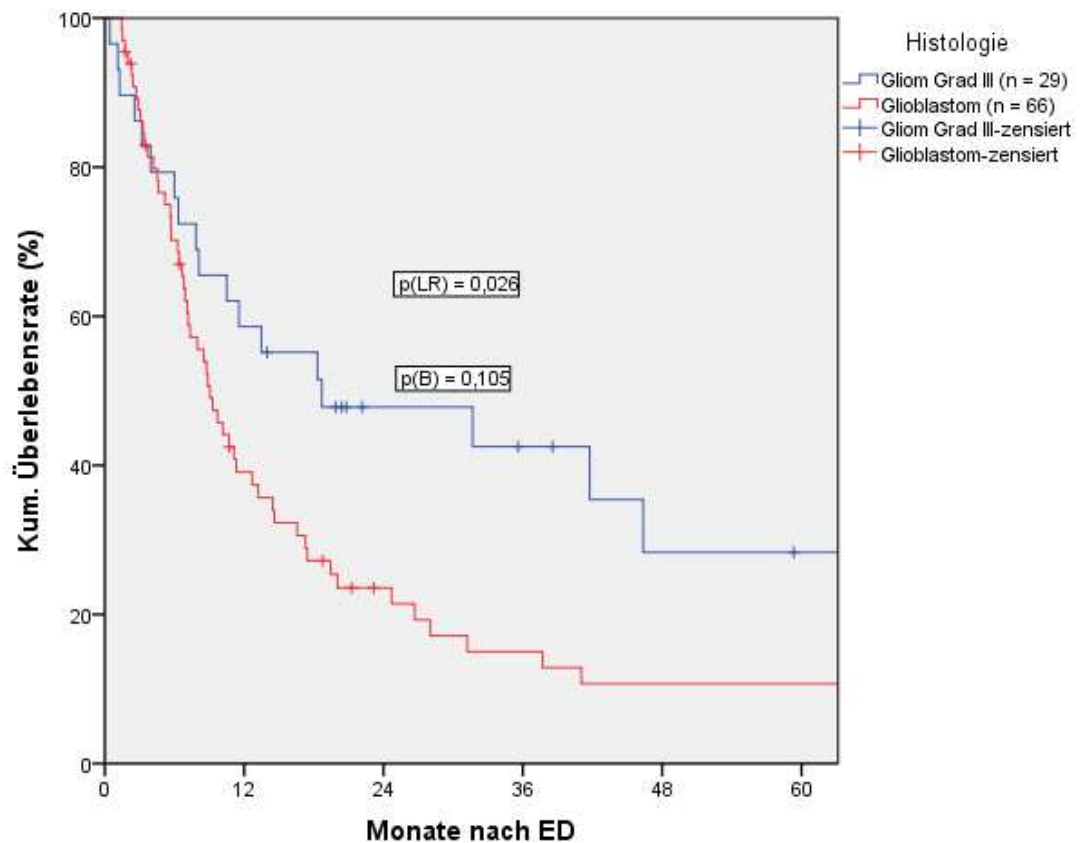


Abbildung 28: Gegenüberstellung der Überlebenszeit der Patienten mit Glioblastoma m. zu Gliomen Grad III

Tabelle 9: Mediane für die Überlebensfunktion und Überlebensrate in Abhängigkeit der Histologie

| Histologie | Grad III | Grad IV |
|------------------------------------|----------|---------|
| Anzahl | 29 | 66 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,7 | 9,1 |
| Gesamtanzahl | 95 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,5 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | |
| 12 Monaten | 58,6 | 39,1 |
| 24 Monaten | 47,8 | 23,6 |
| 36 Monaten | 42,5 | 15,0 |
| 60 Monaten | 28,3 | 10,7 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,026 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,105 | |

5.2.4. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Operation

Von unserem Gesamtkollektiv wurden 70 Patienten operiert. Unabhängig von der Histologie und Nachbehandlung haben die betroffenen Patienten von der Operation signifikant profitiert. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den nicht operierten Patienten 7,2 Monate, bei den operierten Patienten 11,5 Monate.

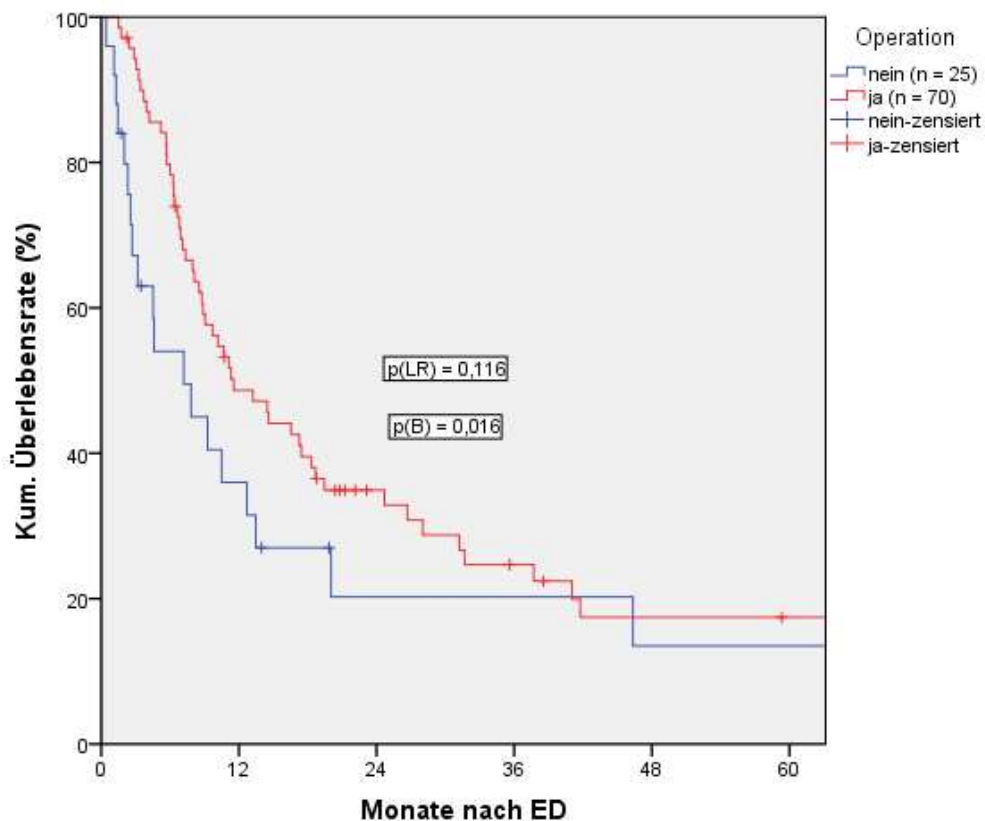


Abbildung 29: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Operation

Die Vorteile der Operation sind bei den Patienten mit einer langen Überlebenszeit (um 40 Monate) nicht mehr ersichtlich. Die Kurvenverläufe der Überlebensfunktion sind dann für die operierten und nicht operierten Patienten fast deckungsgleich.

Zu den Überlebensraten der operierten Patienten siehe nachfolgende Tabelle.

Tabelle 10: Mediane der Überlebenszeit der operierten Patienten unseres Kollektivs

| Operation | Nein | Ja |
|------------------------------------|-------|------|
| Anzahl | 25 | 70 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 7,2 | 11,5 |
| Gesamtzahl | 95 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,5 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | |
| 12 Monaten | 36,0 | 48,7 |
| 24 Monaten | 20,2 | 34,9 |
| 36 Monaten | 20,2 | 24,6 |
| 60 Monaten | 13,5 | 17,4 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,116 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,016 | |

5.2.5. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Temodal ®

34 Patienten unseres Kollektivs haben Temozolomid als Chemotherapeutikum erhalten. Unabhängig von der Histologie haben sie von der Therapie signifikant profitiert. Hauptsächlich Patienten mit Glioblastomen haben leitlinienkonform eine Temozolomidbehandlung erhalten.

Zu den Medianen der Überlebenszeit und Überlebensraten siehe nachfolgende Tabelle.

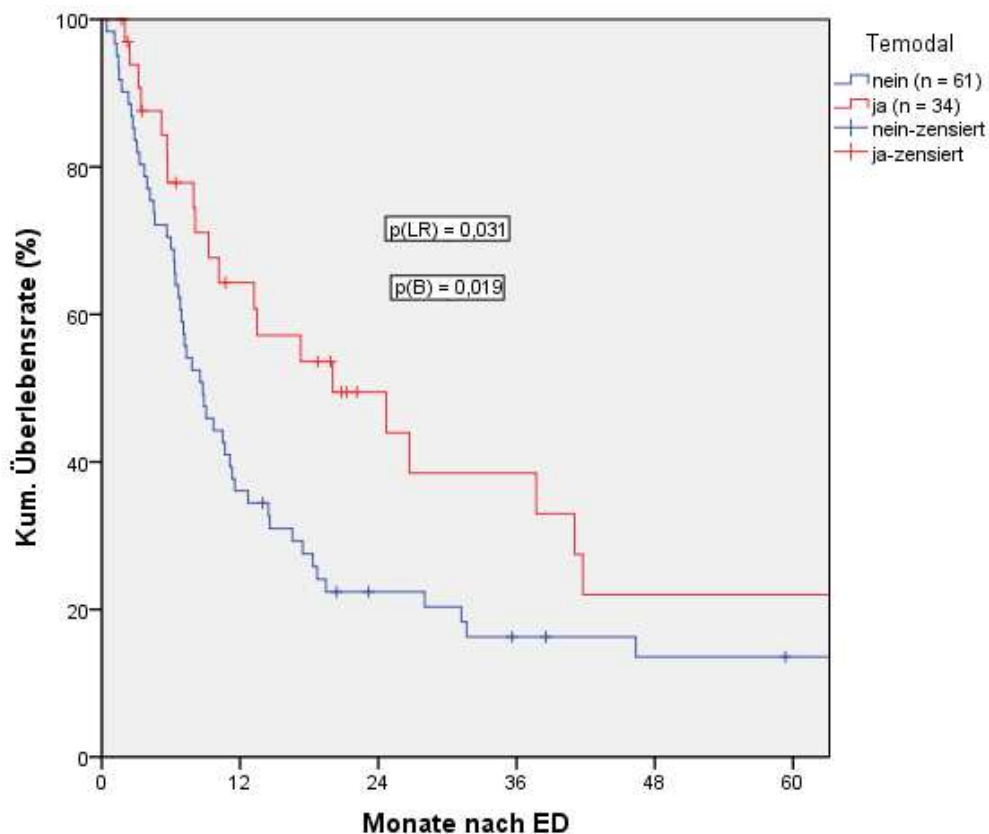


Abbildung 30: Überlebensfunktion der Patienten in Abhängigkeit von der Temozolomidtherapie

Tabelle 11: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensraten in Abhängigkeit von der Temozolomidbehandlung

| Temozolomid | Nein | Ja |
|--|-------|------|
| Anzahl | 61 | 34 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 8,8 | 20,0 |
| Gesamtzahl | 95 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,5 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach Temozolomid | | |
| 12 Monaten | 36,1 | 64,3 |
| 24 Monaten | 22,4 | 49,5 |
| 36 Monaten | 16,3 | 38,5 |
| 60 Monaten | 13,6 | 22,0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,031 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,019 | |

5.2.6. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

In diesem Kapitel wurde das Kollektiv in Patienten aufgeteilt, die ihre geplante Bestrahlungsdosis erhalten haben und in Diejenigen, die sie nicht erreicht haben oder gar keine Radiatio erhalten haben. Wie zu vermuten war, profitierten die Patienten signifikant vom Abschluss ihrer Strahlentherapie. Bei nicht abgeschlossener Radiotherapie überlebten die Patienten im Median 3,4 Monate (viele Therapieabbrüche), nach Abschluss der genannten Behandlung 13,2 Monate. Nach abgebrochener Behandlung oder Verzicht auf eine Strahlentherapie waren nach einem Jahr 25 % der Patienten am Leben, die 2-Jahres Überlebensrate ist wegen mehrerer zensierter Fällen nicht zu ermitteln. Bei den Patienten mit abgeschlossener Behandlung waren es 52,6% nach einem Jahr und 33,3% nach zwei Jahren. Die Vorteile der Strahlentherapie gegenüber keiner Therapie waren bei den „Langzeitüberlebenden“ (ab ca. 30 Monaten) nicht mehr anhand der Überlebensfunktion nachzuvollziehen, die Kurven entwickelten sich zu Gunsten der nicht bestrahlten Patienten weiter. Hier spielten vermutlich die wenigen zensierten Patienten mit längerer Überlebenszeit eine Rolle.

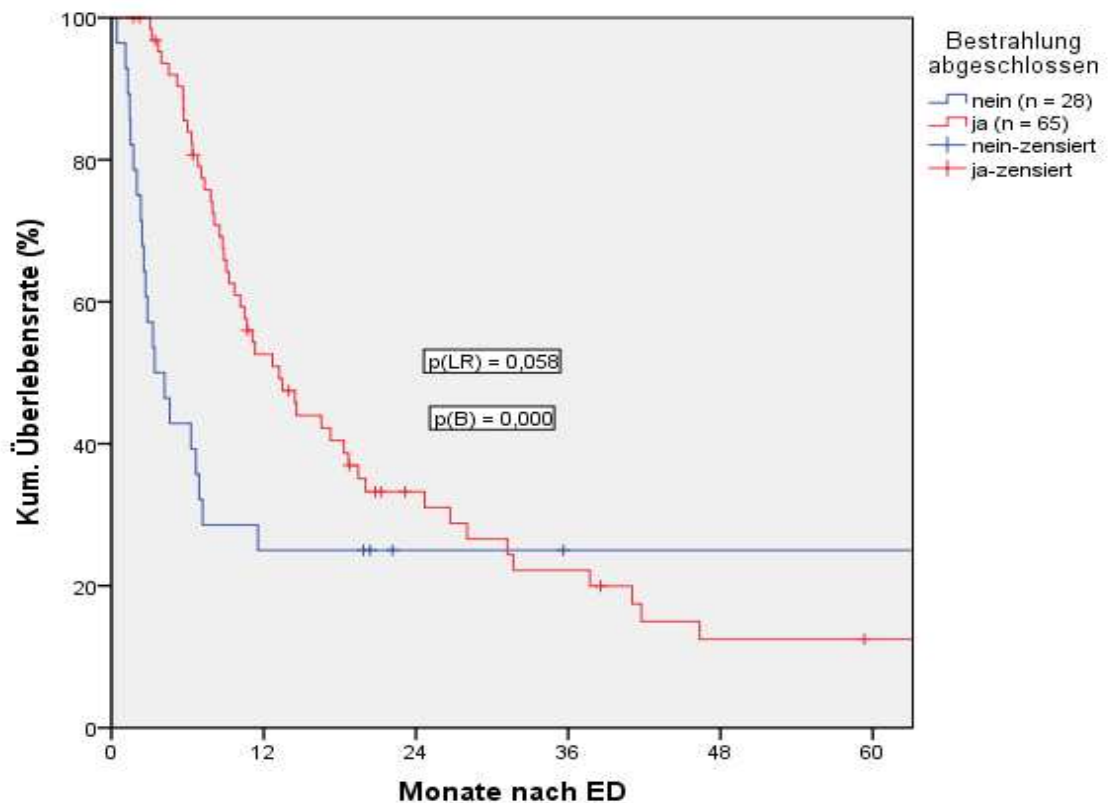


Abbildung 31: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der abgeschlossenen Bestrahlung

In der nachfolgenden Abbildung ist die Überlebensfunktion der Patienten aufgeteilt worden in: Ohne Strahlentherapie, unter 59 Gy und über 59 Gy Gesamtdosis. Somit sind Patienten ohne Strahlentherapie und Patienten mit Therapieabbruch in zwei Gruppen aufgeteilt worden.

Bei dieser Auswertung zeigte sich ein Überlebensvorteil bei einer Gesamtdosis über 59 Gy. Die histologische Diagnose wurde bei dieser Auswertung nicht einbezogen.

Die mediane Überlebenszeit ohne Radiatio betrug 6,3 Monate, die Überlebenszeit mit einer Gesamtdosis unter 59 Gy lag bei schlechteren 2,9 Monaten (Therapieabbrüche), oberhalb von 59 Gy betrug die mediane Überlebenszeit 13,2 Monate.

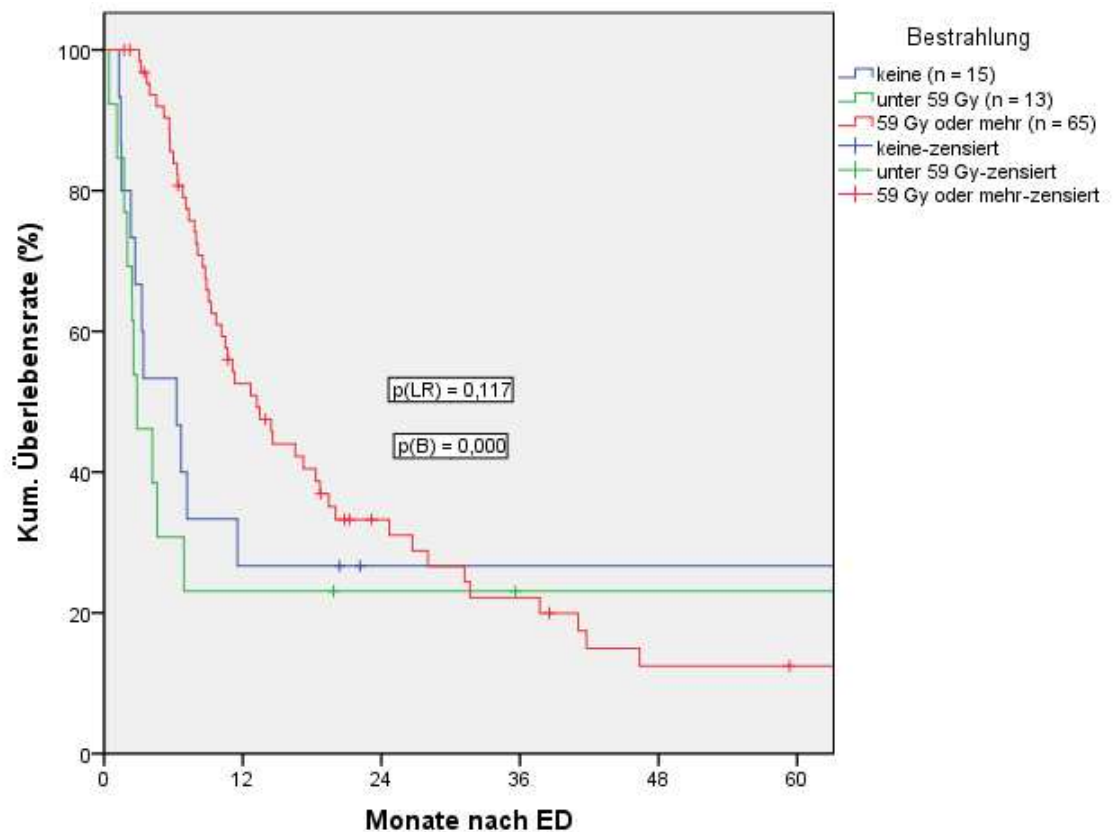


Abbildung 32: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Tabelle 12: Mediane der Überlebensfunktion der verschiedenen Bestrahlungsgesamtdosen in unserem Kollektiv

| Bestrahlung | Keine | < 59 Gy | ≥ 59 Gy |
|------------------------------------|-------|---------|---------|
| Anzahl | 15 | 13 | 65 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 6,3 | 2,9 | 13,2 |
| Gesamtzahl | 93 | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,2 | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | |
| 12 Monaten | 26,7 | 23,1 | 52,6 |
| 24 Monaten | 26,7 | 23,1 | 33,3 |
| 36 Monaten | 26,7 | 23,1 | 22,2 |
| 60 Monaten | 26,7 | 23,1 | 12,5 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,117 | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,000 | | |

5.2.7. Bestrahlungsdosen 59-61,9 Gy, 62-69,9 Gy, 70+ Gy

Hier wurde die Überlebensfunktion des Kollektivs nach Bestrahlungsgesamtdosis zwischen 59 und 61,9 Gy, 62-69,9 Gy und über 70 Gy verglichen. Zu beachten ist, dass sich in der Gruppe von 59 bis 61,9 Gy und 62-69,9 Gy viele Patienten mit Gliomen Grad III befanden (19 Patienten), während in der Gruppe über 70 Gy nur Glioblastompatienten waren. Daraus resultiert ein scheinbarer Überlebensvorteil der Patienten, die eine Gesamtbestrahlungsdosis zwischen 62 und 69,9 Gy erhalten haben. Die Ergebnisse waren nicht signifikant, siehe zu den medianen Überlebenszeiten und Überlebensraten nachfolgende Tabelle.

