

Ergebnisse der Strahlentherapie bei malignen Hirntumoren unter besonderer  
Berücksichtigung von Prognosefaktoren und des Rezidivmusters

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Ina Sillenber  
aus Wesel

Giessen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik  
Leiter: Prof. Dr. von Lieven  
Des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. von Lieven

Gutachter: Prof. Dr. Böker

Tag der Disputation: 18. Juli 2000

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Methodik</b>	5
2.1. <u>Patientenauswahl</u>	5
2.2. <u>Gruppeneinteilung</u>	7
2.3. <u>Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik</u>	7
2.3.1. Bestrahlungsplanung	7
2.3.2. Bestrahlungstechnik	8
2.3.3. Gesamtdosis	9
2.3.4. Bestrahlungsplanung und -technik bei Ependymomen, Medulloblastomen und Pinealoblastomen	11
2.4. <u>Chemotherapie</u>	11
2.4.1. ACNU	12
2.4.2. BCNU	13
2.4.3. Mitoxantron	14
2.5. <u>Datenerfassungsbögen</u>	14
2.6. <u>Rezidivmusteranalyse</u>	18
2.6.1. CT – Auswertung	18
2.6.2. Meßmethode	18
2.6.3. Einschlußkriterien	20
2.6.4. Untersuchte Einflußfaktoren	20
2.7. <u>Statistische Methoden</u>	20
2.7.1. Prognosekriterien	20
2.7.2. Rezidivmuster	22
<b>3. Ergebnisse</b>	23
3.1. <u>Patientengut</u>	23
3.1.1. Verteilung der Histologien	23
3.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	24
3.1.3. Allgemeinzustand nach Karnofsky	26
3.1.4. Tumorlokalisation und Tumolvolumen	27

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	<b><u>Seite</u></b>
3.1.5. Anamnesedauer	29
3.1.6. Symptomatik	29
3.2. <u>Therapie</u>	31
3.2.1. Operation	31
3.2.2. Radiatio	31
3.2.2.1. Gesamtdosis und Fraktionierung:	31
3.2.2.2. Behandeltes Volumen (Zielgebiet)	32
3.2.2.3. Nebenwirkungen und Spätschäden	33
3.2.2.4. Tumorverhalten unter Radiatio	34
3.2.2.5. Zeitintervall zwischen Diagnose und Radiatio	34
3.2.2.6. Zeitintervall zwischen letzter Operation und Radiatio	35
3.2.2.7. Häufigkeit der Bestrahlung des Rezidivs	35
3.2.3. Behandlung mit Chemotherapie	36
3.2.3.1. Spätfolgen der intraarteriellen Applikation von ACNU	37
3.3. <u>Überlebenszeit und Überlebensraten</u>	37
3.3.1. Vergleich der Gruppen und der Histologien	38
3.3.2. Vergleich Rezidivbestrahlung mit Primärbestrahlung	39
3.4. <u>Rezidivhäufigkeit, rezidivfreies Überleben und Häufigkeit von Malignisierung</u>	40
3.4.1. Rezidivhäufigkeit	40
3.4.2. Rezidivfreies Überleben	41
3.4.3. Häufigkeit von Malignisierung und Down-Grading beim Rezidiv vor und nach Radiatio	42
3.5. <u>Prognosefaktoren</u>	43
3.5.1. Histologie, Grading	43
3.5.2. Alter	44
3.5.3. Allgemeinzustand	47
3.5.3.1. Karnofsky-Index vor Radiatio	47
3.5.3.2. Karnofsky-Index nach Radiatio	49
3.5.3.3. Veränderung des Karnofsky-Index im Vergleich vor und nach Radiatio	49
3.5.4. Geschlecht	51
3.5.5. Tumorlokalisationen und Tumolvolumen	51

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	<b><u>Seite</u></b>
3.5.5.1. Seitenlokalisation	51
3.5.5.2. Infiltration der verschiedenen Hirnlappen	51
3.5.5.3. Infiltration des Thalamus, der Stammganglien und des Stammhirnes	53
3.5.5.4. Parasagittale Tumorlokalisation	54
3.5.5.5. Multizentrische Tumore	55
3.5.5.6. Praeoperatives Tumolvolumen	55
3.5.6. Anamnesedauer	55
3.5.7. Symptomatik	56
3.5.7.1. Cephalgie	56
3.5.7.2. Krampfanfälle	56
3.5.7.3. Hirnorganisches Psychosyndrom	57
3.5.7.4. Aphasie	58
3.5.7.5. Gewichtsverlust	59
3.5.7.6. Hirndrucksymptomatik, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Ataxie und Leistungsknick	60
3.5.8. Operatives Resektionsausmaß	60
3.5.9. Radiatio	60
3.5.9.1. Gesamtdosis	60
3.5.9.2. Zielvolumen	62
3.5.9.3. Tumorverhalten unter Radiatio	63
3.5.9.4. Länge des Zeitintervalls von der letzten Operation bis zum Radiatiobeginn	64
3.5.9.5. Bestrahlung des Primärtumors oder des Rezidivs	65
3.5.9.6. Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation	65
3.5.10. Behandlung mit Chemotherapie	65
3.5.11. Rezidivbehandlung	66
3.5.11.1. Operation des Rezidivs	68
3.5.11.2. Chemotherapie des Rezidivs	69
3.5.12. Cox-Regression	70
3.5.12.1. Unabhängige signifikante Prognosefaktoren	71
3.5.12.2. Nicht unabhängige oder nicht signifikante Prognosefaktoren	73

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	<b><u>Seite</u></b>
3.6. <u>Rezidivmuster</u>	74
3.6.1.    Patientenkollektiv	76
3.6.2.    Darstellung des Rezidivmusters	78
3.6.3.    Mögliche Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster	82
3.6.4.    Einflußfaktor Größe des perifokalen Ödems des Primärtumors	83
<b>4.        <b>Diskussion</b></b>	<b>86</b>
4.1. <u>Patientengut</u>	86
4.1.1.    Verteilung der Histologien	86
4.1.2.    Altersverteilung	87
4.1.3.    Allgemeinzustand	87
4.1.4.    Tumorlokalisationen	88
4.1.5.    Anamnesedauer	89
4.1.6.    Symptomatik	90
4.2. <u>Überlebenszeiten, Überlebensraten und rezidivfreies Überleben</u>	91
4.2.1.    Überlebenszeiten und Überlebensraten	91
4.2.1.1.  Langzeitüberlebende	95
4.2.2.    Rezidivraten und rezidivfreies Überleben nach Radiatio	96
4.2.3.    Häufigkeit von Malignisierung und Down-Grading beim Rezidiv sowohl vor als auch nach Radiatio	97
4.3. <u>Therapie</u>	99
4.3.1.    Operation	99
4.3.2.    Radiatio	100
4.3.2.1.  Gesamtdosis	101
4.3.2.2.  Zielvolumen	102
4.3.2.3.  Aufsättigung	104
4.3.2.4.  Vergleich mit anderen Bestrahlungsmethoden	104
4.3.2.5.  Nebenwirkungen und Strahlenspätfolgen	107
4.3.2.5.1 Akute Nebenwirkungen	107
4.3.2.5.2. Strahlenspätfolgen	108
4.3.2.6.  Rezidivbestrahlung	110
4.3.2.6.1. Rezidivbestrahlung bei Gliomen Grad II	110

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	<b>Seite</b>
4.3.2.6.2. Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation	111
4.3.3. Chemotherapie	112
4.3.3.1. Intraarterielle Chemotherapie mit ACNU	113
4.3.4. Behandlung des Rezidivs nach Radiatio	116
4.3.4.1. Reoperation des Rezidivs nach Radiatio	118
4.3.4.2. Chemotherapie des Rezidivs nach Radiatio	118
4.4. <u>Prognosefaktoren</u>	119
4.4.1. Histologie, Grading	119
4.4.2. Alter	120
4.4.3. Allgemeinzustand nach Karnofsky	121
4.4.4. Geschlecht	123
4.4.5. Tumorlokalisationen und Tumolvolumen	123
4.4.6. Anamnesedauer	126
4.4.7. Symptomatik	126
4.4.8. Therapieassoziierte Prognosefaktoren	129
4.4.8.1. Tumorverhalten unter Radiatio	129
4.4.8.2. Länge des Zeitintervalles zwischen letzter Operation und Radiatio	129
4.5. <u>Rezidivmuster</u>	130
4.5.1. Darstellung des Rezidivmusters	130
4.5.2. Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster	132
4.5.3. Einflußfaktor perifokales Ödem des Primärtumors	133
4.6. <u>Erforderliches Zielvolumen bei der Radiatio maligner Gliome</u>	135
<b>5. Zusammenfassung</b>	137
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	140



## 1. Einleitung

Maligne primäre Hirntumoren sind, verglichen mit anderen Malignomen, seltene Tumoren; sie machen weniger als 1,5 % aller malignen Erkrankungen aus <sup>(6, 30)</sup>. Die Inzidenz dieser Tumoren liegt vergleichbar in unterschiedlichen Ländern bei 4,5 bis 5 Fällen pro 100.000 Einwohner <sup>(6, 56, 77, 87, 105, 139, 149)</sup>, wobei ein geringes Überwiegen des männlichen Geschlechtes zu verzeichnen ist <sup>(12, 19, 28, 35, 41, 89, 139, 149)</sup>. Der in den letzten 20 Jahren aufgetretene Anstieg der Inzidenz ist wahrscheinlich durch zunächst mittels Computertomographie (CT) und später auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, und nicht durch einen echten Inzidenzanstieg bedingt <sup>(12, 33, 58, 105, 115, 139, 155)</sup>. Unter den primäre Hirntumoren machen die Gliome circa 40 bis 60 % der Fälle aus <sup>(6, 77, 115)</sup>, dabei überwiegen Gliome Grad III und IV <sup>(6, 77)</sup>.

Gliome kommen in allen Altersstufen vor. Unter den erwachsenen Patienten ist ein Gipfel der Inzidenz zwischen 40 und 60 Jahren zu beobachten <sup>(6, 19, 28, 30, 77, 101)</sup>. Es besteht eine Assoziation zwischen dem Alter und dem Malignitätsgrad der Tumoren. Ältere Patienten zeigen häufiger maligne Gliome, wie z. B. das Glioblastoma multiforme, als jüngere Patienten <sup>(18, 41, 57, 155)</sup>.

Bis heute konnte man keine Risikofaktoren für die Entwicklung von Gliome postulieren <sup>(35, 87, 162)</sup>. Gliome treten zu über 90 % bei Angehörigen der weißen Rasse auf <sup>(28, 56)</sup>. Auch die Ätiologie dieser Tumoren ist unklar. Es gibt Hinweise, daß maligne Astrozytome sich entweder de novo oder durch eine progressive Anaplasie aus einer benignen Läsion entwickeln <sup>(13, 88, 116, 154)</sup>, Glioblastome entwickeln sich überwiegend aus Astrozytomen durch progressive Anaplasie <sup>(116)</sup>. Eine Reihe von Studien zeigte verschiedene Chromosomenamplifikationen bei Gliomen unterschiedlicher Malignitätsgrade und eine stufenweise zunehmende Anzahl der von Amplifikationen betroffenen Chromosomen bei zunehmender Malignität der Gliome <sup>(30, 77)</sup>.

Zunächst erfolgt bei der Behandlung der Gliome die histologische Sicherung der Diagnose. Diese beinhaltet zumeist eine Operation mit einer möglichst schonenden und trotzdem ausgedehnten Tumormassenreduktion, in ausgewählten Fällen erfolgt eine stereotaktische Biopsie <sup>(6)</sup>. Darauf folgt bei Gliomen Grad III und IV im allgemeinen eine Radiatio, die die wichtigste adjuvante Therapie darstellt <sup>(6)</sup>. Der Einsatz der Radiatio führte zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit malignen Gliomen <sup>(6)</sup>. Eventuell wird bei selektierten Patienten im Rahmen der Radiatio oder im Anschluß an die Radiatio eine Chemotherapie eingeleitet. Eine Reihe von Chemotherapieregimen ist bei der Behandlung der Gliome Grad III und IV untersucht worden, der Effekt der Zytostatika auf die Palliation ist deutlich geringer als der der Radiatio, allerdings konnte eine Zunahme des Anteils länger als 18 Monate ab Therapiebeginn überlebenden Patienten erreicht werden <sup>(6, 148, 149)</sup>.

Ob und wann bei Patienten mit Gliomen Grad II eine Radiatio eingeleitet werden sollte, ist noch immer Gegenstand der Diskussion <sup>(112, 142)</sup>.

Das große Problem der Gliome liegt in der hohen Mortalitätsrate. Maligne neuroepitheliale Tumoren sind die dritthäufigste Todesursache der jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 34 Jahren <sup>(49, 50, 118)</sup>. Insgesamt sind die Behandlungsergebnisse der Gliome als unbefriedigend anzusehen. Endgültige Heilung scheint es nur bei einem Anteil der Gliome Grad I und II zu geben. Die Prognose der Gliome Grad III und IV, wie das Glioblastoma multiforme und das anaplastische Astrozytom, ist fast immer infaust und durch die Therapie wird nur eine unterschiedlich lang dauernde Palliation erreicht.

Eine wichtige Frage für den Radioonkologen ist die notwendige Größe des Bestrahlungsvolumens bei der Behandlung der Gliome. Zunächst war es allgemein üblich, Patienten mit Gliomen Ganzhirn zu bestrahlen und auch heute noch gibt es Kliniken, an denen eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wird <sup>(47, 131)</sup>.