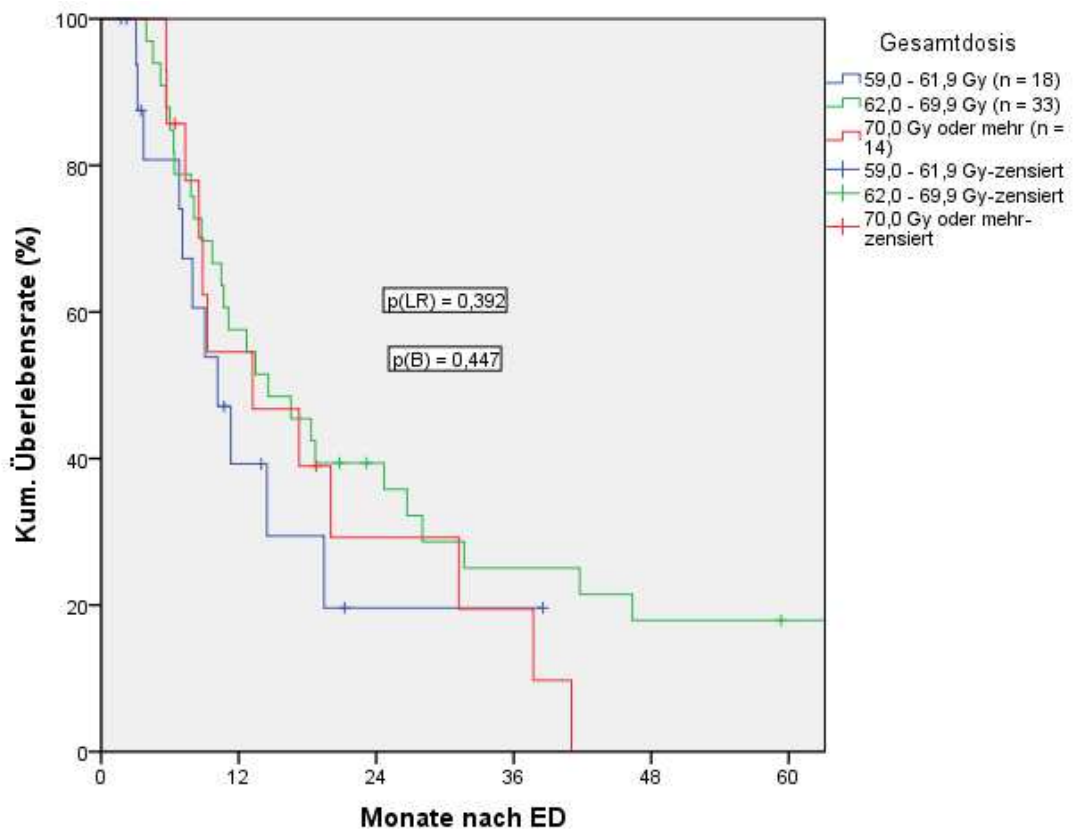


Abbildung 33: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Tabelle 13: Mediane der Überlebensfunktion und Überlebensraten bei den u. g. Bestrahlungsgesamtdosen

| Bestrahlung | 59 – 61,9 Gy | 62 – 69,9 Gy | ≥ 70 Gy |
|--|--------------|--------------|---------|
| Anzahl | 18 | 33 | 14 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,2 | 14,6 | 13,2 |
| Gesamtzahl | 65 | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 13,2 | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach Bestrahlungsdosis | | | |
| 12 Monaten | 39,3 | 57,6 | 54,5 |
| 24 Monaten | 19,6 | 39,4 | 29,2 |
| 36 Monaten | 19,6 | 25,1 | 19,5 |
| 60 Monaten | - | 17,9 | 0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,392 | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,447 | | |

5.2.8. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Gesamtdosis 59-65 Gy/ über 66 Gy

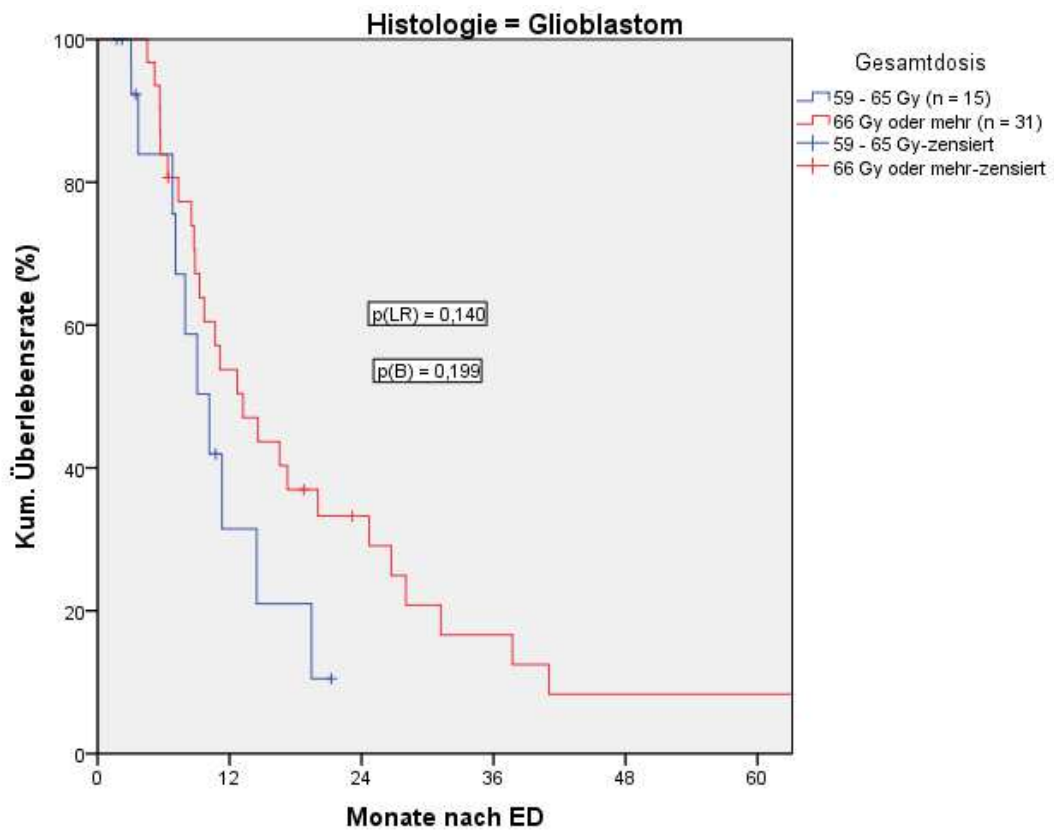


Abbildung 34: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

In dieser Auswertung wurde die Überlebensfunktion unserer Glioblastom m. Patienten in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis (59-65 Gy Gesamtdosis und über 66 Gy Gesamtdosis) beurteilt. Von der Tendenz scheinen die betroffenen Patienten von der höheren Bestrahlungsdosis zu profitieren. Vermutlich wurde wegen der geringen Patientenzahlen (gesamt 46) kein signifikantes Ergebnis gemessen. Die medianen Überlebenszeiten und Überlebensraten sind in der unteren Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 14: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensrate der Gliom Grad IV Patienten in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis.

| Bestrahlung | 59-65 Gy | ≥ 66 Gy |
|------------------------------------|----------|---------|
| Anzahl | 15 | 31 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 10,2 | 13,2 |
| Gesamtzahl | 46 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 11,3 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | |
| 12 Monaten | 31,5 | 53,8 |
| 24 Monaten | - | 33,3 |
| 36 Monaten | - | 16,6 |
| 60 Monaten | - | 8,3 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,140 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,199 | |

5.2.9. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Gesamttherapie

In dieser Gruppe von 74 Patienten unseres Kollektivs wurde die Überlebensfunktion abhängig von den verschiedenen Therapieformen dargestellt (s.u.). Patienten ohne relevante Therapie überlebten im Median 2,3 Monate, operierte Patienten 6,3 Monate, operierte und bestrahlte Patienten 10,7 Monate und Patienten mit Operation, Bestrahlung und Temozolomidtherapie 24,7 Monate.

Zusammenfassend zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten, die operiert wurden und eine Radiochemotherapie erhalten haben im Vergleich zu den Patienten mit weniger intensiver Therapie. (1-Jahres-Überlebensrate 69%, 2-Jahres-Überlebensrate 58% bei Patienten mit Operation und Radiochemotherapie, 41,9% bzw. 22,6 % ohne Chemotherapie.

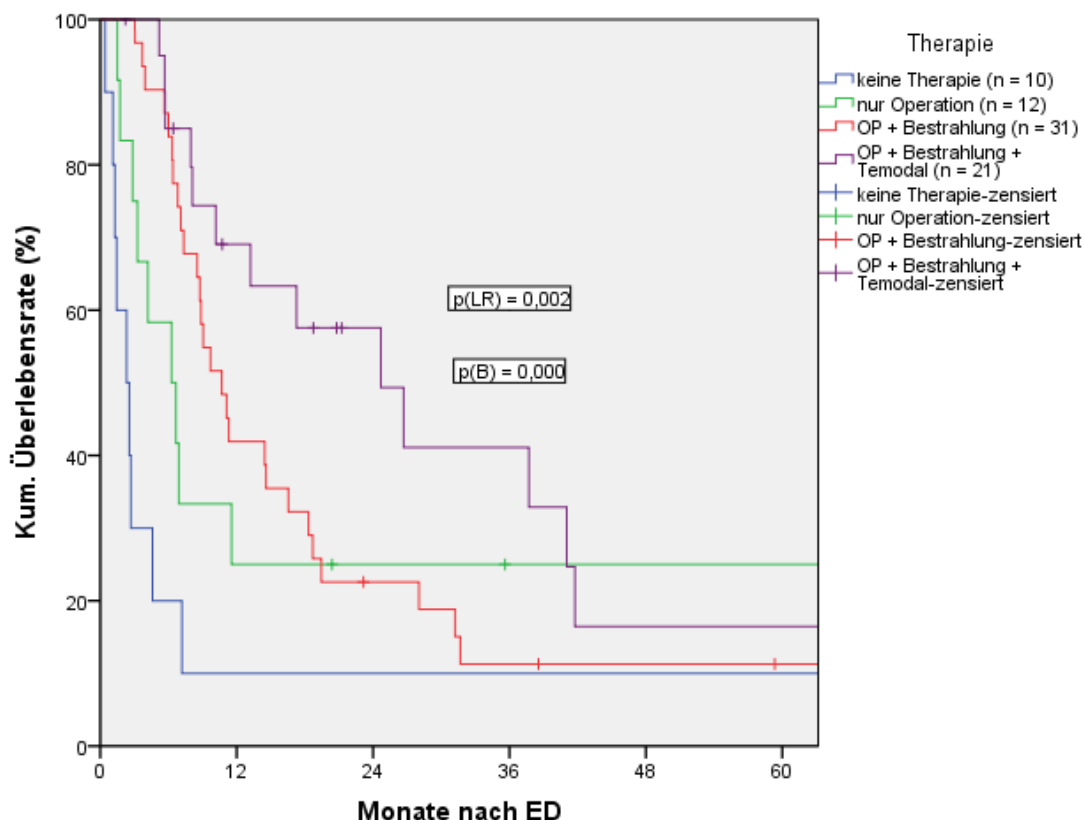


Abbildung 35: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Tabelle 15: Mediane der Überlebenszeit und Überlebensrate der verschiedenen Therapieformen unseres Gesamtkollektiv

| Therapieformen | ∅ | OP | OP+R | OP+R+Ch |
|------------------------------------|-------|------|------|---------|
| Anzahl | 10 | 12 | 31 | 21 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 2,3 | 6,3 | 10,7 | 24,7 |
| Gesamtzahl | 74 | | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 9,7 | | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 10,0 | 25,0 | 41,9 | 69,1 |
| 24 Monaten | 10,0 | - | 22,6 | 57,6 |
| 36 Monaten | 10,0 | - | 11,3 | 41,1 |
| 60 Monaten | 10,0 | - | - | 16,4 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,002 | | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,000 | | | |

OP=Operation, R=Radiatio, Ch=Chemotherapie

5.3. Altersbezogene Auswertungen

5.3.1. Überlebensfunktion abhängig von Alter und Operation

In diesem Kapitel wurde der Überlebensvorteil von der Operation gegenüber dem Verzicht auf ein operatives Vorgehen bei verschiedenen Altersgruppen unseres Kollektivs verglichen.

Die Überlebenskurve der Patienten wurde unterteilt in unter 60 und ≥ 60 Jahre, unabhängig von der Histologie. Dabei bietet die Operation bei den ≥ 60 -Jährigen einen signifikanten Überlebensvorteil, bei den unter 60-Jährigen ist das Ergebnis nicht signifikant. Die kumulative Überlebensrate und die Mediane sind in der unteren Tabelle abgebildet.

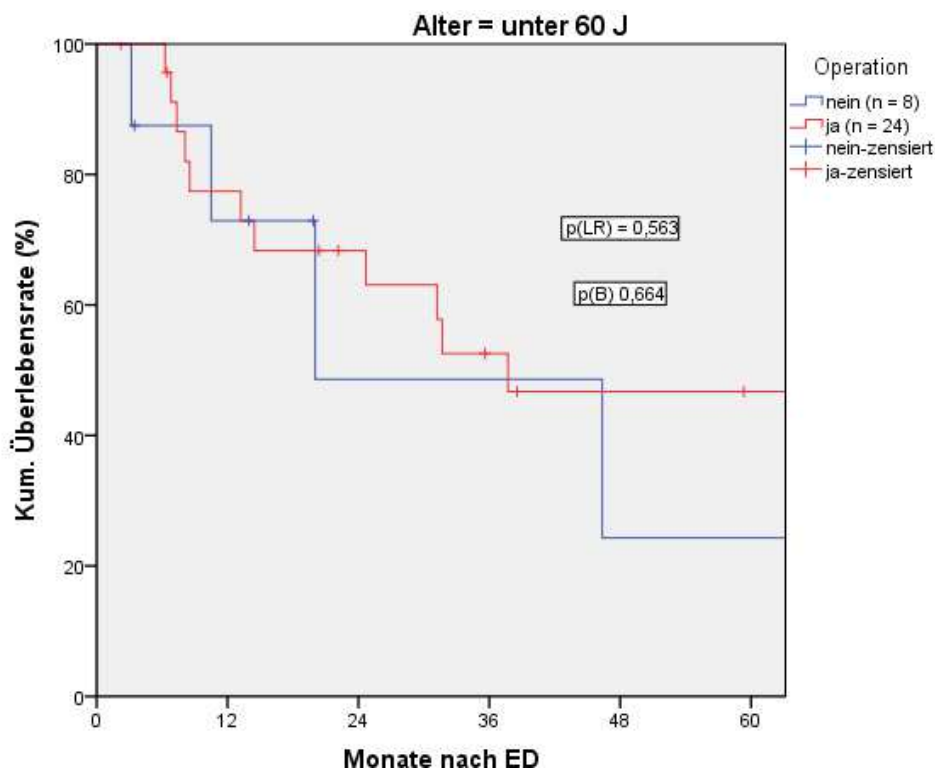


Abbildung 36: Überlebensfunktion In Abhängigkeit von Alter und Operation – Patienten unter 60 Jahren

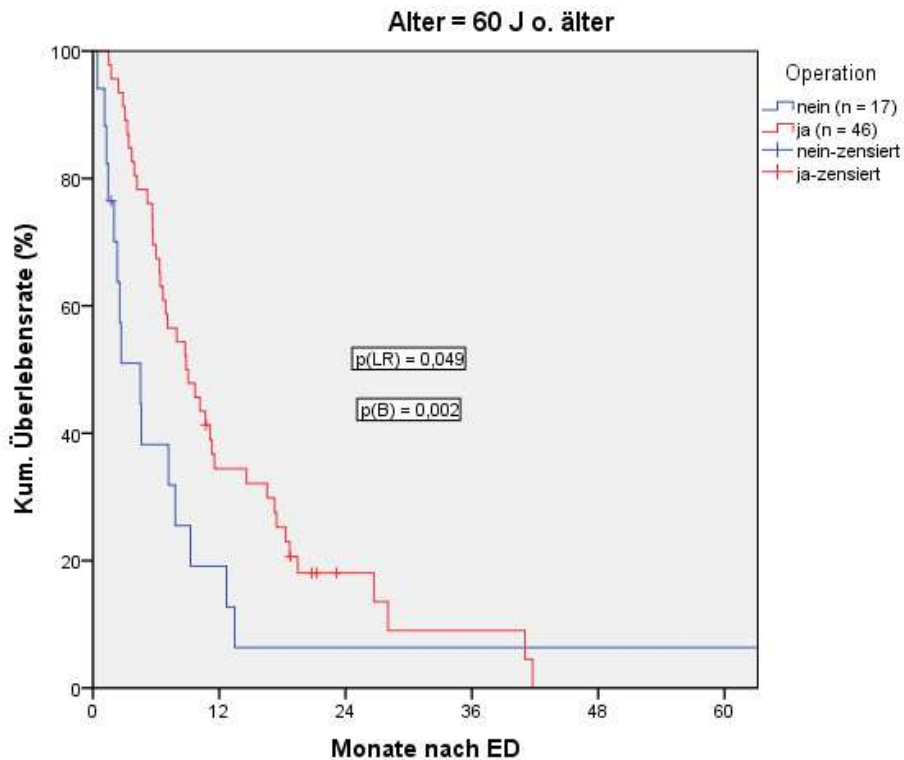


Abbildung 37: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Operation – Patienten über 60 Jahre

Tabelle 16: Altersverteilung, Mediane und Überlebensrate der operierten /nicht operierten Patienten

| Alter Operation | unter 60 J | | 60 J o. älter | |
|------------------------------------|------------|------|---------------|------|
| | nein | ja | nein | ja |
| Anzahl | 8 | 24 | 17 | 46 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 20,0 | 37,7 | 4,5 | 8,9 |
| Gesamtzahl | 32 | | 63 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 37,7 | | 7,8 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 72,9 | 77,4 | 19,1 | 34,4 |
| 24 Monaten | 48,6 | 68,3 | 6,4 | 18,1 |
| 36 Monaten | 48,6 | 52,6 | 6,4 | 9,0 |
| 60 Monaten | 24,3 | - | 6,4 | 0,0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,563 | | 0,049 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,664 | | 0,002 | |

5.3.2. Altersverteilung der Patienten mit einer Temozolomidtherapie

34 Patienten erhielten eine Temozolomidtherapie im Verlauf ihrer Behandlung.

In unserem Kollektiv profitierten die über 60-Jährigen signifikant von der Temozolomidgabe, bei den unter 60-Jährigen wurde bei unserem Kollektiv kein signifikantes Ergebnis erzielt. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten unter 60 Jahren mit Temozolomidtherapie 37,7 Monate im Vergleich zu 31,7 Monaten ohne genannte Therapie.

Bei den Patienten über/gleich 60 Jahren war die mediane Überlebenszeit mit Temozolomidtherapie 10,2 Monate, ohne betrug sie lediglich 6,7 Monate.

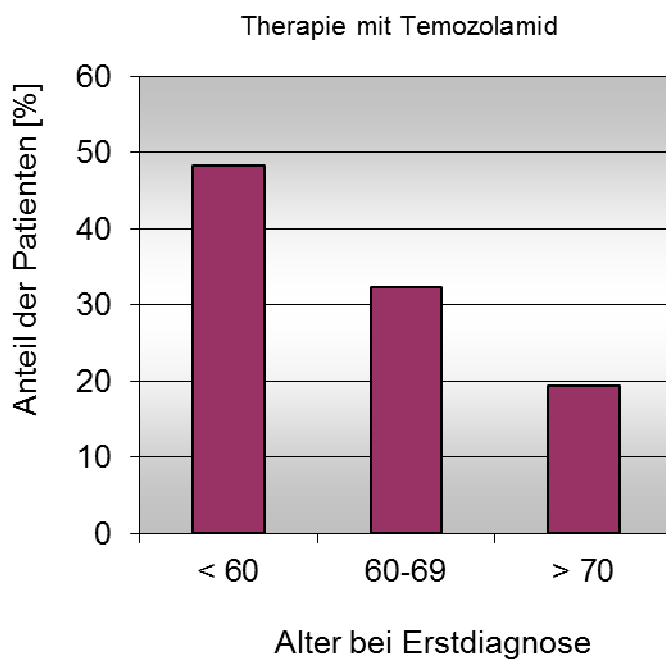


Abbildung 38: Anteil der Patienten mit Temozolomid-Therapie in Abhängigkeit vom Alter

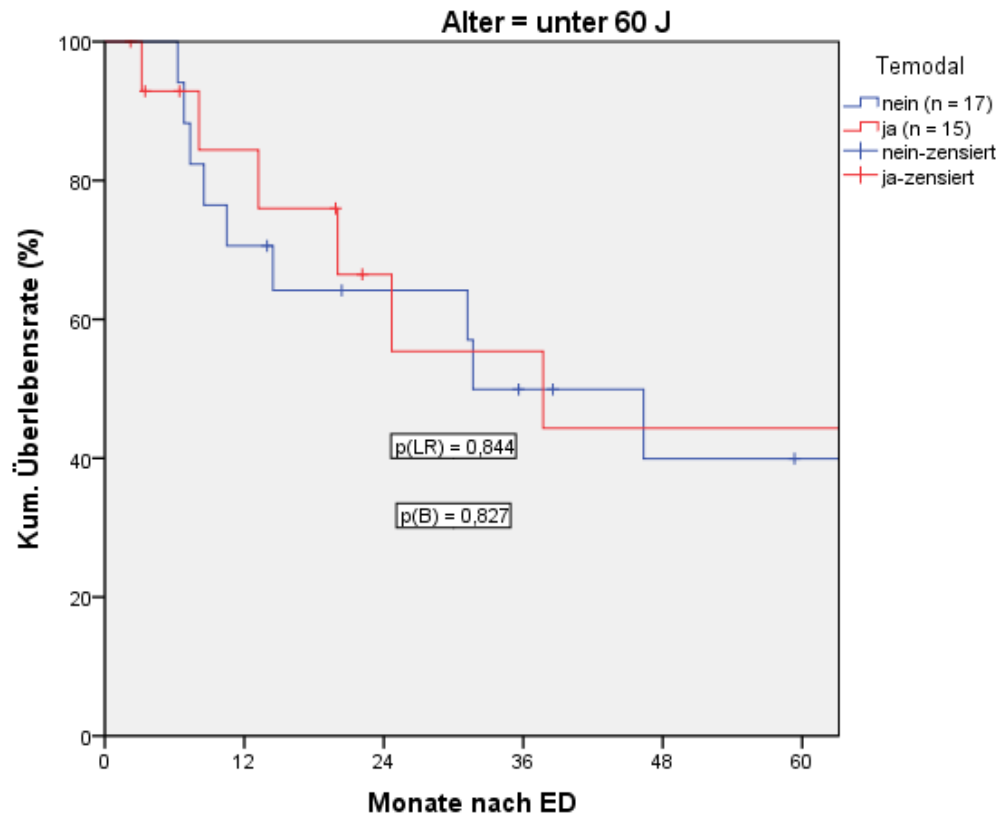


Abbildung 39: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Chemotherapie – Patienten unter 60 Jahren

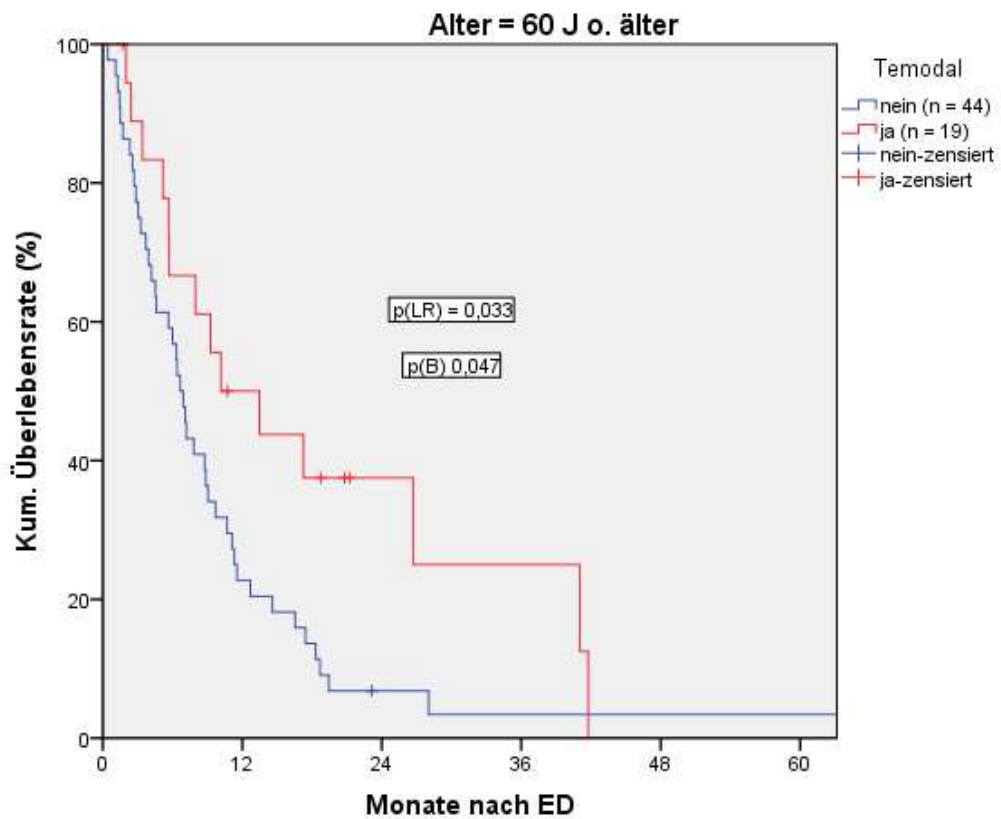


Abbildung 40: Überlebensfunktion abhängig von Alter und Chemotherapie – Patienten ab 60 Jahren

Tabelle 17: Altersverteilung von Patienten mit Temozolomidtherapie

| Alter Temodal® | unter 60 J | | 60 J o. älter | |
|------------------------------------|------------|------|---------------|------|
| | nein | ja | nein | ja |
| Anzahl | 17 | 15 | 44 | 19 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 31,7 | 37,7 | 6,7 | 10,2 |
| Gesamtzahl | 32 | | 63 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 37,7 | | 7,8 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 70,6 | 84,4 | 22,7 | 50,0 |
| 24 Monaten | 64,2 | 66,5 | 6,8 | 37,5 |
| 36 Monaten | 49,9 | 55,4 | 3,4 | 25,0 |
| 60 Monaten | - | 44,3 | 3,4 | 0,0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,844 | | 0,033 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,827 | | 0,047 | |

5.3.3. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Alter und Bestrahlung

Auch von der abgeschlossenen Bestrahlung profitierten die über 60-Jährigen unseres Kollektivs signifikant, bei den unter 60-Jährigen konnte kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden (viele zensierte Patienten mit langen Überlebenszeiten). Im Median überlebten Patienten unter 60 Jahren mit abgeschlossener Strahlentherapie 31,2 Monate unabhängig von der Histologie.

Patienten über 60 Jahren überlebten im Median 10,2 Monate unabhängig von der Histologie.

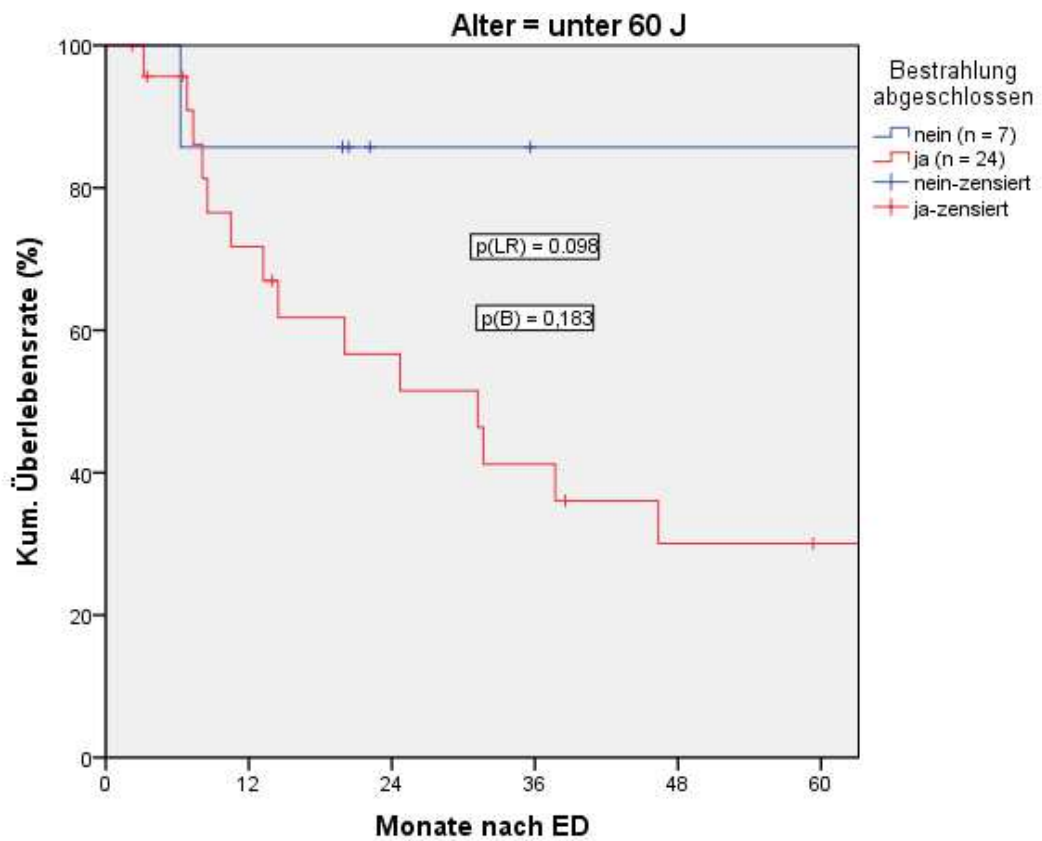


Abbildung 41: Überlebensfunktion abhängig von Alter und abgeschlossener Bestrahlung – Patienten unter 60 Jahren

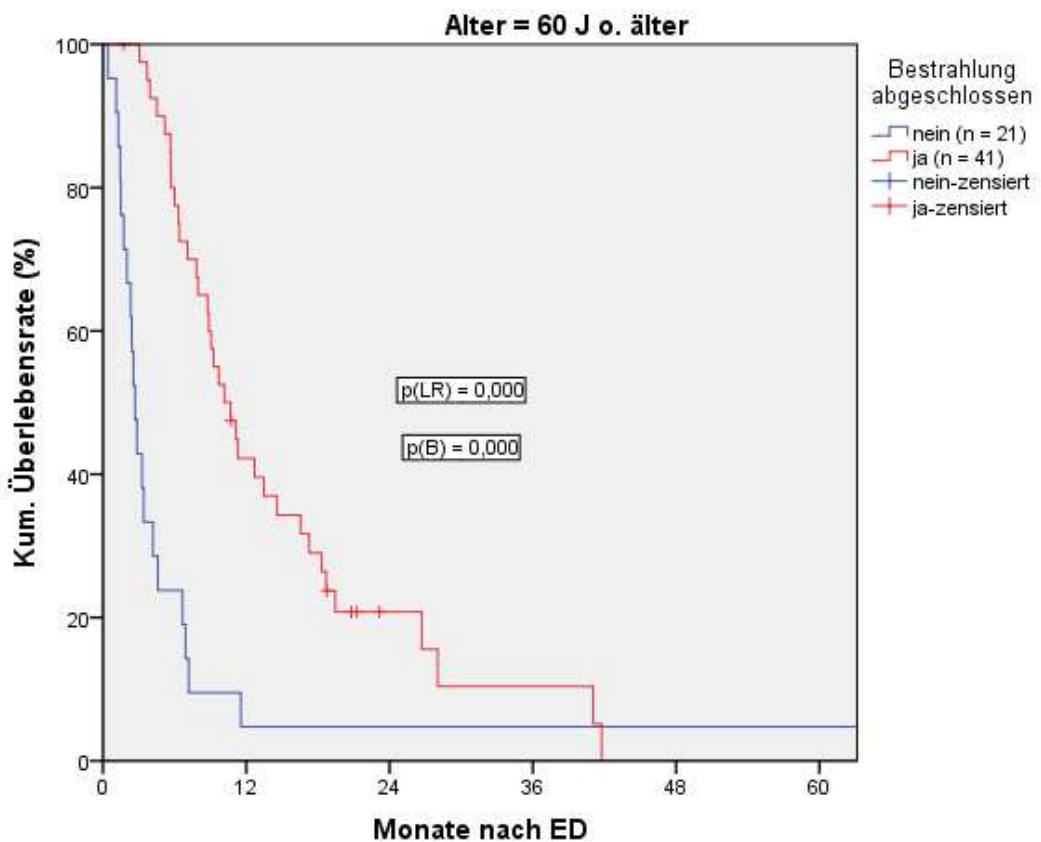


Abbildung 42: Überlebensfunktion abhängig von Alter und abgeschlossener Bestrahlung – Patienten ab 60 Jahren

Tabelle 18: Mediane der Überlebenszeit der bestrahlten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

| Bestrahlung abgeschlossen | unter 60 J | | 60 J o. älter | |
|------------------------------------|------------|------|---------------|------|
| | nein | ja | nein | ja |
| Anzahl | 7 | 24 | 21 | 41 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | - | 31,2 | 2,7 | 10,2 |
| Gesamtzahl | 31 | | 62 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 37,7 | | 7,2 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 85,7 | 71,7 | 4,8 | 42,2 |
| 24 Monaten | - | 56,7 | 4,8 | 20,8 |
| 36 Monaten | - | 41,2 | 4,8 | 10,4 |
| 60 Monaten | - | - | 4,8 | 0,0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,098 | | 0,000 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,183 | | 0,000 | |

5.3.4. Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Alter und Therapieform

In diesem Kapitel wurden alle Therapieformen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ausgewertet. Analog zu den vorangegangenen Kapiteln profitierten die ≥ 60 -Jährigen signifikant von einer Gesamtbehandlung mit Operation, Bestrahlung und Temozolomidbehandlung. In der Gruppe unter 60 Jahren ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Die medianen Überlebenszeiten der Patienten unter 60 Jahren waren wie folgt: Operation + Bestrahlung 31,2 Monate. Operation + Radiochemotherapie bei schlechteren 24,7 Monaten. Dies ist damit zu erklären, dass in der Gruppe mit Operation und Bestrahlung mehr Gliome Grad III (9 Patienten) waren als in der Gruppe mit zusätzlicher Temozolomidtherapie (3 Patienten).

Zu den Medianen der Überlebenszeit und den Überlebensraten siehe nachfolgende Tabelle.