Die Ganzhirnbestrahlung wurde mit der Tendenz der Gliome begründet, sich im perifokalen Ödem, im umgebenden Hirnparenchym und entlang der Nervenbahnen

(wie Corpus callosum, Capsula interna ect.) auszubreiten. Bei Autopsiestudien und stereotaktischen Biopsien wurden Tumorausläufer bis zu 5 cm entfernt vom im CT kontrastmittelanreichernden Ring nachgewiesen <sup>(17, 45, 46, 61, 79)</sup>. Auch das Auftreten von multizentrischen Gliomen, die sehr hohe Rate von lokalen Rezidiven und die schlechte Prognose wurde als Argument für die Ganzhirnbestrahlung angeführt.

Die Rate und die Intensität von Hirnschäden nach Ganzhirnbestrahlung ist sehr viel höher als bei lokaler Bestrahlung. Dieses ist vor allem für Patienten relevant, die länger als 12 Monate überleben <sup>(4, 23, 24, 38, 108)</sup>.

Im Jahr 1988 beurteilte Constine 46 Patienten mit einer Überlebenszeit von mehr als 12 Monaten nach einer Strahlentherapie wegen eines malignen primären Hirntumors. Untersucht wurde mit klinischen und psychologischen Tests, CT- und MRT-Reihenuntersuchungen. 50% der Patienten erlitten Veränderungen der weißen Substanz nach Ganzhirnbestrahlung, nur 14 % nach Teilhirnbestrahlung. Dieser Unterschied war signifikant <sup>(23)</sup>.

Awwad et al. 1990 und Sheline et al. 1980 fanden, daß Spätschäden wie cerebrale Atrophie, kognitive Störungen, zum Beispiel reduzierte Lernkapazität und Gedächtnisleistung, neuroendokrine Funktionsstörungen und Epilepsie signifikant häufiger nach Ganzhirnbestrahlung als nach Teilvolumenbestrahlung auftreten <sup>(4, 124)</sup>.

Verschiedene Autoren zeigten, daß die Ergebnisse im Hinblick auf die Überlebensraten bei Patienten mit Ganzhirnbestrahlung und Teilhirnbestrahlung vergleichbar sind <sup>(6, 36, 38, 40, 46, 93, 101, 120, 123, 127, 132)</sup>. Die Definition des notwendigen Zielvolumens bei der Teilhirnbestrahlung differiert dabei innerhalb der veröffentlichten Arbeiten <sup>(47)</sup>.

Eine weitere interessante Frage ist, ob das perifokale Ödem mit in das Zielvolumen einbezogen werden muß oder nicht. Die Infiltration des Ödems durch Zellen der Gliome ist eine allgemein bekannte Tatsache. Ausgehend von diesen Zellen könnte es zu einem lokalen Rezidiv kommen, wenn das perifokale Ödem nicht in das

Bestrahlungsvolumen mit einbezogen wird<sup>(45, 46, 108)</sup>. Die Frage, ob es erforderlich ist, das perifokale Ödem komplett mit zu bestrahlen, wurde bisher nicht durch Studien beantwortet.

An vielen Instituten wird inzwischen eine Teilhirnbestrahlung mit unterschiedlichen Definitionen des Zielvolumens durchgeführt, aber bisher gibt es keine Studie, die die Frage der notwendigen Größe des Zielvolumens ohne Verlust des therapeutischen Effektes klärt.

In dieser Arbeit werden die Therapieergebnisse von 117 Patienten, die von Januar 1982 bis August 1992 an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen wegen eines hirneigenen Tumors postoperativ einer Radiatio zugeführt wurden, ausgewertet, statistisch analysiert und mit der Literatur verglichen.

**Hauptziel war die Analyse des Rezidivmusters nach lokaler Radiatio. Diese sollte die Grundlage zur Ermittlung des erforderlichen Zielvolumens bei der Therapie der Gliome darstellen, da sich in der Literatur keine differenzierte Rezidivmusteranalyse nach lokaler Radiatio finden ließ. Auch die Frage nach der Integration des perifokalen Ödems in das Zielvolumen sollte beantwortet werden.**

Eine eingehende Analyse des Patientengutes soll die Vergleichbarkeit der untersuchten Population mit der Literatur zeigen, hierbei wurde besonderen Wert auf die Ermittlung von Prognosefaktoren gelegt.

## 2. Methodik

### 2.1. Patientenauswahl

Die Krankenakten von 117 Patienten der Kliniken und Polikliniken für Strahlentherapie und Neurochirurgie, die wegen eines hirneigenen Tumors von Januar 1982 bis August 1992 an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik (WCR-Klinik) der Justus-Liebig-Universität Gießen behandelt wurden, sowie die überwiegend in der Abteilung für Neuroradiologie angefertigten Computertomogramme (CT) dieser Patienten wurden retrospektiv ausgewertet.

Die Einschlusskriterien für diese Studie wurden folgendermaßen festgelegt:

1. Es mußte sich um Erwachsene, d.h. Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, handeln.
2. Alle Patienten litten an einem hirneigenen Tumor der WHO-Klassifikation Grad II-IV. Zugrunde gelegt wurde die WHO-Klassifikation von 1979 <sup>(54, 163)</sup>, da alle histologischen Diagnosen bis 1992 erstellt wurden und die Neuerung der Klassifikation erst 1993 veröffentlicht wurde <sup>(64)</sup>, siehe Tabelle 2.1. Sie durften jedoch sonst keine aktiven malignen Systemerkrankungen haben.
3. Die Diagnose mußte bei allen Patienten zunächst mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Angiographie) gestellt und in allen Fällen histologisch verifiziert sein.
4. Die Durchführung der Radiatio erfolgte komplett in der WCR-Klinik (keine Aufnahme anderenorts vorbestrahlter Patienten in die Studie).
5. Eine ausreichende Dokumentation der Therapie und des follow-up's mußte gewährleistet sein. Für die noch lebenden Patienten sollten der Tumorstatus und der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Auswertung bekannt und gegebenenfalls der Nachweis eines Rezidivs computer- oder magnetresonanztomographisch erbracht worden sein.

<b>Tumoren neuroektodermaler Herkunft</b>	<b>Grad</b>
---	-------------

Astrozytome

- |  |          |
|--|----------|
| a) Fibrillär, protoplasmatisch, gemistozytisch | II       |
| b) Pilozytisch                                 | I        |
| c) Subependymales Riesenzellastrozytom         | I        |
| d) Astroblastom                                | II / III |
| e) Anaplastisches (malignes) Astrozytom        | III      |

Oligodendrogliome

- |   |     |
|---|-----|
| a) Oligodendrogliom                           | II  |
| b) Oligo-Astrozytom (Mischgliom)              | II  |
| c) Anaplastisches (malignes) Oligodendrogliom | III |

Ependymäre und Plexustumoren

- |   |          |
|---|----------|
| a) Ependymom mit Varianten (papillär, myxopapillär) | I        |
| b) Anaplastisches (malignes) Ependymom              | III      |
| c) Plexuspapillom                                   | I        |
| d) Anaplastisches (malignes) Plexuspapillom         | III / IV |

Pinealzelltumoren

- |                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| a) Pineozytom (isomorph, anisomorph) | I - III |
| b) Pineoblastom                      | IV      |

Nervenzelltumoren

- |   |          |
|---|----------|
| a) Gangliozytom                                   | I        |
| b) Gangliogliom                                   | I / II   |
| c) Ganglioneuroblastom                            | I / II   |
| d) Anaplastisches (malignes) Gangliozytom, -gliom | III - IV |
| e) Neuroblastom                                   | III - IV |

Undifferenzierte und embryonale Tumoren

- |                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| a) Glioblastom mit Varianten         | IV |
| b) Medulloblastom                    | IV |
| c) Medulloepitheliom                 | IV |
| d) Primitives polares Spongioblastom | IV |

Tabelle 2.1: Vereinfachte WHO-Klassifikation der hirneigenen Tumoren mit Zuordnung der üblichen Malignitätsgrade (nach Jellinger 1983); in der Klassifikation von 1993<sup>(64)</sup> werden zum Beispiel die Glioblastome nicht mehr als eigene Entität geführt, sondern den Astrozytomen zugerechnet<sup>(64,116)</sup>.

## 2.2. Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Gruppen zur Analyse der Patientendaten basierte auf der histopathologischen Diagnose, auf Histologie und Grading. Hierbei wurden die Gliome Grad II, unabhängig von der Histologie, zu einer Gruppe wegen der geringen Fallzahl zusammengefaßt.

### Gruppe 1:

Alle Gliome mit der biologischen Wertigkeit eines Glioblastoma multiforme, einschließlich Astrozytome Grad IV, Oligodendrogliome Grad IV und unklassifizierte Gliome Grad IV.

### Gruppe 2:

Anaplastische Astrozytome Grad III.

### Gruppe 3:

Gliome Grad II: Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome Grad II.

### Gruppe 4:

Anaplastische Oligodendrogliome Grad III.

Nur zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur wurden für die Auswertung zusätzlich die Gruppen 1 und 2 zu einer Gruppe zusammengefaßt (Gruppe 1+2), da in sehr vielen Studien anaplastische Astrozytome und Glioblastome ohne weitere Aufschlüsselung nach der Histologie zusammen ausgewertet wurden.

## 2.3. Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

### 2.3.1. Bestrahlungsplanung

An der WCR-Klinik der Universität Gießen erhielten die Patienten mit Gliomen Grad III und IV postoperativ eine lokalisierte Bestrahlung mit 5940 oder 6000 cGy (5 x 180 oder 5 x 200 cGy pro Woche) mit einer Gesichtsmaskenimmobilisierung.

Grundlage der Bestrahlungsplanung waren die prae- und postoperativen Computertomogramme und das speziell zur Bestrahlungsplanung in Zentralstrahlebene (unter Fixation des Kopfes mit Hilfe einer individuellen Maske) angefertigte CT.

Die Behandlungsplanung wurde CT-basierend, multiplanar dosisoptimiert, mit 5 - 11 axialen Schichten durchgeführt. Eine Dosisoptimierung erfolgte auf jeder axialen Schicht und auf sagittalen und coronaren Rekonstruktionen. Als Ergebnis wurde ein 3D-Plan (OSS-Philips) erstellt. Ob das perifokale Ödem in das Zielvolumen eingeschlossen war, wurde nicht beachtet. Die das Zielvolumen umschließende Isodose war üblicherweise die 90 oder 95 % Isodose. In 70,8 % der Fälle wurde als Zielvolumen das praeoperative Tumolvolumen mit einem Sicherheitssaum von 2 - 3 cm definiert. In den übrigen Fällen erfolgte eine Großvolumenbestrahlung in Form einer Bestrahlung der tumorseitigen Hemisphäre. In einigen Einzelfällen, vor allem bei multizentrischen Gliomen, erfolgte eine Ganzhirnbestrahlung bis 40 Gy Herddosis über zwei laterale Gegenfelder mit anschließender Aufsättigung des Tumorbettes (Gesamtdosis 60 Gy Herddosis).

### 2.3.2 Bestrahlungstechnik

Um eine exakte und reproduzierbare Position vor allem des Patientenkopfes während der Radiatio zu gewährleisten, wurde für jeden Patienten eine individuelle Gesichtsmaske angefertigt und diese sowohl im Rahmen der Planungs-Computertomographie, der Simulation, als auch bei jeder applizierten Fraktion der Bestrahlungsserie zur Fixation eingesetzt <sup>(6, 66)</sup>.

Die Bestrahlung erfolgte üblicherweise in Rückenlage, nur occipitale Tumoren wurden in Bauchlage bestrahlt.

Bei der Rückenlagerung ist der Kopf soweit erhöht zu lagern, daß die Orbitomeatalinie senkrecht zur Tischebene steht, um insbesondere bei ventraler Feldapplikation die Orbita zu schonen. Dieses Problem stellte sich vor allem bei temporaler Tumorkalisation.

In früheren Jahren wurde die Dosis mittels Telekobaltgerät eingestrahlt, während ab 1988 immer häufiger der Linearbeschleuniger zur Applikation benutzt wurde.

Zur Applikation der Bestrahlungsdosen wurden in erster Linie mehrere isozentrische, mit Keilen harmonisierte Stehfelder und seltener Pendelungen benutzt (siehe Tabelle 2.2). Kalottennahe Tumoren wurden zumeist mit zwei Stehfeldern behandelt, während eher zentral gelegene Tumoren mit drei bis vier Feldern bestrahlt wurden.