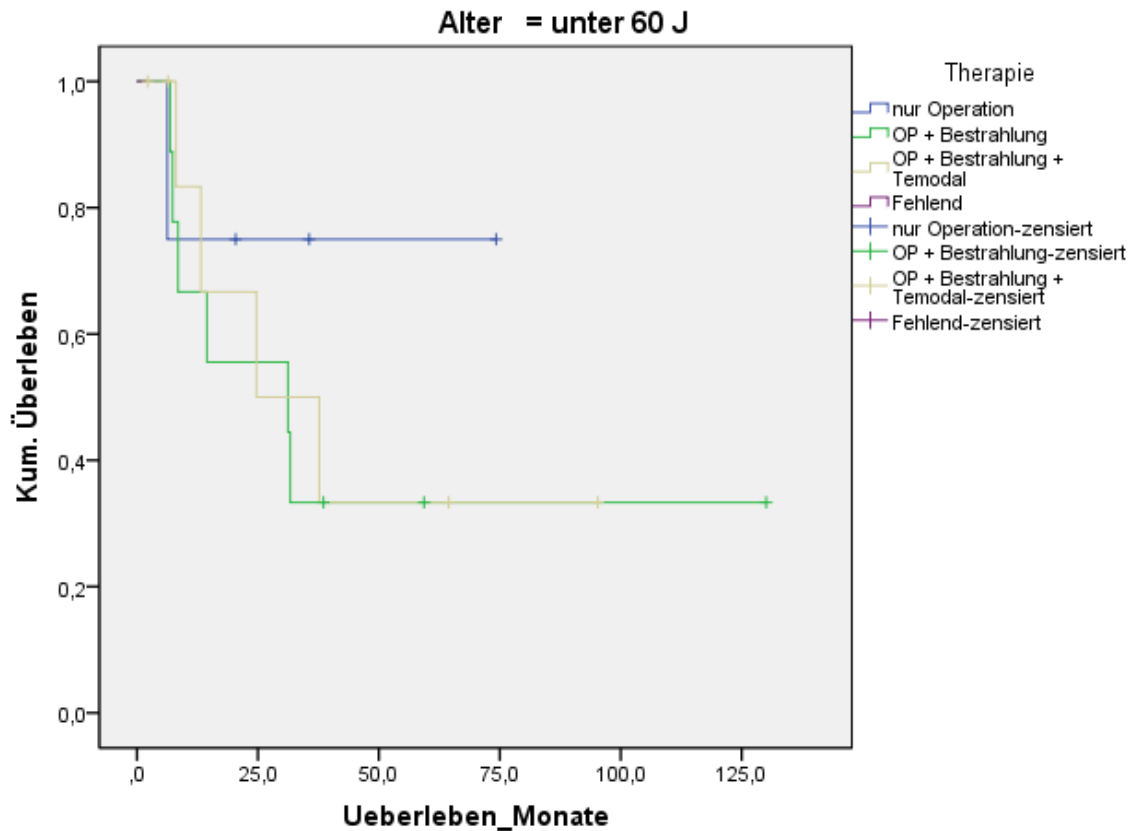


Abbildung 43: Überlebensfunktion abhängig von Alter und der Therapie – Patienten unter 60 Jahren

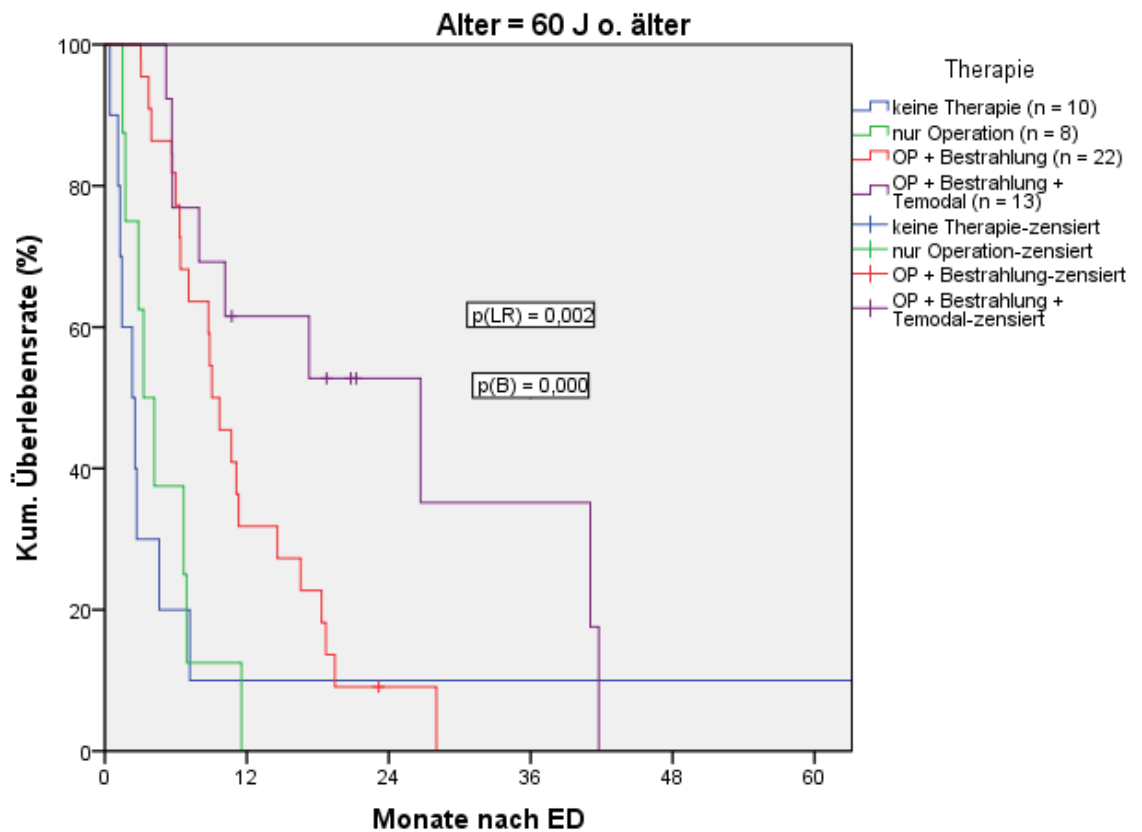


Abbildung 44: Überlebensfunktion abhängig von Alter und der Therapie – Patienten ≥ 60 Jahren

Tabelle 19: Verteilung der Therapieformen in Abhängigkeit vom Alter

| Therapieformen | unter 60 J | | | | ≥60 Jr | | | |
|------------------------------------|------------|-----|------|------|--------|-----|------|------|
| | 1)* | 2)* | 3)* | 4)* | 1)* | 2)* | 3)* | 4)* |
| Anzahl | 0 | 4 | 9 | 8 | 10 | 8 | 22 | 13 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | - | - | 31,2 | 24,7 | - | 3,3 | 9,1 | 26,7 |
| Gesamtzahl | 21 | | | | 53 | | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 31,7 | | | | 7,2 | | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | | | | | |
| 12 Monaten | - | 75 | 66,7 | 83,3 | 10,0 | 0 | 31,8 | 61,5 |
| 24 Monaten | - | - | 55,6 | 66,7 | 10,0 | 0 | 9,1 | 52,7 |
| 36 Monaten | - | - | 33,3 | 50,0 | 10,0 | 0 | 9,1 | 35,2 |
| 60 Monaten | - | - | - | 33,3 | 10,0 | 0 | 0 | 0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,675 | | | | 0,002 | | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,828 | | | | 0,000 | | | |

* Übersicht Therapieformen:

- 1) Keine relevante Therapie
- 2) Operation
- 3) Operation und Bestrahlung
- 4) Operation, Bestrahlung und Chemotherapie

5.4. Histologiebezogene Auswertungen

5.4.1. Histologie und Operation

In unserem Kollektiv wurden Gliome Grad IV häufiger operiert und (total)-reseziert als Gliome Grad III.

Bei den Gliomen Grad III war der Vorteil von einer Operation versus keiner OP/Biopsie im Breslow-Test noch signifikant, bei den Glioblastompatienten knapp nicht mehr signifikant. Die mediane Überlebenszeit der operierten Patienten mit Gliom Grad III betrug 41,8 Monate, bei den Glioblastomen 9,7 Monate. Siehe zu den Medianen und Überlebensraten die nachfolgende Tabelle.

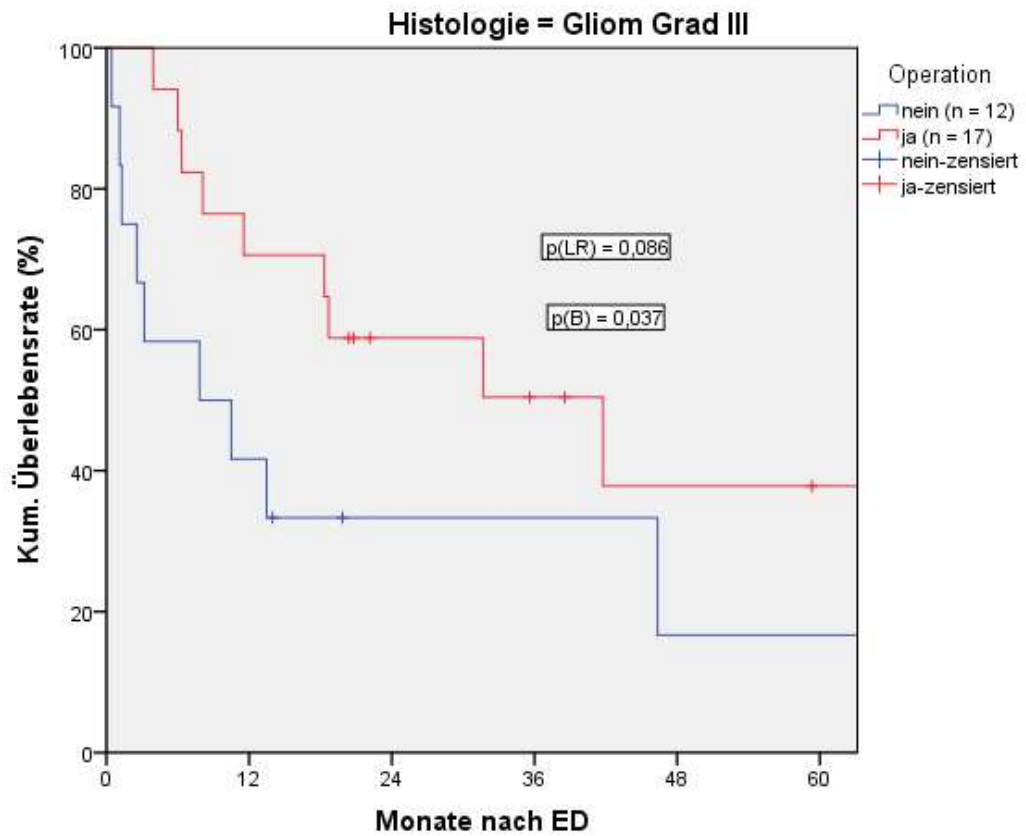


Abbildung 45: Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Operation und Histologie

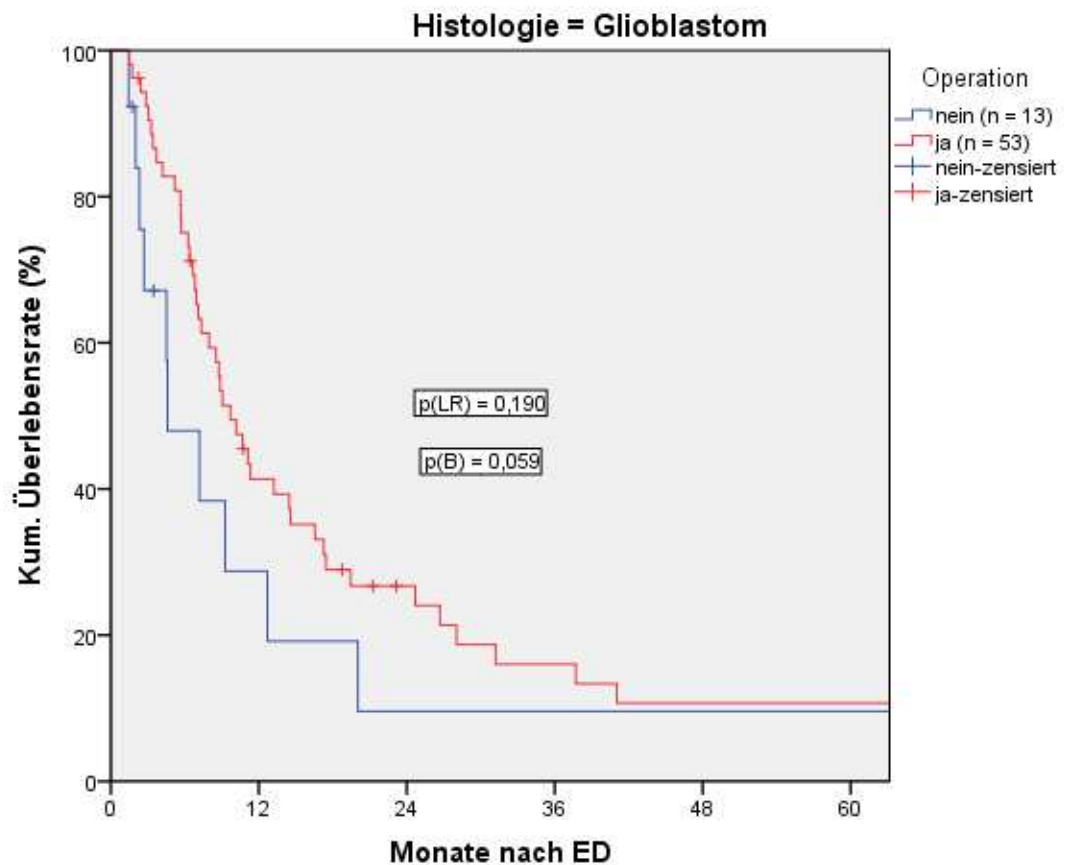


Abbildung 46: Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von Operation und Histologie

Tabelle 20: Operierte Patienten in Abhängigkeit von der Histologie mit Überlebensrate und Medianen

| Histologie | Gliom Grad III | | Glioblastom | |
|------------------------------------|----------------|------|-------------|------|
| | nein | ja | nein | ja |
| Operation | | | | |
| Anzahl | 12 | 17 | 13 | 53 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 25,5 | 61,4 | 13,2 | 21,4 |
| Gesamtzahl | 29 | | 66 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,7 | | 9,0 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 41,7 | 70,6 | 28,8 | 41,4 |
| 24 Monaten | 33,3 | 58,8 | 9,6 | 26,7 |
| 36 Monaten | 33,3 | 50,4 | 9,6 | 16,0 |
| 60 Monaten | 16,7 | - | 9,6 | 10,7 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,086 | | 0,190 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,037 | | 0,059 | |

5.4.2. Überlebensfunktion nach Histologie und Temozolomidtherapie

In unserem Kollektiv profitierten Patienten mit Gliom Grad III nicht signifikant von einer Temozolomidtherapie, eine positive Tendenz ist aber anhand der Überlebensfunktion abzulesen. Die mediane Überlebenszeit betrug 41,7 Monate mit und 18,3 Monate ohne Temozolomidbehandlung. Patienten mit Gliomen Grad IV profitierten signifikant von der Temozolomidgabe. (Siehe hierzu die Überlebensfunktion). Die mediane Überlebenszeit bei den Glioblastompatienten betrug 20,0 Monate mit Temozolomid und 7,2 Monate ohne genannte Therapie.

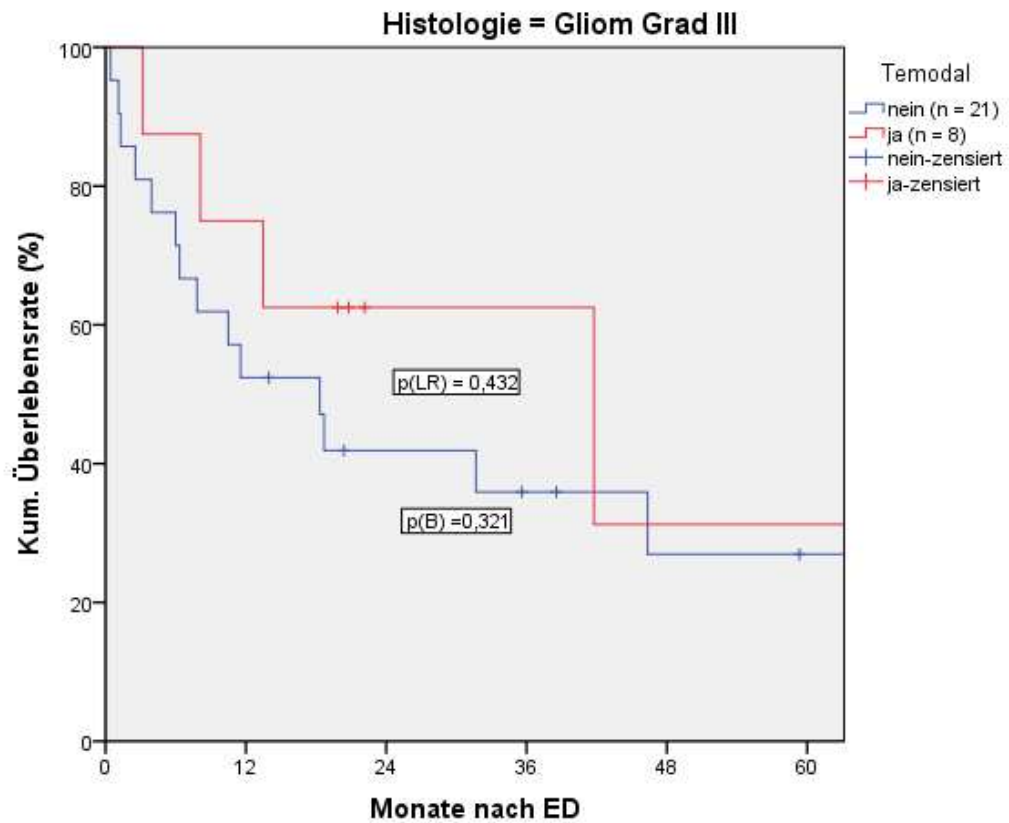


Abbildung 47: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und Chemotherapie – Patienten mit Gliom Grad III

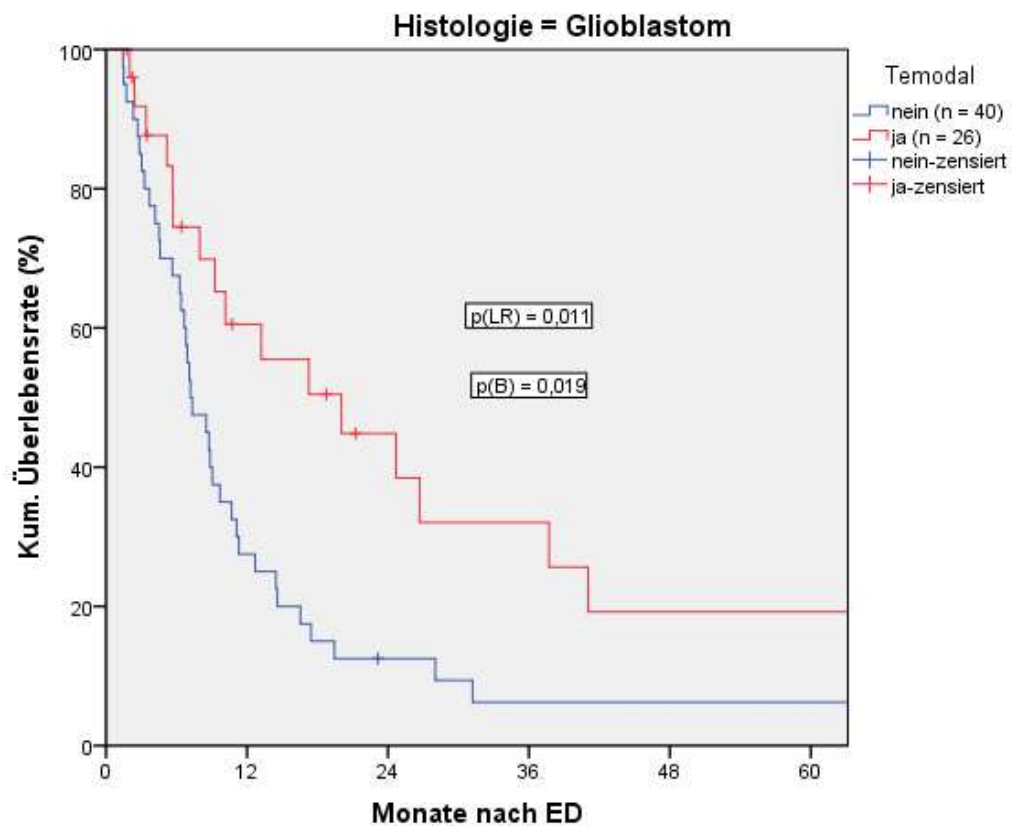


Abbildung 48: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der Chemotherapie – Patienten mit Gliom Grad IV

Tabelle 21: Verteilung in Abhängigkeit von Temozolomidtherapie und Histologie

| Histologie Temodal ® | Grad III | | Glioblastom | |
|------------------------------------|----------|------|-------------|------|
| | nein | ja | nein | ja |
| Anzahl | 21 | 8 | 40 | 26 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,3 | 41,8 | 7,2 | 20,0 |
| Gesamtzahl | 29 | | 66 | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,7 | | 9,1 | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | |
| 12 Monaten | 52,4 | 75,0 | 27,5 | 60,5 |
| 24 Monaten | 41,9 | 62,5 | 12,5 | 44,8 |
| 36 Monaten | 35,9 | 62,5 | 6,2 | 32,0 |
| 60 Monate | - | 31,3 | 6,2 | 19,2 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,432 | | 0,011 | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,321 | | 0,019 | |

5.4.3. Überlebensfunktion nach Histologie und Bestrahlungsdosis

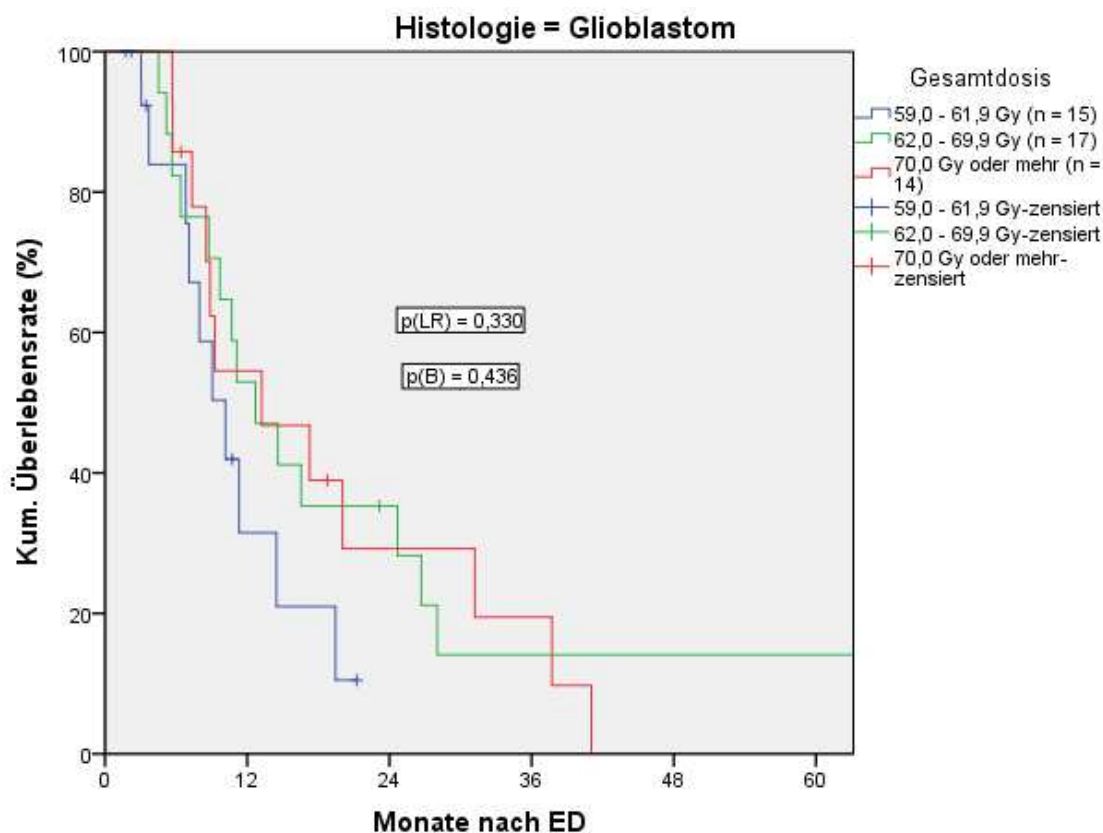


Abbildung 49: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und der Bestrahlungsdosis – Patienten mit Gliom Grad IV

In diesem Kapitel wurde neben der Bestrahlungsdosis die Histologie der Patienten berücksichtigt. In dieser Auswertung scheint eine höhere Bestrahlungsdosis (über 62 Gy) einen Überlebensvorteil zu bieten. Im Median betrug die Überlebenszeit beim Gliom Grad III mit über 62 Gy Gesamtdosis 18,3 Monate. Keine Patienten mit Gliom Grad III wurden über 70 Gy Gesamtdosis bestrahlt. Beim Glioblastoma m. betrug die mediane Überlebenszeit bei über 62 Gy Gesamtdosis 12,7 Monate, bei über 70 Gy Gesamtdosis 13,2 Monate. Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

Tabelle 22: Mediane der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Histologie und Bestrahlungsgesamtdosis

| Histologie | Gliom Grad III | | | Glioblastom | | |
|------------------------------------|----------------|-----------|-------|-------------|-----------|-------|
| | 59,0-61,9 | 62,0-69,9 | >69,9 | 59,0-61,9 | 62,0-69,9 | >69,9 |
| Bestrahlungsdosis (Gy) | | | | | | |
| Anzahl | 3 | 16 | 0 | 15 | 17 | 14 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | - | 18,3 | - | 10,2 | 12,7 | 13,2 |
| Gesamtzahl | 19 | | | 46 | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,7 | | | 11,3 | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | | | |
| 12 Monaten | 66,7 | 62,5 | 0 | 31,5 | 52,9 | 54,5 |
| 24 Monaten | - | 43,8 | 0 | - | 35,3 | 29,2 |
| 36 Monaten | - | 36,5 | 0 | - | 14,1 | 19,5 |
| 60 Monaten | - | - | 0 | - | 14,1 | 0 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,681 | | | 0,330 | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,950 | | | 0,436 | | |

5.4.4. Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von der Histologie und Therapieformen

Hier wurde die Überlebensfunktion unseres Kollektivs in Abhängigkeit von der Histologie und Therapieform interpretiert. Sowohl bei dem Gliomen Grad III als auch beim Glioblastoma m. zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei der kompletten Therapie mit Operation und Radiochemotherapie. Patienten mit einem Gliom Grad III überlebten bei der genannten Therapieform im Median 41,8 Monate, bei dem Glioblastoma m. 24,7 Monate. Konform zu den Leitlinien wurden Gliome Grad III deutlich seltener mit Temozolomid behandelt, in der Regel erst im Rezidiv. Auch wurden sie seltener totalreseziert und häufiger biopsiert als Glioblastome (59% versus 80%).

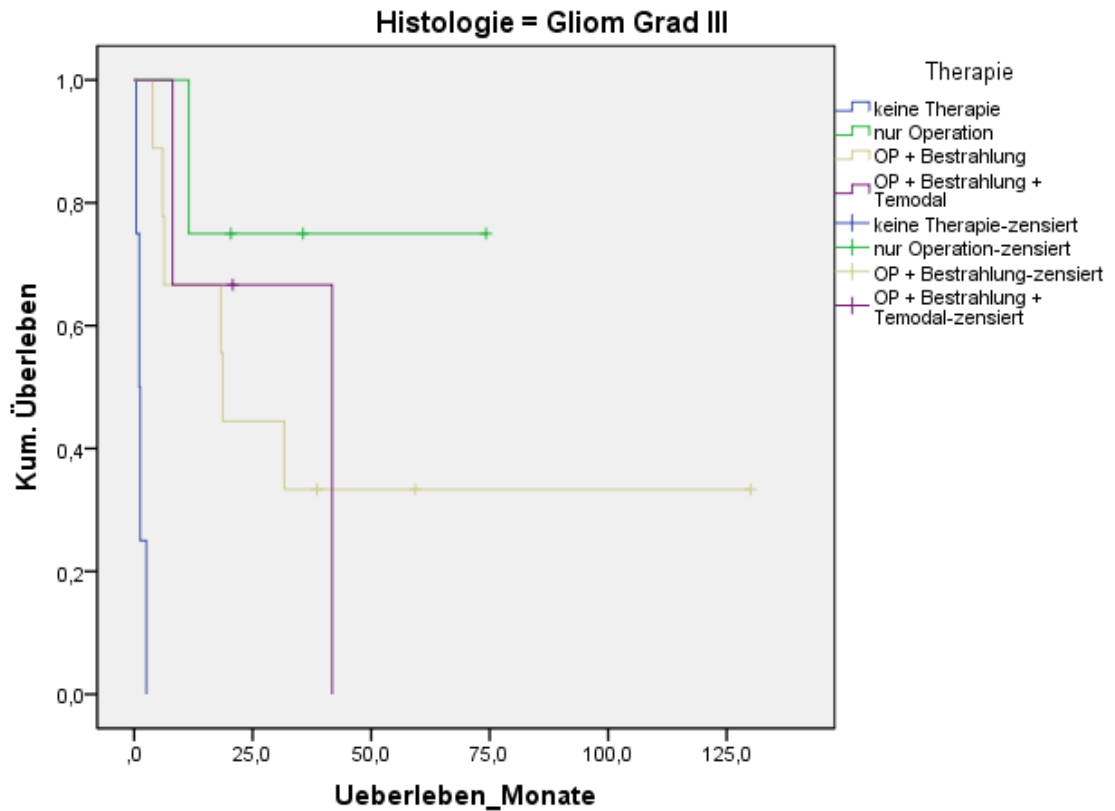


Abbildung 50: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und den Therapieformen – Patienten mit Gliom Grad III

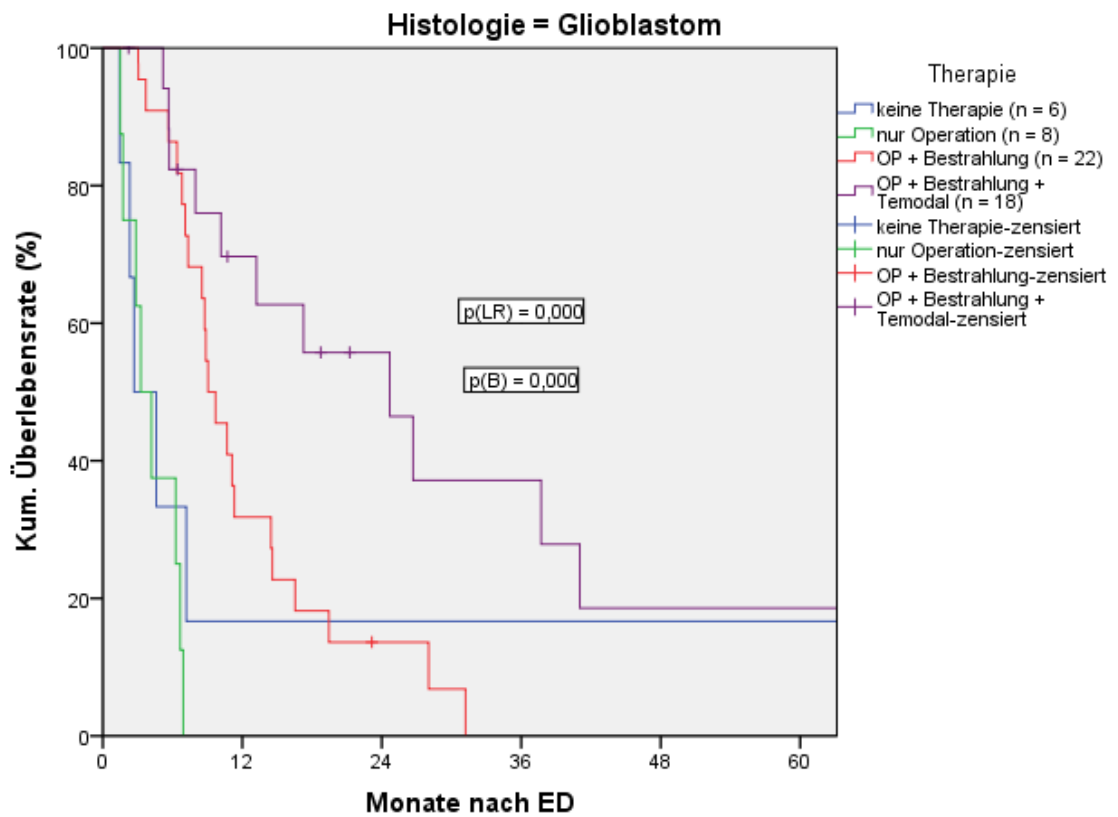


Abbildung 51: Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und den Therapieformen – Patienten mit Gliom Grad IV

Tabelle 23: Mediane der Überlebenszeit für die verschiedenen Therapieformen

| Histologie Therapieform | Gliom Grad III | | | | Glioblastom | | | |
|------------------------------------|----------------|------|------|------|-------------|-----|------|------|
| | 1)* | 2)* | 3)* | 4)* | 1)* | 2)* | 3)* | 4)* |
| Anzahl | 4 | 4 | 9 | 3 | 6 | 8 | 22 | 18 |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 1,1 | - | 18,7 | 41,8 | 2,7 | 3,3 | 9,1 | 24,7 |
| Gesamtzahl | 20 | | | | 54 | | | |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) | 18,3 | | | | 8,9 | | | |
| Kumulative Überlebensrate (%) nach | | | | | | | | |
| 12 Monaten | 0 | 75,0 | 66,7 | 66,7 | 16,7 | 0 | 31,8 | 69,7 |
| 24 Monaten | 0 | - | 44,4 | 66,7 | 16,7 | 0 | 13,6 | 55,7 |
| 36 Monaten | 0 | - | 33,3 | 66,7 | 16,7 | 0 | 0 | 37,2 |
| 60 Monaten | 0 | - | - | 0 | 16,7 | 0 | 0 | 18,6 |
| P-Wert Logrank-Test | 0,000 | | | | 0,000 | | | |
| P-Wert Breslow-Test | 0,000 | | | | 0,000 | | | |

* Übersicht Therapieformen:

- 1) Keine relevante Therapie
- 2) Operation
- 3) Operation und Bestrahlung
- 4) Operation, Bestrahlung und Temozolomidtherapie

5.4.5. Histologie in Abhängigkeit vom Alter und Operation

Unabhängig vom Alter wurden Patienten mit einem Glioblastoma. m. häufiger operiert als Patienten mit einem Gliom Grad III (88% zu 60% unter 60 Jahren und 77,6% zu 57% ≥60 Jahren).

Tabelle 24: Kreuztabelle unseres Kollektivs in Abhängigkeit von Alter und Histologie in Prozent

| | | | OP | | Gesamt |
|---------------|----------------|--------|------|------|--------|
| | | | nein | ja | |
| unter 60 J | Gliom Grad III | Anzahl | 6 | 9 | 15 |
| | | % | 40,0 | 60,0 | 100 |
| | Glioblastom | Anzahl | 2 | 15 | 17 |
| | | % | 11,8 | 88,2 | 100 |
| | Gesamt | Anzahl | 8 | 24 | 32 |
| | | % | 25,0 | 75,0 | 100 |
| 60 J o. älter | Gliom Grad III | Anzahl | 6 | 8 | 14 |
| | | % | 42,9 | 57,1 | 100 |
| | Glioblastom | Anzahl | 11 | 38 | 49 |
| | | % | 22,4 | 77,6 | 100 |
| | Gesamt | Anzahl | 17 | 46 | 63 |
| | | % | 27,0 | 73,0 | 100 |
| Gesamt | Gliom Grad III | Anzahl | 12 | 17 | 29 |
| | | % | 41,4 | 58,6 | 100 |
| | Glioblastom | Anzahl | 13 | 53 | 63 |
| | | % | 19,7 | 80,3 | 100 |
| | Gesamt | Anzahl | 25 | 70 | 95 |
| | | % | 26,3 | 73,7 | 100 |

5.4.6. Temozolomidtherapie in Abhängigkeit vom Alter und Histologie

Patienten unter 60 Jahren erhielten häufiger Temozolomid als Patienten über 60 Jahren. Patienten mit Gliomen Grad IV häufiger als Patienten mit einem Gliom Grad III, was im Zusammenhang der Therapieleitlinien zu sehen ist. Siehe hierzu die u. abgebildete Tabelle.