Feldkonfiguration	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patientenanzahl	113	62	26	18	7
2 Stehfelder	48,7 %	46,6 %	45,8 %	58,9 %	28,55 %
3 bis 5 Stehfelder	33,3 %	41,7 %	25 %	35,3 %	28,55 %
mehrere Stehfelder, bei Aufsättigung Pendelung	9,9 %	6,7 %	20,8 %	5,8 %	14,3 %
Pendelung	2,7 %	1,7 %	4,2 %	0	14,3 %
Stehfelder in Kombination mit Pendelung	4,5 %	3,3 %	4,2 %	0	14,3 %
1 Stehfeld	0,9 %	0	0	0	0

Tabelle 2.2: Prozentuale Häufigkeit der Bestrahlungsapplikationsform

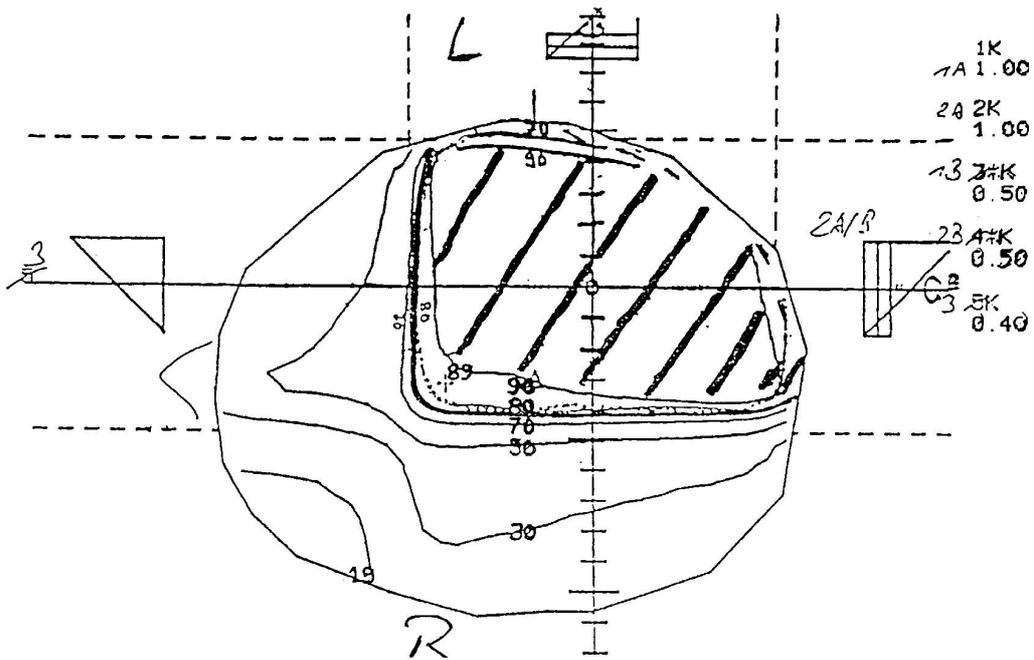
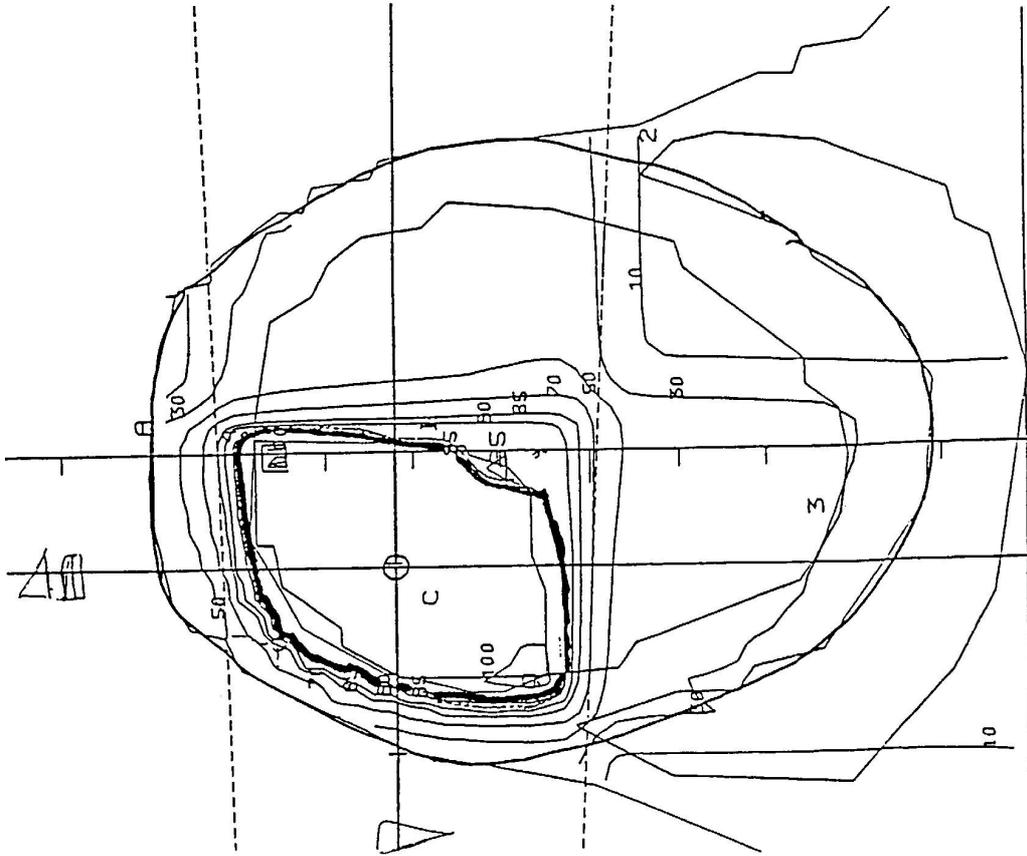
Die Abbildung 2.1 zeigt je ein typisches Beispiel eines 2- und eines 3-Stehfelder-Bestrahlungsplanes.

### 2.3.3. Gesamtdosis

Die Planung der Gesamtdosis hing von der Histologie und dem Grading des Tumors ab. So erfolgte die Planung für Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome Grad II mit 50 Gray Herddosis (Gy HD), für Astrozytome und Oligodendrogliome Grad III mit einer Gesamtdosis zwischen 50 und 60 Gy HD und für Glioblastome mindestens mit 60 Gy HD. In einigen Fällen konnte die geplante Gesamtdosis nicht erreicht werden, da die Radiatio wegen Auftretens eines Rezidivs oder einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen wurde.

Abbildung 2.1: Darstellung eines 2 Stehfelder- und eines 3 Stehfelder- Planes, die Stehfelder sind iso-zentrisch und mit Keilen harmonisiert.

NORM.FLAECHE +0.0 ISOD. 80=200 CGY FLAECHE MAX=102 DAT. 88 07 10 G253007  
 HIRN-TU LI STR-TM. GIESSEN C01 CODE 19 TELE-TH



Gesamtdosis in Gy HD	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patientenanzahl	113	62	26	18	7
< 40	5,1 %	9,7 %	0	0	0
40 – 49	0,8 %	1,6 %	0	0	0
50 – 59	24,8 %	8,1 %	19,2 %	72,2 %	28,6 %
≥ 60	69,2 %	80,6 %	80,8 %	27,7 %	71,4 %
Maximum in Gy HD	63	61	63	60	60
Minimum in Gy HD	4	4	50	50	50

Tabelle 2.3: Prozentuale Häufigkeit der erreichten Gesamtdosen

#### 2.3.4. Bestrahlungsplanung und -technik bei Ependymomen, Medullo- und Pinealoblastomen

Bei den seltenen Ependymomen, Medulloblastomen und Pinealoblastomen wurde wegen der Gefahr spinaler Metastasierung der gesamte Hirnschädel, einschließlich der Hirn-Liquorräume und des Spinalkanals, in das Zielvolumen integriert. Der Spinalkanal erhielt 30 bis 35 Gy HD, der Hirnschädel Dosen zwischen 30 und 41 Gy HD. In allen Fällen wurde das Tumorbett aufgesättigt, so daß die in diesem Bereich applizierte Gesamtdosis 50 bis 58 Gy HD betrug.

Die Bestrahlung des Hirnschädels bei den 4 Patienten mit oben genannter Histologie erfolgte über 2 laterale Gegenfelder, die des Spinalkanales über ein kraniales und ein kaudales Stehfeld, die Aufsättigung der Primärlokalisierung mit Hilfe von zwei isozentrischen Keilstehfeldern, bzw. in einem Fall mit Hilfe einer Pendelung.

#### 2.4. Chemotherapie

26 Patienten erhielten eine Chemotherapie, davon 16 Patienten in Rahmen der primären multimodalen Therapie. 14 dieser Patienten erhielten 2 Zyklen des Zytostatikums vor Beginn der Radiatio, in 2 Fällen begann die Chemotherapie erst nach Abschluß der Strahlentherapie. In 10 Fällen erfolgte eine zytostatische Therapie nach Auftreten eines Rezidivs.

Die Chemotherapie wurde in erster Linie bei Gliomen Grad III und IV (Glioblastomen, anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen) durchgeführt. Aber auch 3 Patienten mit einem Gliom Grad II erhielten nach Auftreten des ersten Rezidivs Zytostatika.

Im Allgemeinen wurde seit 1987 postoperativ zunächst ein in-vitro Chemosensivitätstest mit dem MTT-Chemosensivitätstest durch das Institut für Neuropathologie (Prof. Dr. med. Schachenmayer) durchgeführt. Nur wenn der Tumor auf eine der getesteten Substanzen sensibel war, wurde die adjuvante Chemotherapie eingeleitet. Dadurch sollte es möglich werden, Non-Responder von vornherein auszuschließen und ihnen die Nebenwirkungen der Zytostatika zu ersparen.

Die hier eingesetzten Substanzen waren:

- ACNU (3[(4-amino-2-methyl-5-pyriminidyl)-methyl]-1-(chloroethyl)-1-Nitrosoharnstoff)
- BCNU ((2-chloroethyl)-N-Nitrosoharnstoff)
- Mitoxantron

#### 2.4.1. ACNU

9 Patienten erhielten ACNU, davon 4 zur Therapie des Rezidivs. 2 Patienten wurde ACNU intravenös infundiert. Im Rahmen einer Verträglichkeitsstudie erfolgte in 7 Fällen die Applikation des Zytostatikums intraarteriell. 4 Patienten erhielten 2 Zyklen Chemotherapie vor Beginn der Radiatio und 1 bis 2 Zyklen ACNU i.v. nach Beendigung der Strahlenbehandlung. Dabei wurde der erste intraarterielle Zyklus 2 Wochen postoperativ verabreicht, der 2. Zyklus 4 Wochen später, dann erfolgte die Radiatio. Die weiteren Zyklen applizierte man direkt im Anschluß an die Strahlentherapie, dann im Abstand von 6 Wochen, sofern das Blutbild (keine Leukopenie, keine Thrombopenie) dieses zuließ.

3 Patienten wurden bei Auftreten des 1. Rezidivs nach Strahlentherapie mit ACNU intraarteriell behandelt. Diese 3 Patienten hatten im Rahmen der Primärbehandlung

keine Chemotherapie erhalten. 1 Patient erhielt 2 Zyklen, die anderen 3 Zyklen jeweils im Abstand von 6 Wochen.

Die ACNU-Dosis betrug 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Die intraarterielle Infusion erfolgte in den infraophtalmischen Bereich der Arteria carotis interna oder in die ipsilaterale Arteria vertebralis nach transfemorale Katheterisierung. Die Gesamtmenge ACNU wurde innerhalb von 10 Minuten infundiert.

Zur Überprüfung der morphologischen Schäden sowie der Langzeitschäden wurde in 4 Fällen eine Autopsie vorgenommen und das Zentralnervensystem histologisch aufgearbeitet.

#### 2.4.2. BCNU

11 Patienten erhielten BCNU, dieses wurde grundsätzlich intravenös in einer Dosis von 240 mg /m<sup>2</sup> Körperoberfläche infundiert.

In 10 Fällen wurde der 1. Zyklus BCNU 2 Wochen postoperativ, der 2. Zyklus 6 Wochen postoperativ appliziert. Danach erfolgte die Radiatio. Direkt nach Abschluß der Strahlenbehandlung und dann jeweils im Abstand von 6 Wochen wurden weitere Chemotherapiezyklen verabreicht.

	kein Zyklus	1 Zyklus	2 Zyklen	3 Zyklen
Anzahl Patienten	5	2	2	1

Tabelle 2.4: Verteilung der applizierten Zyklen BCNU post Radiatio, prae Radiatio erhielt jeder Patient 2 Zyklen.

In einem Fall wurde die Chemotherapie erst nach Auftreten des ersten Post-Radiatio-Rezidivs begonnen. Diese Patientin erhielt 6 Zyklen BCNU intravenös im Abstand von 6 Wochen.

### 2.4.3. Mitoxantron

6 Patienten erhielten im Anschluß an die Radiatio zwischen 3 und 6 Zyklen Mitoxantron, in diesen Fällen erfolgte kein Zyklus vor Beginn der Radiatio. Alle Tumoren waren nach dem durchgeführten Chemosensitivitätstest auf Mitoxantron sensibel.

### 2.5. Datenerfassungsbögen

Um die Repräsentativität der untersuchten Population im Vergleich zur Literatur zu zeigen, sollten die Angaben in der Literatur mit dem eigenen Krankengut zu vergleichen und den weiteren Verlauf und das Schicksal der Patienten zu verfolgt werden.

Die Grundlage der Untersuchungen bildeten die eigenen Krankenakten, die Krankenakten der Neurochirurgischen Klinik und das CT-Archiv der Abteilung für Neuroradiologie. Ergänzende Angaben, soweit erforderlich, wurden von den behandelnden Hausärzten und, wenn die Patienten in anderen Kliniken operiert worden waren, von den behandelnden Chirurgen und den dortigen pathologischen Instituten eingeholt, um eine möglichst lückenlose Information zu erlangen.

Alle längerfristig überlebenden Patienten wurden klinisch untersucht und, sofern die Patienten einverstanden waren, ein Kontroll-Kernspintomogramm (MRT) durchgeführt.

Zur Erleichterung der Auswertung wurde ein Datenerfassungsbogen (siehe Abbildung 2.2.) erstellt, in dem alle wichtigen Daten des einzelnen Patienten für die Studie aufgenommen wurden. Im Verlaufsprotokoll wurden die CT- und MRT-Befunde sowie die klinische Symptomatik (einschließlich des Allgemeinzustandes nach Karnofsky und Art und Dosis der symptomatischen Therapie) im zeitlichen Verlauf übersichtlich dargestellt. Chemotherapie und Operationen wurden vor und nach der Radiatio getrennt dokumentiert.