Tabelle 25: Kreuztabelle der Verteilung der Patienten mit Temozolomidtherapie in Abhängigkeit vom Alter und Histologie

| Alter | | Temodal | | |
|---------------|----------------|---------|------|------|
| | | nein | ja | |
| unter 60 J | Gliom Grad III | Anzahl | 10 | 5 |
| | | % | 66,7 | 33,3 |
| | Glioblastom | Anzahl | 7 | 10 |
| | | % | 41,2 | 58,8 |
| | Gesamt | Anzahl | 17 | 15 |
| | | % | 53,1 | 46,9 |
| 60 J o. älter | Gliom Grad III | Anzahl | 11 | 3 |
| | | % | 78,6 | 21,4 |
| | Glioblastom | Anzahl | 33 | 16 |
| | | % | 67,3 | 32,7 |
| | Gesamt | Anzahl | 44 | 19 |
| | | % | 69,8 | 30,2 |
| Gesamt | Gliom Grad III | Anzahl | 21 | 8 |
| | | % | 72,4 | 27,6 |
| | Glioblastom | Anzahl | 40 | 26 |
| | | % | 60,6 | 39,4 |
| | Gesamt | Anzahl | 61 | 34 |
| | | % | 64,2 | 35,8 |

5.4.7. Altersverteilung und Histologie

Bei unseren jüngeren Patienten (unter 60 Jahre) wurde signifikant häufiger die Diagnose Gliom Grad III festgestellt (46,9% innerhalb dieser Altersgruppe), als bei den älteren Patienten. Im fortschreitenden Alter nahm die Rate an Glioblastomen bei unserem Kollektiv zu. Siehe hierzu die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 26: Altersverteilung mit Histologie in Prozent

| | | | Histologie | | Gesamt |
|--------|---------------|--------|----------------|-------------|--------|
| | | | Gliom Grad III | Glioblastom | |
| Alter | unter 60 J | Anzahl | 15 | 17 | 32 |
| | | % | 46,9 | 53,1 | 100,0 |
| | 60 - 69 J | Anzahl | 8 | 27 | 35 |
| | | % | 22,9 | 77,1 | 100,0 |
| | 70 J o. älter | Anzahl | 6 | 22 | 28 |
| | | % | 21,4 | 78,6 | 100,0 |
| Gesamt | | Anzahl | 29 | 66 | 95 |
| | | % | 30,5% | 69,5% | 100,0 |

6. Kasuistik

6.1. Patient mit langer Überlebenszeit

| | |
|-----------------------------|--|
| Alter: | 62 Jahre |
| Geschlecht: | männlich |
| AZ und EZ: | gut |
| Histologische Diagnose: | Glioblastoma multiforme |
| Erstdiagnose: | 12/2000 |
| Lokalisation: | rechts occipital, cortical |
| Therapie: | OP 01/2001 „Totalresektion“ |
| | Radiotherapie: Einzeldosen von 1,8 Gy bis 70,2 Gy Gesamtdosis 02/01-04/01 |
| | Chemotherapie: ACNU und VM 26 gemäß NOA-Protokoll 04/01 11/01 Temozolomid-Therapie |
| Rezidiv: | Seit 05/01 beschrieben in der Wandung der Resektions- höhle, keine Wachstumstendenz |
| Zweitglioblastom: | Diagnose 05/04 links frontal |
| Erneute OP: | 05/04 |
| Erneute Radiochemotherapie: | zunächst geplant, bei schlechtem Allgemeinzustand nicht durchgeführt. |
| Tod: | 06/04 |
| Survival: | 1252 Tage |

6.2. Maligner Verlauf

| | |
|-------------------------|---|
| Alter: | 65 Jahre |
| AZ: | schlecht |
| Histologische Diagnose: | Glioblastoma multiforme |
| Erstdiagnose: | 12/2004 |
| Lokalisation: | Multifokal bifrontal |
| Therapie: | Biopsie:12/2004 Radiotherapie: keine Chemotherapie: keine |
| Tod: | Pneumonie 01/2005 |
| Survival: | 44 Tage |

6.3. Familiäre Häufung (Vater und Sohn)

6.3.1. Sohn

Alter: 28 Jahre
Geschlecht: männlich
AZ und EZ: gut
Histologische Diagnose: Glioblastoma multiforme
Erstdiagnose: 11/99
Lokalisation: großer Tumor links frontal
Therapie:
 OP: 11/99 „subtotal“ wegen unstillbarer Blutungen
 Radiotherapie: 11/99-01/00 bis 72Gy in 1,8Gy Einzeldosen
 Chemotherapie: Hycamtin 01/2000
Rezidiv: 01/00 Lokalrezidiv; Resttumor mit Balkeninfiltration
Metastase: 04/2000 mit medullärer Läsion in Höhe BWK 9/10 mit Querschnittssymptomatik
Radiochemotherapie BWS: 04/05.2000 mit 37,2 Gy Gesamtdosis
Tod: 06/2000
Survival: 244 Tage

6.3.2. Vater

Alter: 70 Jahre
Geschlecht: männlich
AZ und EZ: gut
Histologische Diagnose: Glioblastoma multiforme
Erstdiagnose: 09/03
Lokalisation: rechts temporal
Therapie:
 OP 09/03 „subtotal“
 Radiotherapie: 09-11/03 bis 68,4 Gy Gesamtdosis
 Chemotherapie
 Rezidiv: 09/03 Residuum/Rezidiv
Tod: 11/04
Survival: 445 Tage

7. Diskussion

Ziel der Dissertation ist die statistische Auswertung von Daten eines Patientenkollektivs aus dem St. Vincenz Krankenhaus in Limburg, welche einer strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen wurden und an einem hirneigenen Tumor mit der WHO Grad Einteilung III oder IV erkrankt waren.

Hierbei wurden mehrere Aspekte der Behandlung der zugewiesenen Patienten und deren Charakteristika aufgegriffen und diskutiert.

Dabei wurde das Alter, das Geschlecht, die Histologie des Tumors, die Tumorlokalisation, die Art der operativen Behandlung (Biopsie/Operation), die Chemotherapie mit Temozolomid und der applizierten Gesamtdosis ausgewertet.

Mehrere offene Fragen aus den erhobenen Daten konnten formuliert werden, die trotz vorhandener Leitlinien unverändert auch in der Literatur diskutiert werden, z.B. welche Patienten einer maximalen Tumorthherapie am ehesten unterzogen werden konnten und von ihr profitieren. Weiterhin die Abhängigkeit vom Alter der Patienten und der Faktoren, die die Therapieindikationen bezüglich der Überlebenszeit beeinflussen.

Die neurochirurgische Versorgung der Patienten erfolgte in benachbarten Universitätskliniken. Der Umfang der Resektion war abhängig von der Lage des Tumors, des Alters und des Allgemeinzustands des Patienten und intraoperativer Komplikationen, so dass sich drei Therapieformen ableiteten: Biopsie, Teilresektion und "komplette Resektion".

Die weiteren Therapieempfehlungen wurden nach der operativen Versorgung der Patienten in der Regel von der zuweisenden Klinik formuliert oder in der onkologischen Besprechung des St. Vincenz-Krankenhauses festgelegt.

Dabei spielte das Alter, der Allgemeinzustand und die neurochirurgische Vorbehandlung eine Rolle.

Bei unserem Patientenkollektiv erfolgte die Radiotherapie mit hoher konformaler Bestrahlungstechnik mit bis zu 6 - 7 einzelnen Bestrahlungsfeldern. Diese hohe konformale Strahlendosisverteilung ermöglichte es, höhere Gesamtdosen zu applizieren, ohne relevante Nebenwirkungen und Komplikationen zu verursachen.

Bei unserem Patienten handelt es sich um ein eher inhomogenes Kollektiv von 95 Patienten, was die Vorbehandlung, Begleit- und Nachbehandlung angeht. Der Beobachtungszeitraum war von 1997 bis 2008 festgelegt worden. Daraus ergeben sich einige Gesichtspunkte, die die Ergebnisse und deren Interpretation beeinflussen:

Seit 1999/2000 hat sich durch die Behandlung mit Temozolomid die Überlebenszeit der Patienten mit Glioblastomen m. etwas gebessert. Die Patienten unseres Kollektivs, die zwischen 1997 und 1999 behandelt wurden, haben folglich keine Temozolomidtherapie erhalten und konnten davon auch nicht profitieren. Damit erklärt sich auch der relativ hohe Anteil an Patienten ohne Temozolomidtherapie in unserem Kollektiv.

7.1. Histologie

Im Gesamtkollektiv haben 66 Patienten an einem Glioblastoma multiforme gelitten. Das entspricht 69,5% des Kollektivs. Das anaplastische Astrozytom ist mit 25,0% an zweiter Stelle vertreten (24 Patienten), gefolgt vom anaplastischen Oligodendrogliom mit 4,0% (4 Patienten) und einem Patienten mit einem Ependymom Grad III, dies entspricht 1% des Kollektivs.

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Gliome ergeben sich nach Literaturangaben [1] wie folgt:

- Glioblastoma multiforme ca. 50%
- Astrozytom 25%
- Oligodendrogliom 5%
- Ependymom 4%

In unserem Kollektiv ist das Glioblastoma m. leicht übervertreten, während die Häufigkeit des anaplastischen Astrozytom in unserem Kollektiv annähernd den Literaturangaben entspricht.

Wie zu erwarten war, überlebten Patienten mit einem Gliom Grad III wesentlich länger als Patienten mit einem Glioblastoma m. Die Kurven der Überlebensfunktionen von Gliomen Grad III und IV unseres Kollektivs verliefen anfänglich fast deckungsgleich und entwickelten sich erst ab ca. 12 Monaten zu Gunsten der Gliome Grad III zunehmend auseinander. Bei den Gliomen Grad III gab es wesentlich mehr Verläufe mit längeren Überlebenszeiten.

7.2. Überlebensfunktion unseres Gesamtkollektivs

Unabhängig von der Histologie, dem Allgemeinzustand, dem Alter und der Therapie der Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,5 Monate. Bei dem Gliom Grad III 18,7 Monate, beim Glioblastoma multiforme 9,1 Monate. (Siehe hierzu Kap.6.2.3).

Laut Literatur beträgt die mediane Überlebenszeit für das Glioblastoma m. ca. 9-12 Monate bei Patienten, die operiert und Radiotherapie erhalten haben. [61]

7.3. Geschlechtsverteilung beim Gliom Grad III und Grad IV

In der Literatur gibt es diverse Studien, in denen von einem Überwiegen des männlichen Geschlechts ausgegangen wird mit einer Verteilung von 67% zu 33% bis zu einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. In unserem Kollektiv überwiegt leicht der Frauenanteil unabhängig von der histologischen Diagnose mit 52,6 % (N=50) zu 47,4 % (N=45). Da es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv handelt, ist die Geschlechterverteilung vermutlich zufällig. [2]

7.4. Lokalisation der Gliome Grad III und Grad IV

Die häufigste Lokalisation der Gliome Grad III und Grad IV unserer Patienten war im Bereich des Temporallappens mit ca. 40% des Gesamtkollektivs. An zweiter Stelle war mit ca. 33 % der frontale Bereich des Großhirns betroffen, gefolgt vom Parietallappen mit ca. 20% und dem Occipitallappen mit ca. 7 %. Kein Patient hatte bei der Erstdiagnose eine Manifestation außerhalb der Großhirnhemisphären. Eine Infiltration des Balkens bestand bei 8,6% der Patienten. Laut Literatur sind - konform mit den Ergebnissen unseres Kollektivs - der Temporallappen und Frontallappen am häufigsten betroffen. Manifestationen außerhalb des Großhirns sind selten. [46]

7.5. Alter bei Erstdiagnose und Überlebensfunktion

In der Altersverteilung des Gesamtkollektivs zeigt sich ein sprunghafter Anstieg der Neuerkrankungen in der Gruppe der über Sechzigjährigen, unabhängig von der Histologie, gefolgt von der Gruppe der über Siebzigjährigen. Die Gliome Grad IV waren bei den Patienten unter 60 Jahren weit seltener vertreten als bei den Patienten ≥ 60 Jahren. (53% versus 78%). Laut Literatur manifestieren sich Gliome Grad III am häufigsten in der 4. Lebensdekade, das Glioblastoma multiforme hat einen Altersgipfel in der 5.-6. Lebensdekade.

Somit waren Patienten unseres Kollektivs bei der Erstdiagnose der Gliome Grad III im Durchschnitt etwas älter gewesen als in Vergleichsstudien. [2]. Weiterhin bildet sich in unserem Kollektiv ab, dass mit zunehmenden Alter der Anteil an Glioblastomen steigt.

Zusätzlich überlebten Patienten unter 60 Jahren deutlich länger als Patienten über 60 Jahren und über 70 Jahren. In Studien konnte der Altersaspekt als Prognosekriterium belegt werden. [62]. Die 1-Jahres-Überlebensrate unserer Patienten unter 60 Jahren betrug 76,1%, die 2-Jahres-Überlebensrate 65,2% (siehe hierzu auch Kap. 6.21).

7.6. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von Alter und Operation

Die Patienten unseres Kollektivs profitierten im Alter von unter 60 als auch ≥ 60 Jahren von der Resektion ihres Tumors, unabhängig von der histologischen Diagnose. Signifikant profitierten sie aber in der Gruppe ≥ 60 Jahren (siehe hierzu Kap. 6.4.5). Bei den Langzeitüberlebenden ist der Überlebensvorteil von Operation versus keiner Operation ab ca. 40 Monaten nicht mehr ersichtlich.

Laut Literatur ist die mediane Überlebenszeit nach totaler Resektion des kontrastmittelanreichernden Tumors mit Radiochemotherapie bei 17,9 Monaten (Glioblastoma m.) im Vergleich zur Teilresektion mit 12,9 Monaten länger. [63]

In der EORTC Studie wurde der Stellenwert der Operation mit ca. 4,1 Monate Lebensverlängerung im Median gesehen. [62]

In einer weiteren Auswertung wurde unser Kollektiv in die Diagnosen Gliom Grad III und IV aufgeteilt in Abhängigkeit von Alter und Operation. In diesem Fall waren die Ergebnisse nicht signifikant, vermutlich wegen der zu geringen Anzahl an Patienten. Siehe hierzu Kapitel Überlebensfunktion in Abhängigkeit der Histologie und Operation.

7.7. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Temozolomidtherapie und Alter

Bei den älteren Patienten über/gleich 60 Jahren scheint Temodal® einen Überlebensvorteil zu bieten, und das Ergebnis ist bei diesen Patienten signifikant. Bei den jüngeren Patienten war das Ergebnis nicht signifikant, tendenziell ist aber auch hier ein Benefit zu sehen. Die Histologie wurde in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, wobei hauptsächlich Patienten mit Glioblastomen eine Temozolomidbehandlung erhalten haben. Patienten mit Gliom Grad III bekamen diese Behandlung nicht regelhaft, da sie kein Bestandteil der Leitlinien ist. Obwohl auch ältere Patienten gut von einer Temozolomid-Therapie profitieren (siehe Kapitel 5.3.2 zu dem Thema Überlebenszeiten mit und ohne Temozolomid), scheinen die Kontraindikationen bei älteren Patienten vermehrt eine Rolle zu spielen, so dass auf diese Therapieoption bei älteren Patienten öfter verzichtet wird als bei jüngeren Patienten. Weiterhin haben Patienten mit Erstdiagnose des Tumors vor Zulassung des Medikamentes im Jahre 1999 kein Temozolomid erhalten, was die relativ niedrige Anzahl an Temozolomidbehandlungen in unserem Kollektiv erklärt.

In verschiedenen Veröffentlichungen wird die Temozolomidgabe bei älteren Patienten kontrovers diskutiert. Laut der Veröffentlichung von W. Wick, der sich auf die NOA-8 Studie bezieht (ca. 200 Patienten), ist die Monotherapie mit dosisintensiviertem Temozolomid der alleinigen Strahlentherapie unterlegen (medianes Überleben 293 zu 245 Tagen). Temozolomid wurde in einer täglichen Dosierung von 100mg/m² verabreicht (one week on/one week off). [64]

In der Nordic glioma study (ca. 100 Patienten) wurden drei Therapieformen anhand der medianen Überlebensfunktion verglichen:

- Konventionelle Strahlentherapie mit 60 Gy über sechs Wochen gegenüber -Kurzzeitstrahlentherapie mit 34 Gy (bei 3,4 Gy Einzeldosis) über nur zwei Wochen mit
 - alleiniger Temozolomid-Chemotherapie (200mg/m² Tag 1–5 alle 28 Tage für 6 Zyklen)

Die Überlebensfunktion betrug bei Temozolomid im Median 9 Monate, bei 60 Gy Gesamtdosis 5,2 Monate und bei 34 Gy 7,1 Monate. [65]

7.8. Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Histologie und Temozolomidtherapie

In unserem Kollektiv scheinen Patienten mit Gliom Grad III von Temozolomid ebenso zu profitieren wie Patienten mit Glioblastomen (siehe hierzu die Überlebensfunktion in Kap.6.4.2), das Ergebnis ist jedoch bei den Gliomen Grad III nicht signifikant. Die Patienten mit Gliomen Grad IV profitierten signifikant von der Temozolomidgabe. In der Literatur wird Temozolomid für Gliome Grad IV empfohlen und ist von der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft in die Leitlinien integriert worden. Bei den Gliomen Grad III ist der Zeitpunkt der Chemotherapiegabe noch unklar, aktuell wird primär eine alleinige Strahlentherapie empfohlen. [28]

7.9. Radiotherapie in Abhängigkeit vom Alter

Die Strahlentherapie ist ein Behandlungsverfahren, das in der Regel gut toleriert wird und zu einer deutlichen Lebensverlängerung von ca. drei bis sechs Monaten führt, vor allem, wenn im Vorfeld eine makroskopisch komplette Resektion des Tumors möglich war. [43]

In unserem Kollektiv überlebten die über 60-jährigen Patienten im Median knapp 3 Monate ohne Strahlentherapie und über 10 Monate mit Strahlentherapie. Alle Patienten unter 60 Jahren haben eine Strahlentherapie erhalten und hatten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten.

In der Literatur wird die Strahlentherapie bei älteren Patienten kontrovers diskutiert, teilweise werden verkürzte Bestrahlungsregimes empfohlen. Siehe hierzu Kap. 6.5.

7.10. Überlebensfunktionen abhängig von Therapieform und Alter

Hier profitierten die über 60-jährigen Patienten signifikant von der „kompletten“ Therapie: Resektion des Tumors, Strahlentherapie und Chemotherapie mit Temozolomid. Bei den jüngeren Patienten war das Ergebnis in unserem Kollektiv nicht signifikant. Siehe hierzu Kap. 5.3.4. Gleichzeitig wurden ältere Patienten aber auch seltener der „kompletten“ Therapie unterzogen, da sie vermutlich einen schlechteren Allgemeinzustand hatten und häufiger an Komplikationen litten oder Therapien abbrechen mussten.

7.11. Mediane Überlebenszeit Glioblastoma m. / Gliome Grad III

Wie zu erwarten war, überlebten Patienten mit einem Gliom Grad III deutlich länger als Patienten mit einem Glioblastoma m. (im Median 18,7 Monate zu 9,1 Monaten).

7.12. Überlebensfunktionen nach Histologie und Therapieform

Sowohl Patienten mit der Diagnose Glioblastoma m., als auch mit Gliom Grad III haben von einer Behandlung mit Operation und Radiochemotherapie profitiert. Bei beiden Gruppen war das Ergebnis signifikant. Beim Glioblastoma m. betrug die mediane Überlebenszeit 24,7 Monate. Bei den Gliomen Grad III 41,8 Monate. Ohne Temozolomid betrug die mediane Überlebenszeit beim Glioblastoma m. nur 9,1 Monate, beim Gliom Grad III 18,7 Monate. Patienten unseres Kollektivs mit einem Gliom Grad III erhielten wesentlich seltener Temozolomid als Patienten mit einem Glioblastoma m., auch wurden ihre Tumoren seltener „totalreseziert“.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für unsere Glioblastom-Patienten mit Operation und Radiochemotherapie 69,7%. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 55,7%, die 3-Jahres-Überlebensrate 37,2% und 4-Jahres-Überlebensrate 18,6%

Zum Vergleich betrug in der 5 Jahres Analyse von der EORTC-NCIC Studie (N= 573), in der die Patienten nach Operation einer Radiochemotherapie unterzogen wurden (Temozolomid, Radiotherapie in 1,8-2 Gy Fraktionen, Gesamtdosis 60 Gy) die

2-Jahres-Überlebensrate 27,2%,

3-Jahres-Überlebensrate 16 %,

4-Jahres-Überlebensrate 12,1%.