Name: Laufnummer:  
 Vorname: Geschlecht:  
 Geboren: Hausarzt:  
 Anschrift:

---

1. Vorerkrankungen: Beruf:  
Familienanamnese:

---

2. Krankheitsgeschichte:  
 Erstsymptome:  
 Verschleppung:

---

3. Diagnose:  
 Datum der Erstdiagnose: Karnofsky-Index: %  
 Histologie:  
 TNM-Stadium:

---

4. Morphologie:  
 Lokalisation: Mittellinie überschritten:  
 Tumorgroße: Tumolvolumen:  
 Dicke d. Ödemsauemes: zentrale Nekrose:  
 Starke Durchblutung am Tu.-Randsaum:

---

5. Lumbalpunktion bei Erstdiagnose:  
 Eiweißerhöhung: Sonstiges:  
 Tumorzellnachweis:

---

6. Praeoperative Diagnostik:

---

7. Vortherapie:  
 OP: Datum Chemoth.: systemisch  
 Op-Ergebnis intrathekal  
Radiotherapie:

---

8. Eigentherapie:

Zeitraum:	Zielgebiet:
Dosis: Gy HD Fraktion: Gy x/Woche Dosisbezug: % Strahlenart: Belastung Rückenmark: Gy	Feldaufbau:
Medikamente: Cortison: Antikonvulsiva:	Sonstiges:

Abbildung 2.2: Datenerfassungsbogen Seite 1 (verkleinerte Darstellung)

9. Toxische Nebenwirkungen der Therapie nach WHO-Graduierung

---

10. Rezidiv

Diagnose am:

Lokalisation:

Bereich: - Isodose

---

11. Sterbedatum:

Überlebenszeit in Monaten:

---

12. Strahlenspätfolgen:

Hirnparenchymnekrose:

Lokalisation:

sonstiges:

---

13. Therapie des Rezidivs:

OP: Datum:

Chemotherapie:

Ergebnis:

---

14. Sonstiges:

Abbildung 2.2: Datenerfassungsbogen Seite 2 (verkleinerte Darstellung)

(Abkürzungen: Tu. = Tumor, Op = Operation, CT = Computertomogramm, NMR = Kernspintomogramm, Neurolog. = neurologische)

5. Verlaufsprotokoll:

	prae Op	Post Op	prae Radiatio	post Radiatio	nach 6 Wochen	3 Monate
CT-Datum CT-Befund Tu.-Größe Tu-Volumen						
NMR						
Karnofsky-Index						
Cortison Antikonvulsiva						
Neurolog. Symptome						
Rezidiv Progreß						
Nebenwirkungen der Therapie						

	6 Monate	1 Jahr	1,5 Jahre	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
CT-Datum CT-Befund Tu.-Größe Tu-Volumen						
NMR						
Karnofsky-Index						
Cortison Antikonvulsiva						
Neurolog. Symptome						
Rezidiv Progreß						
Nebenwirkungen der Therapie						

Abbildung 2.2: Datenerfassungsbogen Seite 3 (verkleinerte Darstellung)

## 2.6. Rezidivmusteranalyse

Hauptziel der Untersuchung des Patientengutes war das Rezidivmuster nach lokaler Bestrahlung, um genauere Aussagen über die notwendige Größe des Zielvolumens machen zu können.

### 2.6.1. CT - Auswertung

Zur Analyse des Rezidivmusters der von uns behandelten Patienten wurden die Computertomogramme (CT) der Patienten ausgewertet.

Die Simulation, die Gesichtsmaskenfixierung und das Bestrahlungsplanungs-CT wurden mit leicht erhöhtem Kopf durchgeführt, so daß die Orbitomeatal-Linie senkrecht zur horizontalen Ebene lag. Die Bestrahlungsplanungs-CT's und die Isodosenpläne sind deshalb mit den diagnostischen CT-scans mit Kontrastmittel vergleichbar.

Die CT-Schichten mit der maximalen Tumorausdehnung (in den meisten Fällen die mittlere Ebene des Bestrahlungsplanes) wurden auf die natürliche Ausdehnung mittels Overheadprojektor vergrößert und mit den Isodosenplänen überlagert. Die folgenden Strukturen wurden in den Isodosenplan, wie auf Abbildung 2.3 zu sehen, skizziert:

- Primärtumor auf dem praeoperativen Kontrastmittel-CT-scan,
- äußere Grenze des Ödems auf diesem Bild,
- Zielvolumen,
- Zielisodose (90% oder 95% Isodose),
- Grenzen des Rezidivtumors auf dem Kontrastmittel-CT-scan.

### 2.6.2. Meßmethode

Zur Bestimmung des Rezidivmusters nach lokaler Radiatio wurde der maximale Abstand der äußeren Begrenzung des Rezidivtumors zum äußeren Rand der praeoperativen Tumormasse ermittelt (siehe Abbildung 2.3 Distanz A). Zusätzlich wurde die maximale Ausdehnung des perifokalen Ödems des Primärtumors bestimmt

(siehe Abbildung 2.3. Distanz B) und überprüft, in wie weit das Ödem in das Zielvolumen mit einbezogen war.

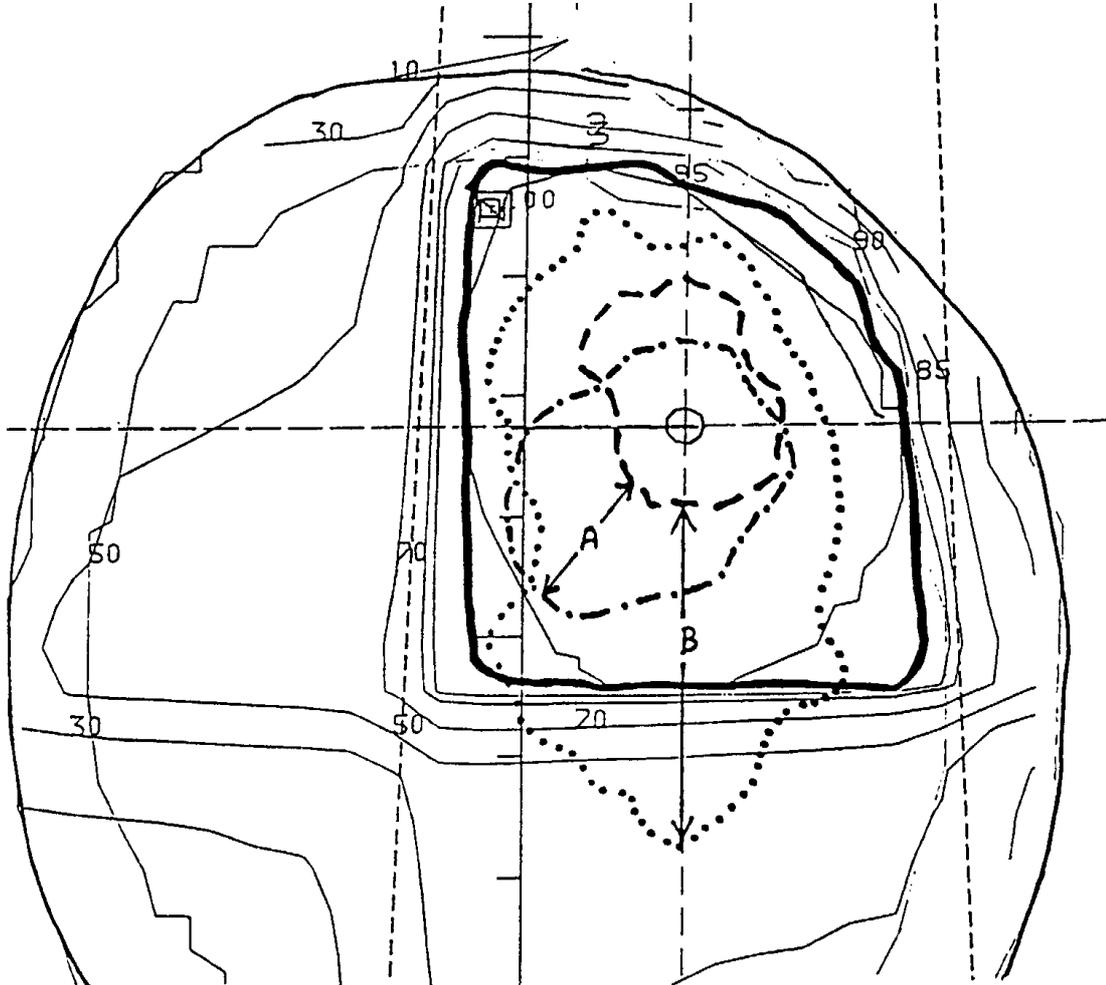


Abbildung 2.3: Beispiel für die Methodik: Das Zielvolumen wurde mit der 95 % Isodose umfaßt (dicke Linie). Primärtumor (---), perifokales Ödem des Primärtumors (....) und Rezidiv (----) sind dargestellt. Der maximale Abstand zwischen Primärtumor und Rezidiv (A) und zwischen Primärtumor und der Grenze des perifokalen Ödems (B) wurde in Zentimetern gemessen.

Zur Bestimmung des Tumolvolumens wurde die größte Ausdehnung des Tumors in cranio-caudaler, lateraler und ventro-dorsaler Richtung gemessen und mit Hilfe dieser Werte und der Volumenformel für Rotationselipsoide ( $V = \frac{1}{6} \pi \times a \times b \times c$ ) das Tumolvolumen näherungsweise errechnet.

### 2.6.3. Einschlußkriterien

Unter den Patienten der Rezidivmusteranalyse durften weder Ganzhirnbestrahlungen vertreten, noch zwischen Operation und Radiatio ein Rezidiv aufgetreten sein.

In die Analyse des Rezidivmusters wurden nur streng lokal bestrahlte Gliome Grad III und IV aufgenommen, das heißt, das Zielvolumen wurde als präoperatives Tumolvolumen mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm geplant; Ganzhirn- oder Hemisphärenbestrahlungen wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden die Patienten, bei denen eine Progredienz des Tumors während Radiotherapie nachweisbar war oder die eine zu geringe Strahlendosis ( $< 4000$  cGy) wegen zu schlechten Allgemeinzustandes erhalten hatten, aus dieser morphologischen Studie ausgeschlossen.

Bei allen Patienten der Rezidivmusteranalyse mußte die Bestrahlungsplanung mittels Computertomographie in 5-11 Schichten multiplanar nach einer Maskenfixierung durchgeführt worden sein, das Zielvolumen mußte mindestens mit der 90 % Isodose umfaßt sein. In 20 Fällen erfolgte eine Aufsättigung mit einer Verkleinerung des Zielvolumens nach 45 bis 54 Gray Herddosis (Gy HD). Die erreichte Gesamtdosis lag zwischen 50 und 63 Gy HD (im Median bei 60 Gy HD).

### 2.6.4. Untersuchte Einflußfaktoren

Untersucht wurde, ob das Rezidivmuster von der Größe des perifokalen Ödems, vom Geschlecht, vom Grading des Primärtumors, vom präoperativen Tumolvolumen und vom Resektionsausmaß abhängig war. Außerdem war zu klären, ob die komplette oder inkomplette Bestrahlung des perifokalen Ödems des Primärtumors einen Einfluß auf das Rezidivmuster hatte.

## 2.7. Statistische Methoden

### 2.7.1. Prognosekriterien

Für die Analyse der Prognosekriterien erfolgte die Einteilung der Patienten in Gruppen anhand der Histologie und des Gradings. Patienten mit seltenen Histologien

und mit nicht vergleichbarer Therapie wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Histologie	alle Gliome	anaplastische Astrozytome	Astrozytome Oligodendrogliome	anaplastische Oligodendrogliome
Grading	IV	III	II	III

Tabelle 2.5: Gruppeneinteilung für die statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, hierbei wurden die Kaplan-Meier-Schätzung<sup>(59)</sup>, der Log-Rank-Test und die Cox-Regression<sup>(26)</sup> eingesetzt. Die Kaplan-Meier-Schätzung stellt eine univariate Testmethode dar. Hierbei kann es bei einer ungünstigen Verteilung von anderen Prognosefaktoren als dem getesteten Faktor zu falsch signifikanten und falsch nicht signifikanten Ergebnissen kommen.

Daher wurde das multivariate Testverfahren der Cox-Regression als ein differenzierteres Verfahren eingesetzt. Insbesondere bei einer Inhomogenität des Patientengutes ist dieses Testverfahren sehr wertvoll, da es das parallele Testen einer Vielzahl von Variablen erlaubt und hierbei gleichzeitig die Variablen auf Unabhängigkeit von einander testet. Die Kaplan-Meier-Schätzung wurde zur Vergleichbarkeit mit der Literatur verwandt, da in vielen Studien ausschließlich diese Testmethode benutzt wurde. In dieser Untersuchung wurde sie aber vor allem zur Vorbereitung der Cox-Regression eingesetzt, um mögliche Prognosefaktoren abzugrenzen.

Als signifikante Prognosefaktoren wurden die Faktoren bewertet, bei denen die aufgetretenen Unterschiede in der Überlebenszeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  kleiner oder gleich 0,05 nicht zufällig war. Ein hochsignifikanter Einfluß setzte eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von maximal 0,01 voraus.

Bestimmt wurde, ob folgende Kriterien innerhalb der Gesamtgruppe und der einzelnen Gruppen einen Einfluß auf die Überlebenszeit haben:

- Histologie
- Alter bei Diagnosestellung
- Allgemeinzustand (ausgedrückt durch den Karnofsky-Index)
- Geschlecht
- praeoperatives Tumolvolumen
- Tumorlokalisation: Seitenlokalisation, Infiltration verschiedener Hirnlobi, Beteiligung von Stammganglien und Stammhirn, parasagittale Tumorlokalisation, multizentrische Tumoren
- Anamnesedauer
- Symptomatik: Kopfschmerz, Hirndrucksymptomatik, Krampfanfälle, Paresen, hirnorganisches Psychosyndrom, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Aphasie, Ataxie, Leistungsknick und Gewichtsverlust
- operatives Resektionsausmaß vor Bestrahlung
- bestrahlungsassoziierte Faktoren: Gesamtdosis, Aufsättigung, Zielvolumen, Tumorverhalten unter Radiatio, Länge des Zeitintervalls zwischen Operation und Beginn der Radiatio, Bestrahlung des Primärtumors oder eines Rezidivs, Rezidivbestrahlung ohne erneute Tumorresektion,
- Chemotherapie
- Behandlung des Rezidivs nach Radiatio: Reoperation, Chemotherapie

### 2.7.2. Rezidivmuster

Die statistische Analyse der Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster erfolgte durch Herrn Dr. Bödeker vom Institut für Medizinische Informatik der Universität Gießen. Es wurde der Einfluß der oben genannten Variablen des T-Testes, der linearen Regression und der multiplen Regression auf den maximalen Abstand des Rezidivs zum Rand des Primärtumors geprüft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientengut

##### 3.1.1. Verteilung der Histologien

Es wurden 117 Patienten mit hirneigenen Tumoren, die in der Zeit von Januar 1982 bis August 1992 in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Gießen behandelt wurden, untersucht. Die Häufigkeit der verschiedenen Histologien gibt die Abbildung 3.1 wieder.

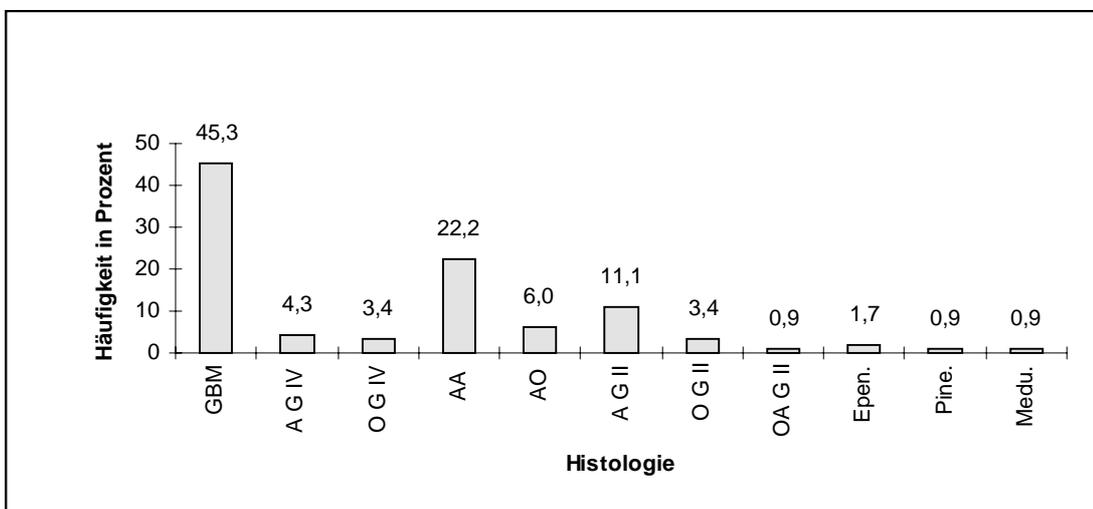


Abbildung 3.1: Verteilung der Histologien in Prozent

(GBM = Glioblastoma multiforme, A G IV = Astrozytome Grad IV, O G IV = Oligodendrogliome Grad IV, AA = anaplastische Astrozytome, AO = anaplastische Oligodendrogliome, A G II = Astrozytome Grad II, O G II = Oligodendrogliome Grad II, OA G II = Oligoastrozytom Grad II, Epen. = Ependymom, Pine. = Pinealoblastom, Medu. = Medulloblastom)

Von den untersuchten Patienten waren 53 Patienten an einem Glioblastoma multiforme erkrankt, 5 Patienten an einem Astrozytom und 4 Patienten an einem Oligodendrogliom von der Wertigkeit eines Glioblastoms. Diese Patienten wurden als Gruppe 1 zusammengefaßt. Anaplastische Astrozytome Grad III wurden bei 26 Patienten diagnostiziert; diese Patienten bildeten die Gruppe 2. Als eine andere Untergruppe der Gradingstufe III wurden die Oligodendrogliome Grad III behandelt, diese 7 Patienten bildeten die Gruppe 4. Wegen der geringen Fallzahl wurden die

Patienten mit Gliomen Grad II (13 Astrozytome Grad II, 4 Oligodendrogliome Grad II und 1 Oligoastrozytom Grad II) zu der Gruppe 3 zusammengefaßt. Die übrigen 4 Histologien gliederten sich in 1 malignes Pinealoblastom Grad IV, 1 Medulloblastom des Erwachsenen Grad IV und 2 Ependymome (1 Grad III und 1 Grad II), diese Tumoren wurden in die weitere Auswertung mangels Vergleichbarkeit mit den anderen Tumoren nicht mit einbezogen.

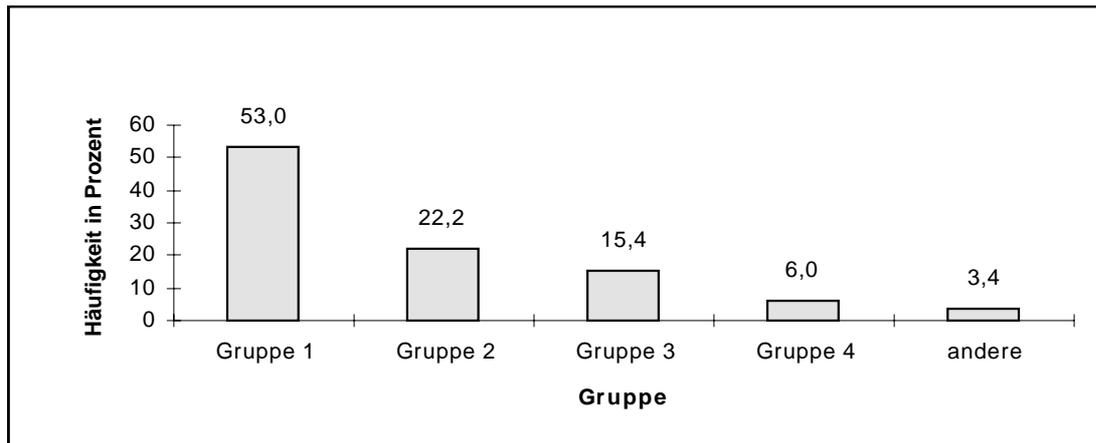


Abbildung 3.2: Verteilung der Gruppen

### 3.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung in dem Gesamtkollektiv zeigt die Abbildung 3.3. Es ergab sich ein Gipfel zwischen 50 und 59 Jahren.

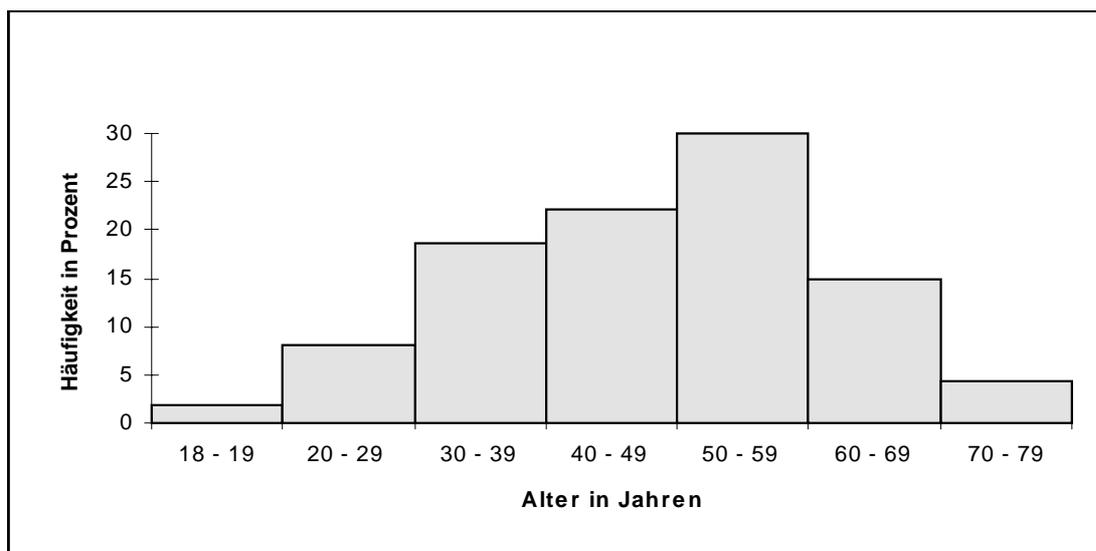


Abbildung 3.3: Altersverteilung in der Gesamtgruppe

In der Population zeigte sich eine Abhängigkeit der Altersverteilung von der Histologie. Die Gliome Grad III und IV (Gruppe 1, 2 und 4) kamen überwiegend bei älteren Patienten mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 70 Jahren vor, während bei den Gliomen Grad II (Gruppe 3) der Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 40 Jahren lag.

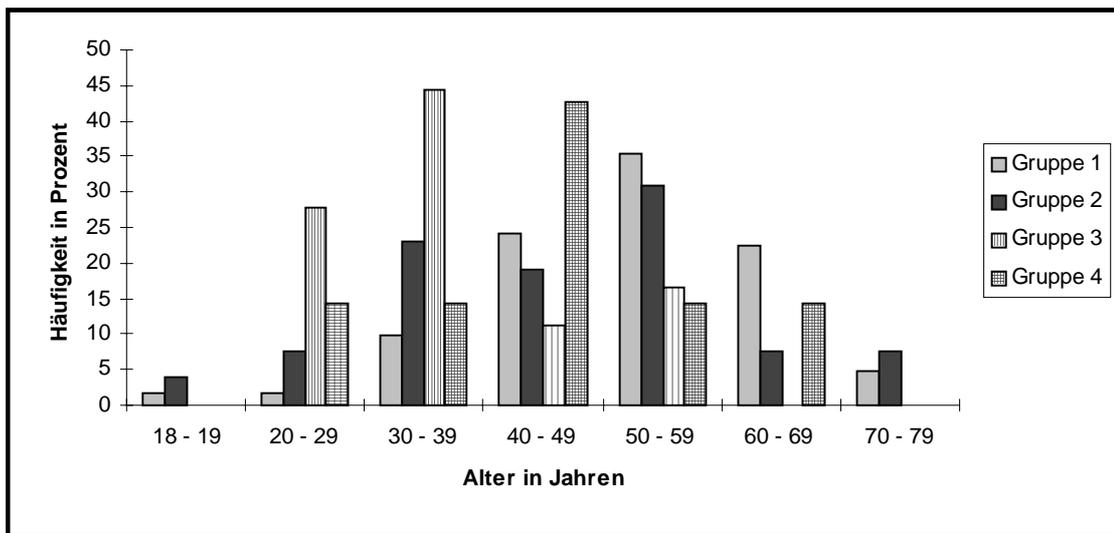


Abbildung 3.4: Altersverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen

Die Geschlechtsverteilung ähnelte sich in allen Gruppen, es fand sich ein geringes Überwiegen des männlichen Geschlechts. Nur in der Gruppe 3 zeigte sich eine größere Häufigkeit bei Frauen, was durch die geringe Fallzahl bedingt sein dürfte.

Patienten	weiblich	männlich
gesamt	45,1 %	54,9 %
Gruppe 1	41,9 %	58,1 %
Gruppe 2	46,1 %	53,9 %
Gruppe 3	55,5 %	44,5 %
Gruppe 4	42,8 %	57,2 %

Tabelle 3.1: Geschlechtsverteilung der Gruppen

### 3.1.3. Allgemeinzustand nach Karnofsky

Die Verteilung des Karnofsky-Indexes im Patientengut zeigte ein Überwiegen der Patienten mit einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand, wie in Abbildung 3.5 gezeigt. Die beiden Patienten mit dem schlechtesten Allgemeinzustand dieser Population hatten einen Karnofsky-Index von 40. Bei beiden Patienten lag ein Glioblastoma multiforme vor.