[66]

7.13. Überlebensfunktion abhängig von der Bestrahlungsdosis

Hier wurde das Kollektiv in drei Gruppen aufgeteilt (Keine Bestrahlung, abgebrochene Bestrahlung und Bestrahlung über 59 Gy Gesamtdosis).

Dabei spielte die Histologie und weitere Behandlung keine Rolle. Erwartungsgemäß profitierten die Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von über 13,2 Monaten von der abgeschlossenen Bestrahlung am stärksten, gegenüber 3,4 Monaten ohne Bestrahlung.

Die Literatur gibt mediane Überlebenszeiten von ca. 12 Monaten nach Operation und Bestrahlung an. [61]

7.14. Bestrahlungsdosen 59-61,9, 62-69,9, 70 + Gy

Hier wurde die Überlebensfunktion des Kollektivs nach Bestrahlungsgesamtdosis von 59 bis 61,9 Gy, 62-69,9 Gy und über 70Gy verglichen. Zu beachten ist, dass in der Gruppe 59 bis 61,9 Gy, 62 bis 69,9 Gy viele Patienten mit Gliomen Grad III waren (19 Patienten), während in der Gruppe über 70 Gy nur Glioblastompatienten waren. Somit bietet in dieser Auswertung die Dosis 62-69,9 Gy einen scheinbaren Überlebensvorteil, der vermutlich auf die verschiedene Histologien zurückzuführen ist. Das Ergebnis ist nicht signifikant.

7.15. Überlebensfunktion der Patienten mit Glioblastoma m. in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis von 59-65 Gy und 66 oder mehr Gy

In dieser Auswertung wurden nur Glioblastompatienten berücksichtigt.

Tendenziell profitieren die Patienten von einer höheren Bestrahlungsdosis, das Ergebnis ist aber nicht signifikant. Die Patienten, die ab 66 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, hatten eine 1-Jahres Überlebensrate von 53,8%. Patienten, die ≤65 Gy bestrahlt wurden, hatten deutlich schlechtere Überlebensraten von 31,5% (vergleiche hiermit auch die Ergebnisse der EORTC-NCIC Studie).

In der Literatur wird die Bestrahlung mit Gesamtbestrahlungsdosis über 60 Gy kontrovers diskutiert. In einigen Studien wird kein Benefit gesehen, in einigen Studien wird hervorgehoben, dass bestimmte Patientengruppen profitieren und einige Studien vermuten einen Vorteil in der Hochdosisbestrahlung. Nach den aktuellen Leitlinien wird eine Gesamtbestrahlungsdosis um 60 Gy empfohlen.

7.16. Arbeiten, die eine Gesamtdosis um 60 Gy zum Gegenstand haben oder diese Dosis empfehlen:

In der Veröffentlichung von M. Niewald von 2011 wurden die Überlebensdaten von 46 Patienten mit einem gesicherten Glioblastoma m. interpretiert. Das Durchschnittsalter betrug 59 Jahre, der durchschnittliche Karnofsky Index betrug 80%. 44 Patienten wurden operiert, zwei nicht. Die Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 60 Gy in 2 Gy Fraktionen über sechs Wochen und Temozolomid 75 mg/m²/Tag während der Strahlentherapie. Lokalrezidive wurden bei 70% der Patienten gefunden. Die mediane Überlebenszeit betrug 13,6 Monate. Die 1-Jahres Überlebensrate betrug 48% und die 2-Jahres Überlebensrate 8%. Die meisten Patienten konnten ihre Radiotherapie beenden (89%), bei der Chemotherapie mussten 43,5% wegen Leuko- und Thrombopenien und Leberenzymanstieg vorzeitig abbrechen. Ein Patient verstarb an einer Pneumonie während der Behandlung.

Zusammenfassend berichtet der Autor, dass die Überlebenszeiten vergleichbar mit den Literaturangaben sind. Weiterhin empfiehlt er engmaschige Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte. [75]

Eberlein und seine Co-Autoren veröffentlichten 2006 den Artikel: "Concomitant Radiochemotherapy with Temozolomide in Non-selected Patients with Newly Diagnosed High-grade Gliomas". In seiner Auswertung sind Patienten mit Gliomen Grad III und IV von der Universitätsklinik Frankfurt/M zwischen den Jahren 1999 und 2004 eingegangen. Insgesamt waren es 104 Patienten, die eine operative Versorgung (Resektion oder Biopsie) und anschließende Radiochemotherapie erhalten haben. Die mediane Überlebenszeit für Gliome Grad III betrug 19,7 Monate, die für Glioblastome 15 Monate. Dabei schnitten Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und abgeschlossener Radiotherapie besser ab. (Mediane Überlebenszeit 18 Monate). Der Autor stellt fest, dass trotz teilweise negativer Ausgangsbedingungen (Alter, Allgemeinzustand und nur Biopsie), gute Überlebenszeiten erzielt werden konnten. [76]

In einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahre 1997 wird unter anderem die RTOG 90-06 Studie (N=712) zitiert. Hierbei wurde kein Survivalvorteil in der hyperfraktionierten Bestrahlung mit 72 Gy Gesamtdosis + BCNU mit medianer Überlebenszeit von 19,8 Monaten gesehen, versus konventioneller Radiotherapie (2 Gy bis 60 Gy Gesamtdosis) mit einer medianen Überlebenszeit von 21,9 Monaten. Angemerkt ist weiterhin, dass die Glioblastompatienten mit hyperfraktionierter Bestrahlung mit Dosen zwischen 76,9 Gy und 81,6 Gy ein besseres Survival hatten als Patienten mit ansteigender hyperfraktionierter Radiotherapie. [67]

In der Arbeit von Chan et al. von 2002 wurden 34 Patienten zwischen 1996-1999 mit 90 Gy Gesamtdosis mit 3D-konformaler RT behandelt und nach der Lokalisation des Rezidivs unterschieden. Von den 34 Patienten haben 23 ein Rezidiv in der Beobachtungszeit bekommen. 18 davon zentral des Bestrahlungsfeldes im Bereich der Maximaldosis (Bereich mit 95% der Gesamtdosis), 3 im Bestrahlungsfeld (80-95% der Gesamtdosis) und zwei an der Grenze (20-80% der Gesamtdosis). Keiner bekam ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Somit scheint das Rezidiv trotz Dosis-escalation eher zentral zu wachsen. Das mediane Überleben betrug 11,7 Monate, die 1-Jahres Überlebensrate 47,1%, die 2-Jahres Überlebensrate 12,9%. Zusammenfassend formulierten die Autoren, dass eine Dosisescalation vertretbar sei und neuer Evaluation bedarf, ein Überlebensbenefit aber nicht klar gesehen wurde. [68]

7.17. Arbeiten, die einen Überlebensvorteil bei Hochdosisbestrahlung erwägen

In der Arbeit von Matsuda et. al wird der Einfluss der Prognosefaktoren und der Patientenauswahl für die Überlebenszeit beim Glioblastoma multiforme diskutiert. 76 Patienten erhielten entweder eine konventionelle fraktionierte Photonen-Radiotherapie (CRT) oder eine Hochdosispartikel Radiotherapie (HDT).

In der CRT-Gruppe wurde eine Gesamtdosis zwischen 60 und 61,6 Gy angestrebt. In der HDT Gruppe eine Gesamtdosis von 96,6 Gy. Die meisten Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit ACNU alleine oder mit ACNU, Procarbazine und Vincristin.

Die 1-Jahres Überlebensrate betrug für alle Patienten 67,2 %,

die 2-Jahres Überlebensrate betrug 33,7%,

Die Patienten, die mit dem HDT Schema behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 24,4 Monaten (18,2–30,5 Monate) verglichen mit einer medianen Überlebenszeit von 14,2 Monaten (10,0–18,3 Monate) mit CRT Schema.

Die positiven Effekte auf die Überlebenszeit können laut Autoren auch an der uneinheitlichen Verteilung der Gruppen (Prognosefaktoren) entstanden sein und sie empfehlen Studien mit klaren Einschluss- und Ausschlusskriterien. [69]

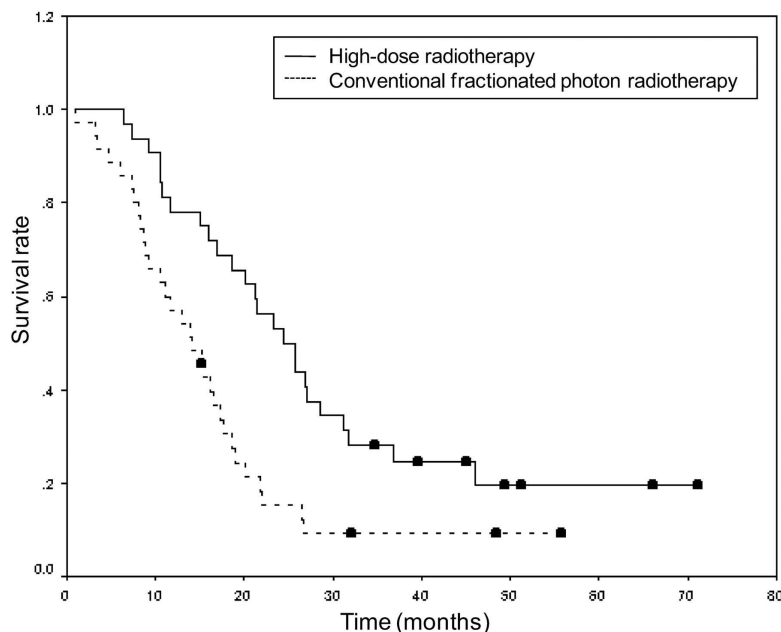


Abbildung 52: Überlebensfunktion von Patienten mit Hochdosisbestrahlung und konventioneller Bestrahlung [69]

In der Arbeit von Marazano et al. wurden 22 Patienten nach einem Glioblastomrezidiv einer fraktionierten stereotaktischen RT unterzogen. Das mediane Alter betrug 55 Jahre, der mediane Karnofsky-Index betrug 90. Zusammenfassend profitierten die Patienten von einer erneuten Bestrahlung und hatten nach erneuter RT eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten. Das Gesamt-survival betrug 26 Monate. Die Therapie wurde gut vertragen und eine akute Toxizität über Grad II hinausgehend nicht beobachtet.

Das genannte Kollektiv war klein und hatte günstige Prognosekriterien (siehe Karnofsky), so dass diskutiert werden muss, ob die günstigen Überlebenszeiten von der Gesamtdosis abhängen oder von den günstigen Ausgangskriterien. [70]

In der Veröffentlichung von Werner-Wasik et al. wurden unter anderem die Therapy Oncology Group Studie 83-02, eine Phase I/II Studie betrachtet. In der genannten Studie wurden die Ergebnisse nach Behandlung eines Patientenkollektivs mit malignen supratentoriellen Gliomen mit hyperfraktionierter und akzellerierter hyperfraktionierter Radiotherapie mit zusätzlich Carmustin diskutiert. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit einer höheren Gesamtdosis (76.8 und 81.6 Gy) eine längere Überlebenszeit hatten als Patienten mit einer niedrigeren Gesamtdosis. [71]

In der Studie von Fitzek et al. von 1999 über die Behandlung eines Patientenkollektivs mit akzellerierender fraktionierter Proton/Photonen Behandlung (bis zu 90 Cobalt Gy Äquivalent), zeigte sich, dass sich bei diesem Regime seltener zentrale Rezidive entwickelten (ein Patient von 23) und sich eine verlängerte Überlebenszeit von 20 Monaten im Median ergab. [72]

In der Veröffentlichung von Tanaka et al. von 2005 haben 29 Patienten zwischen 1990—2002 mit anaplastischen Astrozytomen und 61 Patienten mit einem Glioblastoma eine konformale Hochdosisbestrahlung erhalten. Das Vergleichskollektiv waren 34 Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und 60 Patienten mit Glioblastomen, die im Zeitraum von 1979—1989 eine konventionelle Radiotherapie erhalten haben (60 Gy Gesamtdosis). 77 von 90 Patienten mit der Hochdosisbestrahlung erhielten 80 Gy, die restlichen 13 Patienten, alle mit der Diagnose Glioblastoma, erhielten 90 Gy Gesamtdosis in 2 Gy Fraktionen 5x Woche. Patienten, die eine Hochdosisbestrahlung erhalten haben, hatten eine signifikant höhere Überlebenszeit im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Radiotherapie (hazard ratio 0,30 [95% CI 0,12-0,76], $p=0,011$ für anaplastische Astrozytome und 0,49 [0,28-0,87], $p=0,014$ für Glioblastome). Die mediane Überlebenszeit in der Hochdosisgruppe betrug beim Glioblastoma 16,2 Monate (12,8-19,6) in der Hochdosisgruppe und 12,4 Monate (10,0-14,8) in der konventionellen Gruppe. Das zweijahres-Survival betrug 38,4% (23,5-53,3) in der Hochdosisgruppe und 11,4% in der konventionellen Gruppe (0,0-25,3). Es gab keine Survivalunterschiede zwischen der Gruppe mit 80 Gy und 90 Gy (hazard ratio 0,94 [95% CI 0,42-2,12]). [73]

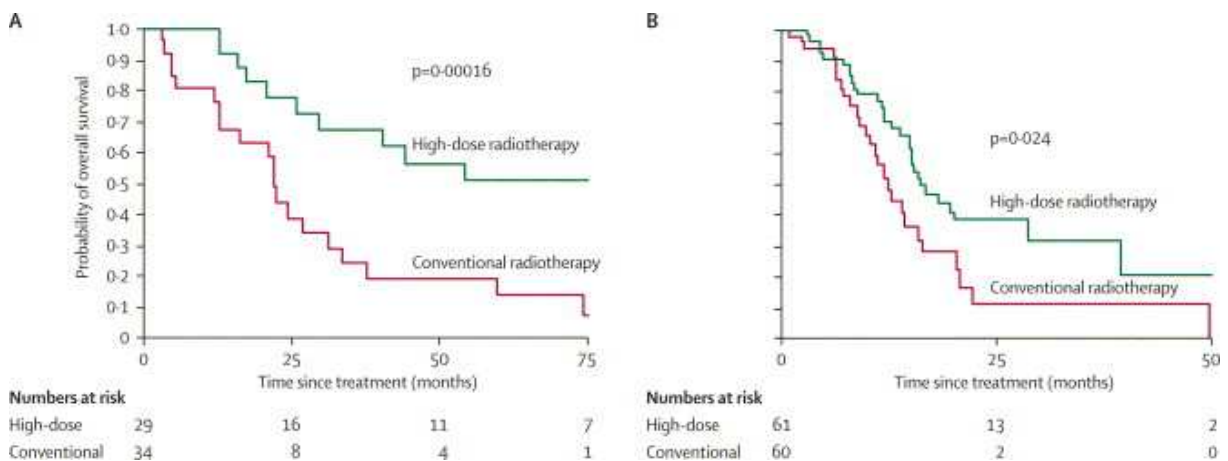


Abbildung 53: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Hochdosisbestrahlung und konventioneller Bestrahlung

Neben den o.g. Arbeiten wurde die applizierte Gesamtdosis und Fraktionierung der Radiotherapie in mehreren Veröffentlichungen neu diskutiert und die Überlebenszeit mit Patientenkollektiven, die nach den S3 Leitlinien behandelt wurden, verglichen. In der nachfolgenden Tabelle sind einige Studien mit verschiedenen Fraktionierungsschemata mit dazugehörigen Überlebenszeiten zusammengefasst.

Tabelle 27: AHFRT= accelerated hyperfractionated RT; BCNU= Carmustine, DFMO = Difluoromethylornithin, HFRT=hyperfraktionierte RT, * Subgruppen mit GBM, die mit Hochdosis-HFRT mit 76,8Gy und 81,6Gy behandelt wurden, hatten längere Überlebenszeiten als GBM-Patienten, die mit AHRT behandelt wurden.+ Überlebenszeiten in GBM-Subgruppe Alter <=50 Jahre.[74]

| Studie | N | Therapie | Median Survival [Monate] |
|------------------|-----|---|--------------------------|
| EORTC | 66 | 2Gy 3/d bis: 42Gy 48Gy 54Gy 60Gy | 8,7 |
| Lutterbach et al | 149 | 1,5Gy 3x/d bis 54Gy | 8,8 |
| Neider et al | 126 | 1,3Gy 2x/d bis 78Gy 1,5Gy 2x/d bis 60Gy | 7-10 |
| Prados et al | 231 | AHFERT +- DFMO 1,6Gy 2x/d bis 70,4Gy Standard RT +- DFMO 1,8Gy/d bis 59,4Gy | 8,6-9,8 |
| RTOG 83-02 | 786 | HFRT 1,2Gy 2x/d bis: 64,8Gy 72,0Gy 76,8Gy 81,6Gy AHFRT 1,6Gy 2x/d bis: 48Gy 54,4Gy | 10,8-12,7* |
| RTOG 90-06 | 712 | HFRT + BCNU 1,2Gy 2x/d bis 72Gy | 19,8+ |
| | | Konventionelle RT + BCNU 2Gy/d bis 60Gy | 21,9+ |

8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ausgewertet wurden Patientendaten aus der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des St. Vincenz - Krankenhauses in Limburg. Eingeschlossen wurden Patienten mit Gliomen Grad III und Grad IV, die sich im Zeitraum 1997 bis 2008 in Behandlung befanden. Insgesamt wurden die Überlebensdaten und Therapieformen von 95 Patienten ausgewertet. Davon waren 50 weiblichen (52,6%) und 45 männlichen (47,4%) Geschlechts. 29 Patienten litten an einem Gliom Grad III (30,5%), 66 Patienten an einem Glioblastoma multiforme (69,5%).

Die häufigste Lokalisation der genannten Tumoren war bei Erstdiagnose mit ca. 40% im temporalen Großhirn, gefolgt von ca. 33% im frontalen Großhirn. Im parietalen Großhirn manifestierte sich der Tumor mit einem Anteil von ca. 20% und wesentlich seltener im occipitalen Großhirnbereich mit ca. 7%. Eine primäre Balkeninfiltration lag bei Erstdiagnose bei 8,6% der Betroffenen vor, und bei vier Patienten war der Tumor multizentrisch lokalisiert.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung betrug unabhängig von der Diagnose 64,0 Jahre, bei dem Glioblastoma multiforme 66,7 Jahre, bei den Gliomen Grad III 57,6 Jahre. Mit steigendem Alter der Patienten stieg auch der Anteil der Glioblastome an. So machten Glioblastome bei den Patienten unter 60 Jahren 53,1 % der Hirntumoren unseres Kollektivs aus. Bei den über 60-Jährigen waren es 77,1 %, bei den Patienten über 70 Jahren 78,6%.