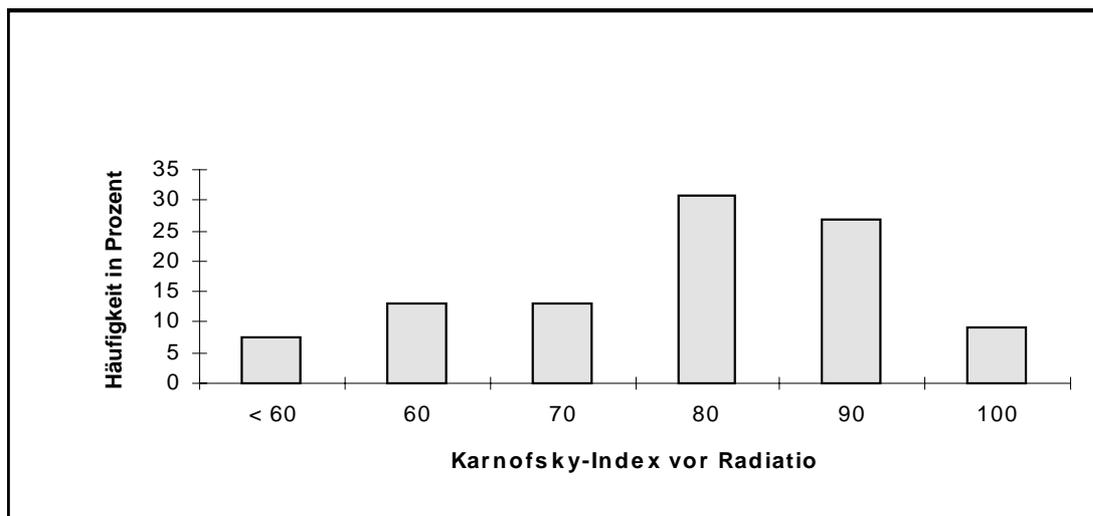


Abbildung 3.5: Verteilung der Häufigkeit der Karnofsky-Indices vor Radiatio in der Gesamtgruppe

So war der Prozentsatz der Patienten mit einem Score von 70 und mehr in der Gesamtgruppe 79,6 %, in der Gruppe 1 73,4 %, in der Gruppe 2 87,5 %, in der Gruppe 3 88,2 % und in der Gruppe 4 85,7 %. Die Abbildung 3.6 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Karnofsky-Index-Stufen in den Gruppen.

Im Vergleich der Karnofsky-Indices vor und nach der Radiatio zeigte sich eine Verbesserung des Allgemeinzustandes bei insgesamt 30,6 % der Patienten. Bei 55 % der Patienten kam es zu keiner Veränderung und nur bei 14,4 % kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Betrachtet man die einzelnen Gruppen so sah man, daß eine Verschlechterung des Karnofsky-Index vor allem bei Patienten auftrat, die an einem Glioblastoma multiforme litten (19,7 %), bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen hingegen bei 12,0 % und bei den Gliomen Grad II bei 5,6 %. Bei keinem Patienten mit einem anaplastischen Oligodendrogliom war eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu beobachten. Eine deutliche

Verschlechterung des Allgemeinzustandes von 3 bis 5 Indexstufen sah man nur bei Patienten, die an einem Glioblastoma multiforme litten.

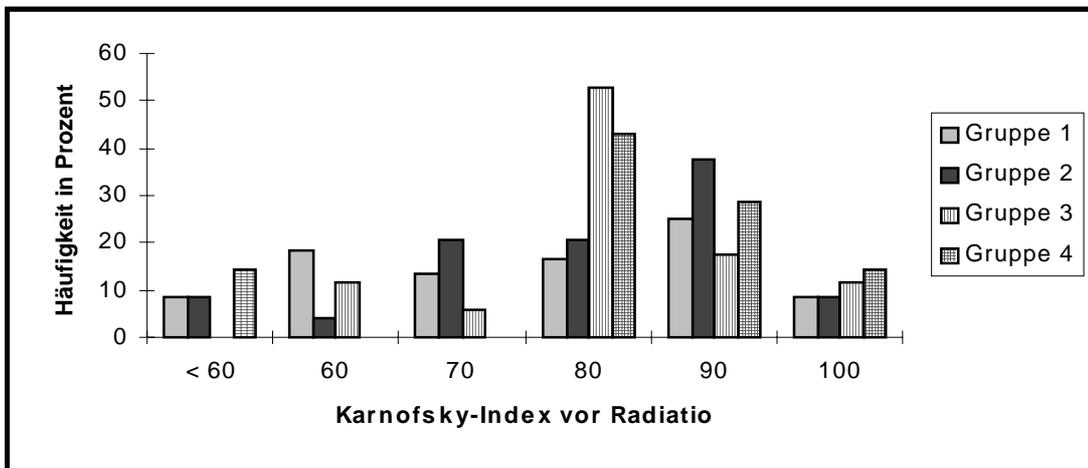


Abbildung 3.6: Verteilung der Karnofsky-Indices vor Radiatio in Abhängigkeit von der Gruppe

Unter den Patienten, die sich um mehr als eine Indexstufe verschlechterten, zeigte das CT nach der Bestrahlung in 9 von 12 Fällen einen Tumorprogress, was den schlechteren Allgemeinzustand gut erklären könnte.

Am deutlichsten profitierten die Patienten mit Gliomen Grad II von der Radiatio in Bezug auf den Allgemeinzustand. In dieser Gruppe verbesserte sich der Karnofsky-Index nach der Radiatio in 44,4 % der Fälle im Vergleich zum Allgemeinzustand vor der Bestrahlung.

#### 3.1.4. Tumorlokalisation und Tumolvolumen

Es zeigte sich in allen Gruppen mit Ausnahme der Oligodendrogliome Grad III ein geringes Überwiegen der Tumorlokalisation in der rechten Hemisphäre, eine parasagittale Lokalisation trat in 9,7 % der Fälle auf. Multizentrische Gliome waren in diesem Krankengut mit 6,2 % vertreten, traten jedoch unter den Glioblastomen mit einer Häufigkeit von 8 % auf.

Gliome traten häufig im Frontal- oder Temporallappen auf, die Beteiligung des Occipitallappens war seltener. In dieser Studie jedoch war auch die Beteiligung des

Parietallappens häufig (siehe Tabelle 3.2). Die Infiltration nur eines Hirnlobus kam in 50,4 % (in den Untergruppen zwischen 41,9 und 66,6 %) der Fälle vor. Auffällig war, daß sich die Begrenzung des Tumors auf einen Hirnlappen bei den Gliomen Grad II und III häufiger feststellen ließ als bei den Glioblastomen.

Lokalisationen im Bereich der Stammganglien, des Thalamus oder des 4. Ventrikels traten mit 7,1 % selten auf (in den Untergruppen 0 % bis 7,7 %, auch als tiefe Tumorlokalisierung bezeichnet). Eine Ausnahme stellten die Gliome Grad II dar; hier war diese Lokalisationen in 4 von 18 Fällen vertreten. In 75 % der Fälle mit einer Tumorlokalisierung im Bereich der Stammganglien, des Thalamus oder des 4. Ventrikels war der Tumor auf diese Region beschränkt. Bei 25 % kam es zu einer zusätzlichen Beteiligung der Hemisphären.

Die Tabelle 3.2. gibt die prozentuale Häufigkeit der Tumorlokalisationen wieder.

Tumorlokalisierung	Gesamtgruppe	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
rechte Hemisphäre	60 (53,1 %)	33 (53,2 %)	16 (61,5 %)	10 (55,5 %)	1 (14,3 %)
linke Hemisphäre	52 (46,9 %)	29 (46,8 %)	10 (38,5 %)	8 (44,5 %)	6 (85,7 %)
parasagittal	11 (9,7 %)	6 (9,7 %)	3 (11,5 %)	2 (11,1 %)	0 (0 %)
tiefe Tumorlokalisierung	6 (5,3 %)	1 (1,6 %)	2 (7,7 %)	3 (16,6 %)	0 (0 %)
multizentrische Gliome	7 (6,2 %)	5 (8,0 %)	1 (3,8 %)	1 (5,6 %)	0 (0 %)
Beteiligung des:					
Frontallappens	45 (39,8 %)	22 (35,5 %)	10 (38,5 %)	8 (44,5 %)	5 (71,4 %)
Parietallappens	46 (40,7 %)	31 (50 %)	8 (30,8 %)	4 (22,2 %)	3 (42,9 %)
Temporallappens	45 (39,8 %)	25 (40,3 %)	11 (42,3 %)	7 (38,9 %)	2 (28,6 %)
Occipitallappens	20 (17,6 %)	15 (24,2 %)	3 (11,5 %)	1 (5,6 %)	1 (14,3 %)
Beschränkung auf 1 Lappen	57 (50,4 %)	26 (41,9 %)	16 (61,5 %)	12 (66,6 %)	3 (42,9 %)

Tabelle 3.2: Verteilung der Tumorlokalisationen (Anzahl / Prozent)

Das praeoperative Tumolvolumen wurde mittels der Rotationselipsoidformel abgeschätzt. Im Median betrug das Tumolvolumen 35,6 cm<sup>3</sup>, wobei sich das kleinste Tumolvolumen auf 1,0 cm<sup>3</sup> und das größte auf 146,8 cm<sup>3</sup> belief.

In 58,7 % der Fälle konnte eine maximale Tumorausdehnung in einer Ebene von 5 cm und mehr dokumentiert werden.

### 3.1.5. Anamnesedauer

Als Anamnesedauer wurde retrospektiv der Zeitraum vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur Diagnosestellung, respektive bis zum Beginn einer Behandlung dokumentiert, dies war in den meisten Fällen nahezu identisch. Hierbei war festzustellen, daß die durchschnittliche Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung sich je nach Histologie unterschied. Die mittlere Anamnesedauer der Gesamtgruppe betrug 4,4 Monate, der Median 2 Monate.

Bei den Gliomen der Gruppe 1 (Glioblastoma multiforme) betrug die mittlere Länge dieses Zeitintervalls 2,5 Monate bei einem Minimum von 3 Tagen und einer maximalen Dauer von 18 Monaten. Bei den Grad III Gliomen verlängerte sich die durchschnittliche Dauer auf 3,9 Monate bei einem Minimum von 15 Tagen bei anaplastischen Astrozytomen bzw. 8 Tagen bei anaplastischen Oligodendrogliomen; die jeweiligen Maxima betragen 16 bzw. 12 Monate. Eine deutlich längere Anamnesedauer ergab sich für die Gliome Grad II mit einem Mittelwert von 12,5 Monaten und einer Spanne von 5 Tagen bis zu 96 Monaten.

Diese Unterschiede in der Anamnesedauer waren zwischen den verschiedenen Histologien nicht signifikant.

Eine Anamnesedauer von mindestens 6 Monaten fand sich bei 20 Patienten. Von diesen entstammen 7 Patienten der Gruppe 1, 7 der Gruppe 2, 5 der Gruppe 3 und einer der Gruppe 4.

### 3.1.6. Symptomatik

Dokumentiert wurde die Symptomatik bei Diagnosestellung bzw. die Initialsymptome zur Ermittlung von Prognosefaktoren. Erfasst wurde, ob der Patient unter einem oder mehreren der folgenden Symptome litt: Kopfschmerz, Hirndrucksymptomatik (definiert als Zusammentreffen von Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und

Vigilanzstörungen), epileptische Anfälle, Paresen, Sensibilitätsstörungen, hirnorganisches Psychosyndrom, Aphasie, Sehstörungen bis zur Erblindung, Ataxie, Leistungsknick oder Gewichtsverlust.

Initialsymptomatik	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Hirndrucksymptomatik	17,7 %	11,5 %	16,7 %	28,6 %
Kopfschmerz	58,1 %	42,3 %	27,8 %	57,1 %
Anfälle	32,2 %	57,7 %	77,8 %	42,8 %
Paresen	41,9 %	38,5 %	16,7 %	42,8 %
Sensibilitätsstörungen	8,0 %	7,7 %	5,6 %	28,6 %
Psychosyndrom	29,0 %	42,3 %	5,6 %	14,3 %
Aphasie	25,8 %	23,1 %	0 %	42,8 %
Sehstörungen	14,5 %	11,5 %	5,6 %	14,3 %
Ataxie	3,2 %	7,7 %	5,6 %	0 %
Gewichtsverlust	6,5 %	0 %	0 %	0 %
Leistungsknick	12,9 %	7,7 %	5,6 %	0 %

Tabelle 3.3: Verteilung der Initialsymptomatik

Als häufigstes Initialsymptom zeigte sich mit 49,6 % die Cephalgie, gefolgt von Krampfanfällen, die bei 46 % der Patienten auftraten. Recht häufig waren Paresen bis zur Hemiparese mit 37,2 %, das hirnorganische Psychosyndrom mit 27,4 %, eine Aphasie mit 22,1 % und Sehstörungen mit 12,4 % zu verzeichnen. Eine ausgeprägte Hirndrucksymptomatik mit Bewußtseinsstörungen trat immerhin in 16,8 % der Fälle auf.

Sensibilitätsstörungen (8,8 %), Ataxie (4,4 %), Leistungsknick (9,7 %) und Gewichtsverlust (3,5 %) stellten eher selten anzutreffende Symptome dar.

Das dominierende Initialsymptom der Patienten mit Gliomen Grad II sind Anfälle, bei 14 von 18 Patienten traten diese auf. Andere Symptome (siehe Tabelle 3.3) wurden nur bei einzelnen Patienten dokumentiert.

Auffällig ist, daß ein Gewichtsverlust nur bei Patienten bemerkt wurde, bei denen ein Gliom Grad IV diagnostiziert wurde. Ebenso wurde in dieser Gruppe überproportional häufig ein Leistungsknick angegeben. Von 11 Patienten, die über eine verminderte Leistungsfähigkeit berichteten, hatten 8 Patienten ein Gliom Grad IV und 2 Patienten ein Gliom Grad III. Nur bei einem Patienten mit einem Gliom Grad II trat dieses Symptom ebenfalls auf.

### 3.2. Therapie

#### 3.2.1. Operation

Alle Patienten dieser Studie wurden zur histologischen Sicherung der Diagnose operiert. In 2 Fällen wurde nur eine Biopsie durchgeführt (1 Patient mit einem Glioblastoma multiforme und 1 Patient mit einem anaplastischen Astrozytom), in 48 Fällen wurde eine Subtotalresektion und in 63 Fällen eine makroskopische Totalresektion erreicht.

In der Gruppe der Glioblastome wurde bei 26 Patienten eine Subtotal- und bei 35 Patienten eine Totalresektion durchgeführt, bei den anaplastischen Astrozytomen 11 Subtotal- und 14 Totalresektionen, bei den Gliomen Grad II 8 Subtotal- und 10 Totalresektionen und bei den anaplastischen Oligodendrogliomen 3 Subtotal- und 4 Totalresektionen vorgenommen.

#### 3.2.2. Radiatio

##### 3.2.2.1. Gesamtdosis und Fraktionierung:

Abhängig von der Histologie und dem Grading des Glioms wurde die zu applizierende Gesamtdosis geplant. So wurden Astrozytome und Oligodendrogliome Grad II überwiegend mit 50 Gray Herddosis (Gy HD), Astrozytome und Oligodendrogliome Grad III mit einer Gesamtdosis von meist 60 Gy HD und Glioblastome mit Gesamtdosen von mindestens 60 Gy HD geplant. Bei 7 Patienten mit einem Glioblastom wurde die Radiatio wegen Auftretens eines Rezidivs oder einer

gravierenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen, so daß die geplante Gesamtdosis nicht erreicht wurde.

Bestrahlt wurde in einer konventionellen Fraktionierung von 1,8 oder 2,0 Gy HD 5 mal pro Woche.

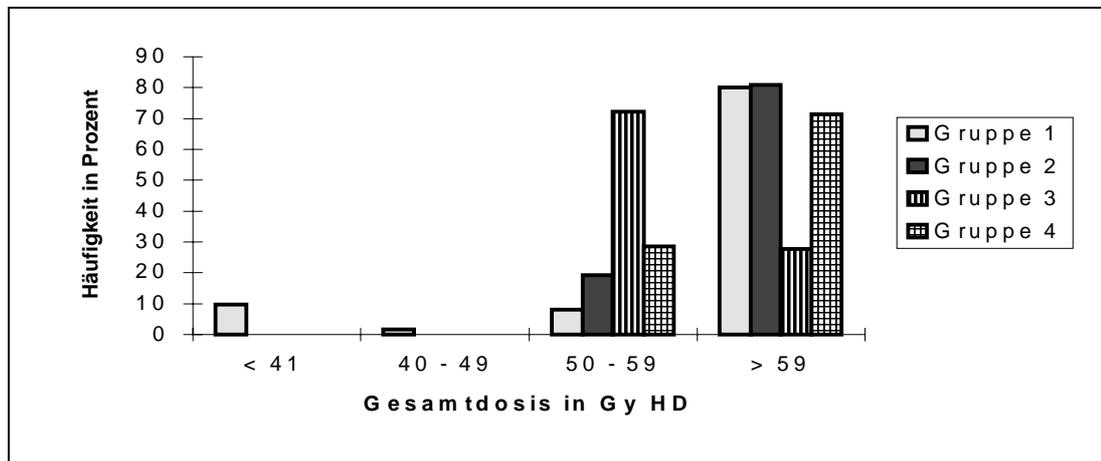


Abbildung 3.7: Verteilung der erreichten Gesamtdosen in den Gruppen

Der Einfluß der Gesamtdosis auf die Überlebenszeit wird unter 3.5.9.1. gezeigt.

### 3.2.2.2. Behandeltes Volumen (Zielgebiet)

Das Zielvolumen umschloß bei 80 Patienten das praeoperative Tumolvolumen mit einer Sicherheitszone von 2 bis 3 cm. Die Bestrahlungsplanung erfolgte hierbei unabhängig von der Ausdehnung des peritumoralen Ödems, das heißt, große Ödeme wurden nicht komplett in das Zielvolumen eingeschlossen. Bei 33 Patienten wurde im Großvolumen bestrahlt. Hierunter fielen 8 Ganzhirnbestrahlungen und 25 Bestrahlungen einer Hemisphäre.

Es ergab sich keine strenge Korrelation zwischen dem gewählten Bestrahlungsvolumen (Großvolumen oder lokale Bestrahlung) und dem praeoperativen Tumolvolumen. Allerdings hatten nur 34,6 % der im Großvolumen bestrahlten Patienten ein praeoperatives Tumolvolumen kleiner als 40 cm<sup>3</sup>, im Gegensatz dazu hatten 62,7 % der streng lokal bestrahlten Patienten ein Tumolvolumen kleiner als 40 cm<sup>3</sup>.

Die Mehrzahl der Großvolumenbestrahlungen wurden bis zu einer Dosis von 40 bis 50 Gy HD durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Aufsättigung bis zur Gesamt-

dosis lokal im Bereich des Tumorbettes. Bei 7 von 8 Ganzhirnbestrahlungen erfolgte die Behandlung wie beschrieben. Bei einem Patienten wurde die Ganzhirnbestrahlung bis 50 Gy HD durchgeführt, es erfolgte keine weitere Aufsättigung.

Von den 25 Patienten, die eine Hemisphärenbestrahlung erhielten, wurde bei 16 Patienten eine Aufsättigung durchgeführt. Von den verbleibenden 9 Patienten erhielten 4 Patienten 60 Gy HD, 3 Patienten 50 Gy HD und 2 Patienten weniger als 50 Gy HD Gesamtdosis im Großvolumen.

Im Rahmen der Prognosefaktorenermittlung zeigte sich für die im Großvolumen bestrahlten Patienten eine signifikant kürzere Überlebenszeit als für die lokal behandelten Patienten (siehe 3.5.9.2.).

#### 3.2.2.3. Nebenwirkungen und Spätschäden

Insgesamt sind die mit der Radiatio assoziierten Nebenwirkungen eher moderat. 79 von 117 Patienten zeigten keinerlei Nebenwirkungen.

Hirndrucksymptomatik war die häufigste Nebenwirkung mit einem Auftreten bei 25 Patienten (21,4 %). Diese war überwiegend gering ausgeprägt und ließ sich gut mit Kortikosteroiden behandeln. Am häufigsten wurde die Hirndrucksymptomatik in der Gruppe 2 mit 34,6 % der Patienten beobachtet. Eine isolierte Übelkeit wurde bei 3 Patienten dokumentiert. In einem Fall trat als eine gravierende Nebenwirkung ein generalisiertes Hirnödem auf. Die Radiatio konnte dennoch, nach entsprechender Behandlung mit Kortikosteroiden, bis zu der geplanten Gesamtdosis durchgeführt werden.

Hautveränderungen im Sinne eines Erythems bzw. einer aktinischen Dermatitis von einer Ausprägung über Grad I hinaus wurden bei 10 Patienten beobachtet.

Eine histologisch gesicherte Radionekrose ohne oder mit nur einem geringen Anteil vitalen Gliomgewebes wurde nur bei einem Patienten beobachtet, der keine intraarterielle Chemotherapie erhalten hatte. An dieser Stelle muß hinzugefügt

werden, daß die tatsächliche Häufigkeit der Radionekrose nicht eindeutig zu bestimmen war. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß in den meisten Fällen das Rezidiv nicht histologisch gesichert wurde, so daß eine sichere Unterscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose nicht gegeben war. Da eine Differenzierung in den bildgebenden Verfahren nicht sicher ist, war es nicht möglich, die tatsächliche Häufigkeit der Radionekrose zu bestimmen.

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie erhielten 7 Patienten ACNU intraarteriell. Bei 4 dieser Patienten wurde zur Identifizierung therapieassoziierter Schäden eine Autopsie durchgeführt, hierbei wurden ausgeprägte nekrotische Areale mit nur geringem Anteil vitalen Gliomgewebes im Bereich des Bestrahlungsvolumens des zytostatisch perfundierten Hirngewebes gefunden.

#### 3.2.2.4. Tumorverhalten unter Radiatio

Bei 20 von 113 Patienten war im nach der Radiatio angefertigten CT ein Tumorprogress nachweisbar, wobei in 4 von diesen Fällen nur der Verdacht auf ein Rezidiv geäußert wurde. In einigen Fällen wurde ein CT auf der Basis eines klinischen Rezidiv-Verdacht während der Bestrahlungsserie durchgeführt und bei Bestätigung dieses Verdacht wurde die Radiatio abgebrochen. Ein Tumorprogress unter oder nach der Bestrahlung trat nur bei Gliomen der Gruppen 1, 2 und 4 auf. Bedeutsam war der Tumorprogress unter Radiatio als negativer Prognosefaktor, siehe auch 3.5.9.3.

#### 3.2.2.5. Zeitintervall zwischen Diagnose und Radiatio

Das Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Beginn der Bestrahlung betrug im Median 7 Wochen, im Mittel 21 Wochen. Der kürzeste Zeitabstand wurde mit 2 Wochen dokumentiert, der längste mit 286 Wochen. Patienten mit Gliomen Grad III und IV wurden durchschnittlich früher nach Diagnosestellung bestrahlt als Patienten mit Gliomen Grad II. So betrug der Median bei den Glioblastomen 6 Wochen (Mittelwert 10,5 Wochen), bei den anaplastischen Astrozytomen 8,5 Wochen (Mittelwert 20,1 Wochen) und bei den anaplastischen Oligodendrogliomen 10

Wochen (Mittelwert 35,1 Wochen). In der Gruppe 3 ließ sich ein Median von 14 Wochen bei einem Mittelwert von 53,1 Wochen feststellen.

#### 3.2.2.6. Zeitintervall zwischen letzter Operation und Radiatio

Im Gegensatz zu der Verteilung des Zeitraumes zwischen Diagnose und Radiatio traten bei der Verteilung des Zeitintervalles zwischen letzter Operation und Beginn der Radiatio keine größeren Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf. Im Median beträgt dieser Zeitraum 3,9 Wochen bei einem Mittelwert von 5,4 Wochen. Der maximale Zeitraum liegt bei 37,9 Wochen und der minimale bei 0,7 Wochen.

#### 3.2.2.7. Häufigkeit der Bestrahlung des Rezidivs

Bei 24 von 113 Patienten wurde die Radiatio erst nach Auftreten und Operation des 1. oder 2. Rezidivs der Erkrankung eingeleitet. In der Auswertung wurden die Gruppen nach der bestrahlten Histologie eingeteilt. Bei 89 Patienten erfolgte die Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie, bei 22 Patienten im Anschluß an die Operation des 1. Rezidivs und bei 2 Patienten im Anschluß an die Operation des 2. Rezidivs. Diese Patienten hatten ein anaplastisches Oligodendrogliom bzw. ein Gliom Grad II als bestrahlten Tumor.

Eine Malignisierung von der Ausgangshistologie zu der bestrahlten Histologie bei den erst nach Auftreten und Operation des 1. oder 2. Rezidivs bestrahlten Patienten trat in 13 Fällen auf. In den verbleibenden 11 Fällen änderte sich die Histologie nicht.

Bei insgesamt 8 Patienten trat im Zeitintervall zwischen Operation und Radiatio ein Rezidiv bzw. ein Tumorprogress auf, der nicht reoperiert wurde. Bei 4 dieser Patienten wurde ein Glioblastoma multiforme, bei 2 Patienten ein anaplastisches Oligodendrogliom und bei jeweils einem Patienten ein anaplastisches Astrozytom und ein Gliom Grad II bei der primären Operation diagnostiziert. Bei diesen Patienten war das Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiatio mit einem Median von 7,9 Wochen (Minimum 5,7 Wochen, Maximum 12,1 Wochen) deutlich länger als in der Gesamtgruppe (Median 3,9 Wochen).

### 3.2.3. Behandlung mit Chemotherapie

26 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, davon 16 Patienten in Rahmen der primären multimodalen Therapie, in 10 Fällen erfolgte eine zytostatische Therapie erst nach Auftreten eines Rezidivs.

Eine Chemotherapie wurde in erster Linie bei Gliomen Grad III und IV (Glioblastomen, anaplastischen Astrozytomen, anaplastischen Oligodendrogliomen) appliziert. Auch bei 3 Gliomen Grad II erfolgte eine Zytostatikatherapie nach Auftreten des ersten Rezidivs.

9 Patienten erhielten eine Therapie mit ACNU. In 4 Fällen wurde das Zytostatikum zur Therapie des Rezidivs eingesetzt. 2 Patienten erhielten ACNU intravenös und in 7 Fällen wurde das Zytostatikum im Rahmen einer Verträglichkeitsstudie intraarteriell appliziert. Von diesen 7 Patienten erhielten 4 Patienten im Rahmen der Primärtherapie ACNU intraarteriell, 3 Patienten wurden bei Auftreten des 1. Rezidivs nach Strahlentherapie behandelt, diese Patienten hatten im Rahmen der Primärbehandlung keine Chemotherapie erhalten.

11 Patienten wurden mit BCNU therapiert. Bei 10 dieser Patienten wurde BCNU im Rahmen der primären multimodalen Therapie eingesetzt. In einem Fall wurde die Chemotherapie erst nach Auftreten des ersten Rezidivs nach Radiatio begonnen.

6 Patienten erhielten im Anschluß an die Radiatio Mitoxantron. Alle mit Mitoxantron behandelten Gliome waren nach dem Chemosensivitätstest auf diese Substanz sensibel.

Nebenwirkungen der Chemotherapie beschränkten sich auf Blutbildveränderungen wie Leuko- und Thrombopenie und auf mit antiemetischer Therapie beherrschbare Übelkeit mit Erbrechen.