Jüngere Patienten erhielten in der Regel den Leitlinien entsprechend die „komplette Therapie“ (bei dem Glioblastoma m.: Operation und Radiochemotherapie). Bei den älteren Patienten spielten dagegen Kontraindikationen zunehmend eine Rolle, so dass auf bestimmte Behandlungen verzichtet wurde, obwohl eine „komplette Behandlung“ sich signifikant positiv auf die Überlebenszeit bei den älteren Patienten auswirkte. Bei den jüngeren Patienten waren die Ergebnisse nicht signifikant. Operation unter 60 Jahren 75%, ≥ 60 Jahren 73%, keine Bestrahlung unter 60 Jahren 12,9 %, ≥ 60 Jahren 17,7%, Temozolomidtherapie bei den unter 60-Jährigen 46,9 %, bei den Patienten ≥ 60 Jahren 30,2%.

Insgesamt überlebten Patienten unter 60 Jahren wesentlich länger als Patienten ≥ 60 Jahren und ≥ 70 Jahren, unabhängig von der Histologie (im Median 37,7 Monate zu 9,1 bzw. 5,7 Monaten).

Erwartungsgemäß überlebten Patienten mit einem Gliom Grad III unabhängig von den vorangegangenen und nachfolgenden Therapieformen im Median wesentlich länger (18,7 Monate) als jene mit einem Glioblastoma multiforme (9,1 Monate). Auffällig bei der Betrachtung der Überlebensfunktionen ist, dass die Kurvenverläufe zunächst im ersten Jahr bei den Patienten mit Glioblastoma m. und Gliomen Grad III fast überlappend

verlaufen und sich jenseits des ersten Jahres deutlich zu Gunsten der Patienten mit Gliomen Grad III auseinanderentwickeln.

Den Leitlinien entsprechend erhielten Patienten mit Glioblastomen wesentlich häufiger Temozolomid als Patienten mit Gliom Grad III, die diese Behandlung in der Regel erst im Rezidiv erhielten (39,4% zu 27,6%).

Patienten mit einer Temozolomidtherapie überlebten unabhängig von der Histologie und vorangegangener Behandlung 20,0 Monate im Median. Jene ohne genannte Therapie überlebten lediglich 8,8 Monate im Median.

Glioblastome wurden häufiger reseziert (80,3%) als Gliome Grad III (58,6).

Die Patienten profitierten in der Regel von einer „Therapieintensivierung“, die medianen Überlebenszeiten sind wie folgt:

Im Median überlebten die 10 betroffenen Patienten ohne relevante Therapie 2,3 Monate.

12 Patienten wurden nur operiert, diese überlebten im Median 6,3 Monate. Die Operation als alleinige Therapie verlängert die Überlebenszeit bei dem Glioblastoma multiforme nur gering, bei den Gliomen Grad III deutlicher. Bei den „Langzeitüberlebenden“ (ab ca. 40 Monaten) gab es kaum Unterschiede von den operierten und nicht operierten Patienten, unabhängig von der Histologie.

31 Patienten wurden operiert und erhielten im Anschluss eine Bestrahlung, sie hatten eine mediane Überlebenszeit von 10,7 Monaten.

21 Patienten wurden operiert und unterzogen sich dann einer Radiochemotherapie, diese Patienten überlebten median 24,7 Monate. Insgesamt profitierten Patienten mit einem Glioblastoma m. signifikant von einer Radiochemotherapie, bei Patienten mit einem Gliom Grad III war das Ergebnis nicht signifikant.

Patienten profitierten signifikant von einer abgeschlossenen Bestrahlung, im Verlauf von ca. 30 Monaten nahm der Unterschied der Überlebenskurven bei den Patienten mit und ohne Radiotherapie bei längerer Überlebenszeit ab.

Patienten unseres Kollektivs mit einer Radiotherapie über 65 Gy Gesamtdosis hatten im Vergleich zu einer um 60 Gy eine mediane Überlebenszeit von 13,2 Monaten (zu 10,2 Monaten). Das Ergebnis ist vermutlich auf Grund der geringen Patientenzahl nicht signifikant.

8.1. Summary

The patient dates of the department of radiotherapy and radiation oncology at the St. Vincenz-Hospital in Limburg were evaluated. Treated patients with Gliomas grade III and IV WHO from 1997 until 2008 were analysed in this study. Altogether the time of survival and the form of therapy of 95 patients were assessed. 50 (52.6%) patients were female, 45 (47.4%) were male.

29 patients (30.5%) had a Glioma grade III (WHO) and 66 (69.5%) had a Glioblastoma multiforme.

The most common location of the mentioned tumours at time of first diagnosis was the temporal cerebrum (40%), followed by 33% in the frontal cerebrum. In the parietal cerebrum manifestation of the tumour was found in 20%, and in rare cases in the occipital cerebrum (7%). Infiltration of the corpus callosum at time of first diagnosis was present in 8,6% of the cases and in 4 cases there was a multicentric location of the tumour.

The median age at time of first diagnosis of the disease was overall 64 years, 66.7 years if histology showed Glioblastoma multiforme and 57.6 years in Gliomas III grade.

With higher age, the number of Glioblastoma m. increased (from 53.1% under 60 years, to 77.1% over 60 years and 78.6% over 70 years).

Younger patients were more frequently treated with a "complete" therapy with resection, radiotherapy and chemotherapy, the profit of this therapy was not significant. Older patients survived significantly longer with "complete" therapy, but they often did not receive it, because they have more contraindications.

Patients under 60 years survived substantially longer than patients over 60 years, in median 37,7 months comparing to 9,1 months over 60 years and 5,7 months over 70 years.

As expected, patients with Glioma III grade survived longer in median than those with Glioblastoma multiforme, regardless of the form of the preceding therapy.

Patients with glioblastoma m. had more often a therapy with Temozolomid during the course of their disease. Patients with Glioma grade III were rarely under treatment with Temozolomid. They often receive the chemotherapy in progress of their disease. (39.4% to 27.6%).

Patients treated with Temozolomid survived in median 20.0 months independent of the preceding therapy, compared to 8.8 months in the group of patients without Temozolomid.

Patients with Glioblastoma m. were more frequently treated with surgery than patients with Glioma grade III.

Younger patients were treated with resection more often than with only biopsy. Biopsy was a more common therapy for older patients.

The median time of survival without a relevant therapy was 2.3 months (10 patients).

12 patients had resection as the sole therapy. They survived 6.3 months in median.

Patients with Glioma grade III had a better benefit for survival after surgery compared to patients with diagnosis Glioblastoma multiforme. There was no difference between Patients with or without surgery after 40 months survival time in our collective.

31 patients had surgery and radiotherapy, independent of histological diagnosis these patients survived 10.7 months in median.

21 patients had resection, radiotherapy plus treatment with Temozolomid. Those patients survived 24.7 months in median. The results were significant for patients with Glioblastoma multiforme.

Patients, who had finished their radiotherapy, had a significant benefit of this treatment.

After about 30 months the difference for survival between radiotherapy and no radiotherapy was marginal in our collective.

Patients in our collective with higher total radiation dose (>65Gy) survived longer, independent of histology or treatment with Temozolomid. (13 months versus 10 months in median).

Considering the small number of patients, a valide statement is not possible.

9. Quellenangaben

- | Nr. | Autor |
|-----|--|
| 1 | Netter FH: Netter's Neurologie, Thieme Verlag, 2. Auflage, 2007: 272-273 |
| 2 | Zülch, KJ: Brain Tumors - their biology and pathology, Springer Verlag, 3. Auflage, 1986: 43 |
| 3 | Jänisch W, Schreiber D, Güthert H: Neuropathologie - Tumoren des Nervensystems, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1988: 194-219 |
| 4 | Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R: Gliomas in adults. Dtsch Arztebl Int 2010, 107(45): 799-808 |
| 5 | Ohgaki H, Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas, J Neuropathol Exp Neurol 2005, 64(6): 479-489 |
| 6 | Thomas C: Spezielle Pathologie, Schattauer Verlag, 1996: 34 |
| 7 | Zang K: Entwicklungswege bei Gliomen, Medizinische Genetik 2002, 14, Klinik für Neurochirurgie der Universität des Saarlandes, Stand 23.01.2016: http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/neurochirurgie/forschung/neuroonkologie/gliome/ |
| 8 | Shapiro JR: Genetic alterations associated with adult astrocytic tumors, Am J Med Genet, 2002, 115(3): 194-201 |
| 9 | Tatter SB, Harsh G: Current treatment modalities for Brain Tumor, Contemporary Neuroscience, 1998: 166-167 |
| 10 | Albarosa R, Colombo BM, Roz L, Magnani I, Pollo B, Cirenei N, Giani C, Conti AM, DiDonato S, Finocchiaro G: Deletion mapping of gliomas suggest the presence of two small regions candidate tumor-suppressor genes in a 17-cM interval on chromosome 10q, Am J Hum Genet, 1996, 58(6): 1260-1267 |
| 10a | Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B, Dictus C, Helmke BM, Becker N, Lichter P, Unterberg A, Radlwimmer B, Herold-Mende CC: Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients, Clin Cancer Res, 2008, 14(1): 123-129 |
| 11 | Ichimura K, Schmidt EE, Miyakawa A, Goike HM, Collins VP: Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades, Genes, Chromosomes Cancer, 1998, 22(1): 9-15 |
| 12 | Karlbom AE, James CD, Boethius J, Cavenee WK, Collins VP, Nordenskjöld M, Larrson C: Loss of heterozygosity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10, Hum Genet, 1993, 92(2): 169-174 |
| 13 | Smith JS, Jenkins RB: Genetic alterations in adult diffuse glioma, Front Biosci, 2000, 5: D213-231 |

- | Nr. | Autor |
|------------|--|
| 14 | Floeth, FW: Diagnostische und prognostische Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Aminosäure-Tracer Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) bei cerebralen Gliomen; Habilitationsschrift Düsseldorf, 2006: 12 |
| 15 | Kaufmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie, Urban und Fischer, 3. Auflage, 2006: 103-7; 477-485 |
| 16 | Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA: How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study, Neurology, 59: 947-949 |
| 17 | Floeth, F, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, Müller HW., Zilles K, Messing-Jünger M, Weber F, Stummer W, Steiger HJ Coenen H, Sabel M: Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [¹⁸ F]-fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy, J Neurosurgery, 2005, 102(2): 318-327 |
| 18 | Giese A, Westphal M: Treatment of malignant glioma - a problem beyond the margins of resection, J Cancer Res Clin Oncol, 2001, 127(4): 217-225 |
| 19 | Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Steinhauer BW, Illig JJ: Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms, J Neurosurg, 1987, 66(6): 865-874 |
| 20 | Flöth FW: Diagnostische und prognostische Bedeutung der PET mit dem Aminosäure-Tracer Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) bei cerebralen Gliomen, Habilitationsschrift Düsseldorf. 2006: 58 |
| 21 | Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D: Glioma grading - sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR Imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. Am J Neuroradiol, 2003, 24(10): 1989-1998 |
| 22 | McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS, McDermott MW, Dillon WP, Graves EE, Pirzkall A, Nelson SJ: Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence, J Neurosurg, 2002, 97(4): 794-802 |
| 23 | Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB: Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors - correlation with histopathologic analysis of resection specimens. Am J Neurorad, 2001, 22(4): 604-612 |
| 24 | Nelson SJ: Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am, 1999, 9(4): 801-819 |
| 25 | Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, Di Chiro G: Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas - a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study, J Neurosurg, 1997, 87(4): 516-524 |

- Nr.** **Autor**
- 26 Langen, KJ, Flöth FW, Pauleit D, Stoffels G, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH, Sabel M: Aminosäure PET bei Hirntumoren, *Klinische Onkologie*, 2007/2008, 3: 1-6
- 27 Langen KJ, Tatsch K, Grosu AL, Jacobs AH, Weckesser M, Sabri O: Diagnostik von Hirntumoren mit radioaktiv markierten Aminosäuren, *Dtsch. Ärzteblatt*, 2008, 105(4): 55-61
- 28 Leitlinien der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft, Stand 2004
- 29 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): 1003-1013
- 30 Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma - objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis, *Neurosurgery*, 1994, 34(1): 45-61
- 31 Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere, *Surgical Neurology*, 1999, 54(4): 371-379
- 32 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme - prognosis, extent of resection and survival, *Journal Neurosurg*, 2001, 95(2): 190-198
- 33 Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme, *Journal Neurosurg*, 1993, 78(5): 762-766
- 34 Algorithmus der Diagnostik bei Gliomverdacht, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Stand 2005
- 35 Stummer, W: Stellenwert der mikrochirurgischen Operation bei der Behandlung des malignen Glioms -Was kann die ALA-fluoreszenzgestützte Resektion leisten? *Klinische Onkologie*, 2007/2008, 3: 7-12
- 36 Hubertus J: Einfluss der Radikalität der Resektion eines Glioblastomas multiforme in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie auf das Survival, *Dissertationsschrift Charite Berlin*, 2005, 12-13
- 37 Stewart L: Glioma Meta-analysis Trialists Group, *Lancet*, 2002; 359: 1011–1018

- | Nr. | Autor |
|------------|---|
| 38 | Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery, <i>N Engl J Med</i> , 1980, 303(23): 1323-1329 |
| 39 | De Angelis LM, Burger PC, Green SB: Malignant Glioma - who benefits from adjuvant chemotherapy, <i>Ann Neurol</i> , 1998, 44(4): 691-695 |
| 40 | Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, <i>N Engl J Med</i> , 2005, 352(10): 987-996 |
| 41 | Mirimanoff RO: Die Entwicklung der Chemo-/Strahlentherapie beim Glioblastom - ein Erfolg der multidisziplinären klinischen Forschung, <i>Klinische Onkologie</i> , 2007/2008, 3: 13-22 |
| 42 | Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma, <i>N Engl J Med</i> , 2005, 352(10), 997-1003 |
| 43 | Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults - a systematic review, <i>Radiother Oncol</i> , 2002, 64(3): 259-273 |
| 44 | Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guilloff JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazon JJ, Bissery A, Delattre JY: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly, <i>N Engl J Med</i> , 2007, 356(2): 1527–1535 |
| 45 | Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 3. überarbeitete Auflage, Stand 2005 |
| 46 | Thomas C: Spezielle Pathologie, Schattauer-Verlag, 1996, 33-34 |
| 47 | MRT/CCT-Aufnahmen von Pat. mit Glioblastoma m., Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, St. Vincenz Krankenhaus Limburg |
| 48 | Chiricuta IC: Bestrahlungsplanung eines Pat. mit Glioblastoma multiforme, Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie, St. Vincenz Krankenhaus Limburg |
| 49 | Stupp R, Hegi ME: Targeting brain-tumor stem cells, <i>Nat Biotechnol</i> , 2007, 25(2): 193-194 |

- Nr.** **Autor**
- 50 Gotsis ED: In vivo proton MR spectroscopy of brain lesions, Institute of high medical technology EUROMEDICA, 2014:
<http://community.fortunecity.ws/tinpan/piano/263/spectroscopy/mrs.html>
- 51 Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review, NMR Biomed, 2002, 15(7-8): 435-455
- 52 Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging, Ann Neurol, 1999, 45(2): 265-269
- 54 Jülich Forschungszentrum - FET PET-Bildgebung, 2005: http://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/UK/DE/2005/indexb625_htm.html
- 56 Stummer W, Stocker S, Stepp H: Fluoresenzgestützte Resektion maligner Gliome nach Gabe von 5-ALA: Erfahrung mit 60 Patienten, Forschungsbericht, Universitätsklinikum München, 1998
- 57 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma, N Engl J Med, 2005, 352(1): 997-1003
- 58 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-996
- 59 Hau P, Bogdahn U: Therapieschemata mit Temozolomid - Universitätsklinik Regensburg, Stand 2008
- 60 Weller M: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie - Gliome, Stand 2008
- 61 Mirimanoff RO: Die Entwicklung der Chemo-/Strahlentherapie beim Glioblastom - ein Erfolg der multidisziplinären klinischen Forschung, Klinische Onkologie (Band Neuroonkologie), 2007/2008, 3: 13-22
- 62 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-996
- 63 Stummer, W: Stellenwert der mikrochirurgischen Operation bei der Behandlung des malignen Glioms -Was kann die ALA-fluoreszenzgestützte Resektion leisten? Klinische Onkologie, 2007/2008, 3: 7-12

- | Nr. | Autor |
|------------|---|
| 64 | Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> , 2012; 13(7): 707–715 |
| 65 | Kongress der European Association of Neurooncology (EANO), Satellitensymposium „Perspectives on GBM: The challenges of treating malignant gliomas“, der Fa. MSD, 17. September 2010, Maastricht |
| 66 | Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO: 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. <i>Lancet Oncol</i> , 2009, 10(5): 459-466 |
| 67 | Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, Nishimura Y, Sasaki Y, Fujimaki T: High-dose conformal radiotherapy for glioblastoma multiforme, <i>Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi</i> , 1997, 57(6): 330-335 |
| 68 | Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM: Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy, <i>J Clin Onc</i> , 2002, 20(6): 1635-1642 |
| 69 | Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Zaboronok A, Takano S, Matsumura A: Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy, <i>Br J Radiol</i> , 2011, 84(1): 54-60 |
| 70 | Maranzano E, Anselmo P, Casale M, Trippa F, Carletti S, Principi M, Loreti F, Italiani M, Caserta C, Giorgi C: Treatment of recurrent glioblastoma with stereotactic radiotherapy: long-term results of a mono-institutional trial, <i>Tumori</i> , 2001, 97(1): 56-61 |
| 71 | Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, Nelson JS, Weinstein AS, Curran WJ: Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas, <i>Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02, Cancer</i> , 1996, 77(8):1535-1543 |
| 72 | Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussi ere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial, <i>J Neurosurg</i> , 1999, 91(2): 251-260 |

- | Nr. | Autor |
|------------|---|
| 73 | Tanaka M, Nakagawa K, Tago M, Todo T: High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison, <i>Lancet Oncol</i> , 2005, 6(12): 953-960 |
| 74 | Chang JE, Khuntia D, Robins HI, Mehta MP: Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme, <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> , 2007, 5(11): 894-902 |
| 75 | Niewald M, Berdel C, Fleckenstein J, Licht N, Ketter R, Rube C: Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide - a retrospective evaluation, <i>Radiat Oncol</i> , 2011, 6:141-147 http://www.ro-journal.com/content/6/1/141 |
| 76 | Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, Mose S: Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas, <i>Anticancer Res</i> , 2006, 26(6C): 4959-4964 |

Erklärung zur Dissertation

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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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 und indirekt 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

Für meine Kinder Sarah und Nikolai.

Ich danke meiner Schwester Aleksandra Uhlig, meiner Freundin Natascha Magyar, Dr. Brukhardt und meinem Mann Eike Brückner für ihre Unterstützung, des Weiteren danke ich meinen Freundinnen Maria Scifo und Jutta Kurz.