### 3.2.3.1. Spätfolgen der intraarteriellen Applikation von ACNU

4 Patienten, die eine intraarterielle ACNU-Chemotherapie als Chemoradiatio wegen eines Glioms Grad III oder IV erhalten hatten, zeigten im weiteren Verlauf ein unverhältnismäßig großes Ödem der weißen Substanz und eine kontrastmittelanreichernde Masse im CT. Gleichzeitig verschlechterten die Patienten sich klinisch, zeigten Hirndrucksymptome und verstarben zwischen 4 und 22 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus.

In der daraufhin durchgeführten Autopsie ließen sich große Nekrosen mit vergleichsweise eher kleinen Bereichen von lebensfähigem Gliomgewebe finden. Außerdem zeigte sich ein ausgeprägtes Ödem der weißen Substanz, eine reaktive Astrozytose, Hyalinisierung und konzentrische Sklerose der kleinen Gefäße. 1 Patient mit einem occipitalen Gliom entwickelte eine Kleinhirnnekrose, die eventuell durch die Chemotherapie und/oder durch die Radiatio verursacht wurde.

Die beschriebenen Veränderungen traten in den mit ACNU intraarteriell perfundierten Hirnarealen und die Nekrosen im Bereich des Zielvolumens auf.

### 3.3. Überlebenszeit und Überlebensraten

Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung aller 113 Patienten mit Gliomen betrug 17,9 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 14,2 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 2,7 %.

Für die Überlebenszeit ab Radiatiobeginn ergab sich ein Median von 15,2 Monaten, eine 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 8,8 % bzw. 2,7 %. Von den 16 mehr als 5 Jahre überlebenden Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch 6. 56 Patienten (49,6 %) waren Langzeitüberlebende, d.h. die Überlebenszeit beträgt mehr als 18 Monate. Alle mehr als 10 Jahre überlebenden Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch.

Zum Zeitpunkt der Auswertung im September 1995 lebten noch 8 Patienten, je 1 Patient der Gruppen 1 und 2 und 6 Patienten der Gruppe 3. Die bis zu diesem Zeitpunkt erreichte Überlebenszeit betrug bei dem an einem Glioblastom leidenden Patienten 113,8 Monate (was an der histologischen Diagnose zweifeln lassen könnte),

bei dem Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom 76,8 Monate und bei den Patienten mit Gliomen Grad II zwischen 45,9 und 140,8 Monaten.

### 3.3.1. Vergleich der Gruppen und der Histologien

Da die Gruppeneinteilung durch die Histologie und das Grading bedingt war, war der Vergleich der Gruppen äquivalent einem Vergleich der verschiedenen Histologien.

	Median	Minimum	Maximum
Gruppe 1	12,0 / 10,1	1,6 / 0,8	113,8 / 109,5
Gruppe 2	25,1 / 21,6	6,5 / 4,5	95,3 / 87,2
Gruppe 3	81,6 / 51,1	28,1 / 26,5	151,4 / 140,8
Gruppe 4	15,4 / 13,5	10,2 / 8,6	90,5 / 46,5
Gruppe 1+2	14,5 / 12,7	1,6 / 0,8	113,8 / 109,5

Tabelle 3.4: Überlebenszeit in Monaten ab Diagnose / Beginn Radiatio

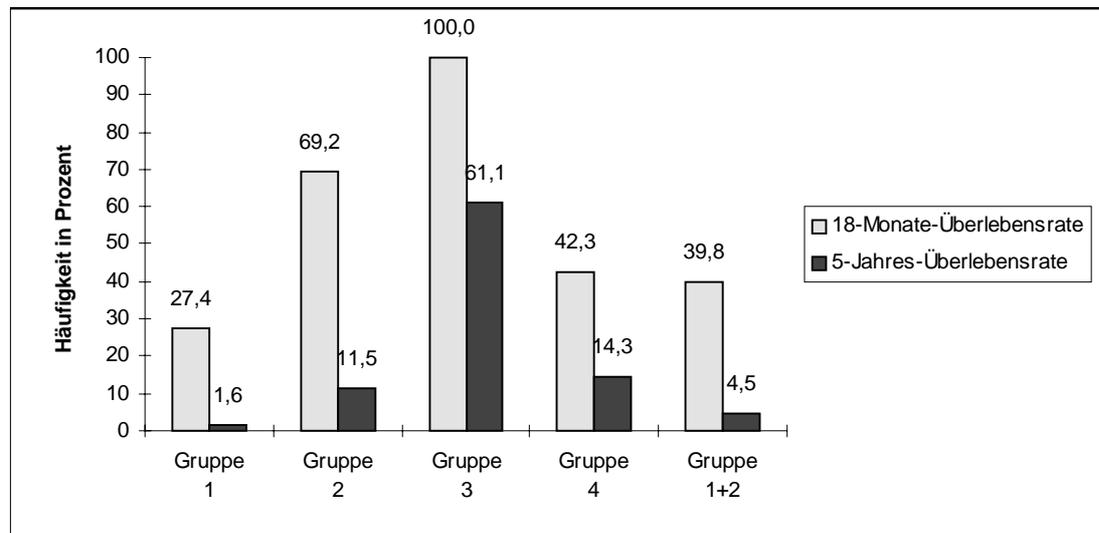


Abbildung 3.8: Verteilung der 18-Monate- und 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Gruppe (Beginn ab Diagnosestellung)

Erwartungsgemäß unterschieden sich die Überlebenszeiten unter den Gruppen hochsignifikant. Hierbei zeigte die Gruppe 1 - die Glioblastome - die kürzeste Überlebenszeit, gefolgt von der Gruppe 4 - der anaplastischen Oligodendrogliome- und der

Gruppe 2 - der anaplastischen Astrozytome. Die längsten Überlebenszeiten konnten für die Gruppe 3 - die Gliome Grad II- dokumentiert werden.

Langzeitüberlebende mit einer Überlebenszeit von mehr als 18 Monaten fanden sich in der Gruppe 1 zu 27,4 %, in der Gruppe 2 zu 69,2 %, in der Gruppe 3 zu 100 %, in der Gruppe 4 zu 42,3 % und in der Gruppe 1+2 zu 39,8 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug in allen Gruppen (außer der Gruppe 3) 0 %. In der Gruppe 3 kamen 10-Jahres-Überlebende mit 16,7 % vor.

### 3.3.2. Vergleich Rezidivbestrahlung mit Primärbestrahlung

Bei 24 Patienten erfolgte die Bestrahlung erst nach Operation des 1. oder 2. Rezidivs. Betrachtet man die 15 Patienten, bei denen bei der 1. Operation ein Gliom Grad II diagnostiziert wurde, so ergibt sich für diese Patientengruppe im Vergleich zu den Patienten, die mit der Histologie eines Glioms Grad II sowohl im Rahmen der Primärtherapie als nach einem Rezidiv bestrahlt wurden (Gruppe 3), ein deutlich schlechteres Ergebnis mit einer medianen Überlebenszeit ab Diagnose von 53,4 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 46,7 % (vergleiche 3.3.1.).

Errechnet man für die 9 Patienten, deren Histologie bei der 1. Operation ein Gliom Grad II und deren Histologie bei der folgenden Operation ein Gliom Grad III oder IV ergab, das mediane Überleben ab Diagnosestellung, so ergibt sich ein Median von 46,9 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten beträgt 25 %, 10 Jahre überlebte keiner dieser Patienten.

Diese mediane Überlebenszeit bzw. diese Überlebensraten waren im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 3 hochsignifikant ( $p = 0,007$ ) schlechter. In der Gruppe 3 hat die mediane Überlebenszeit ab Diagnose 81,6 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 61,1 % und die 10-Jahres-Überlebensrate 16,7 % betragen. Auch war die Überlebenszeit der Patienten, die primär an einem Gliom Grad II erkrankt waren und dann ein malignes Rezidiv vor der Radiatio entwickelten, signifikant ( $p = 0,02$ ) kürzer als der Patienten, deren Rezidiv eine unveränderte Histologie aufwies.

Bei den Patienten, die keine Malignisierung ihrer Tumorkrankheit beim Rezidiv erlitten haben, ergab sich kein wesentlicher Unterschied der medianen Überlebenszeiten im Vergleich zur Gruppe 3.

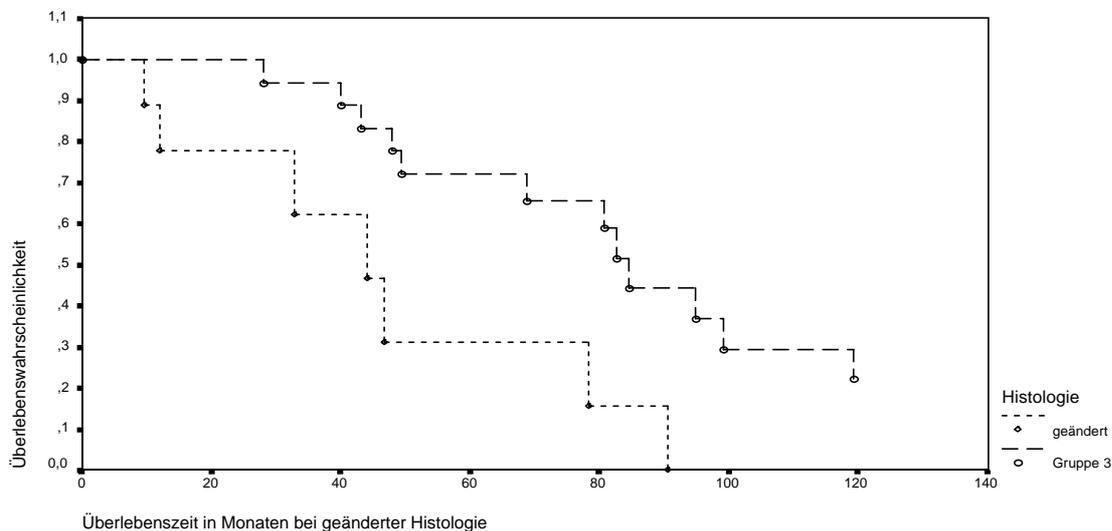


Abbildung 3.9: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die primär ein Gliom Grad II zeigten und bei einem malignen Rezidiv bestrahlt wurden (= Histologie geändert), im Vergleich zur Gruppe 3

### 3.4. Rezidivhäufigkeit, rezidivfreies Überleben und Häufigkeit von Malignisierung

#### 3.4.1. Rezidivhäufigkeit

Bei 91 Patienten wurde der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose dokumentiert. Bei 5 Patienten trat bis zum Zeitpunkt der Auswertung kein Rezidiv auf (1 Patient aus Gruppe 1, 1 Patient der Gruppe 2 und 3 Patienten aus Gruppe 3, alle Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung).

Bei 11 Patienten konnte der Zeitpunkt der Rezidiventstehung nicht ermittelt werden. Von diesen Patienten ist einer an einer anderen Todesursache als der Tumorkrankheit verstorben (Gruppe 1), bei 3 Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (je einer aus Gruppe 1, 2 und 3). Die übrigen 7 Patienten verstarben an ihrer Tumorkrankheit.

Bei 8 Patienten trat das Rezidiv vor Radiatio auf; diese Patienten wurden nicht erneut operiert (4 Patienten der Gruppe 1, 1 Patient der Gruppe 2, 1 Patient der Gruppe 3 und 2 Patienten der Gruppe 4).

Für die Rezidivquote nach Radiatio wurden die Patienten mit einbezogen, bei denen der Zeitpunkt der Rezidiventwicklung nicht ermittelt werden konnte, die aber an der Tumorkrankheit verstorben sind. Die Patienten dagegen, deren Todesursache von uns nicht ermittelt werden konnte, wurden nicht in die Rezidivhäufigkeit mit eingerechnet. Deshalb wurde die Rezidivhäufigkeit als Mindestangabe bezeichnet, da die Wahrscheinlichkeit, daß auch diese Patienten an einem Rezidiv ihres Glioms verstorben sind, als recht groß anzusehen war.

Die Rezidivquote des Gesamtkollektivs lag mindestens bei 92,0 %, in der Gruppe der Glioblastome mindestens bei 95,2 %, in der Gruppe der anaplastischen Astrozytome mindestens bei 96,2 %, in der Gruppe der Gliome Grad II mindestens bei 72,2 % und der Gruppe der anaplastischen Oligodendrogliome bei 100 %.

#### 3.4.2. Rezidivfreies Überleben

Um einen vergleichbaren Ausgangspunkt zur Ermittlung des rezidivfreien Intervalls zu erhalten, wurde der Beginn der Radiatio als Ausgangszeitpunkt benutzt, da einige Patienten erst nach Auftreten und Operation eines Rezidivs bestrahlt wurden.

Für 80,5 % der Patienten konnte das Zeitintervall bis zum Auftreten des Rezidivs bestimmt werden (in der Gruppe 1 für 79 %, in der Gruppe 2 für 88,5 %, in der Gruppe 3 für 77,8 % und in der Gruppe 4 für 71,4 % der Patienten).

Das mediane rezidivfreie Intervall von Beginn der Radiatio an lag bei 8,7 Monaten in der Gesamtgruppe, jedoch bei 4,8 Monaten in der Gruppe 1, bei 11 Monaten in der Gruppe 2, bei 13,9 Monaten in der Gruppe 4 und bei 54,1 Monaten in der Gruppe 3, wobei die 3 Patienten der Gruppe 3, die bisher rezidivfrei blieben und noch lebten, nicht in die Berechnung eingingen (rezidivfreies Überleben 45,9; 51,4 und 140,8 Monate seit Radiatio-Beginn).

Die Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen den Gruppen waren hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ).

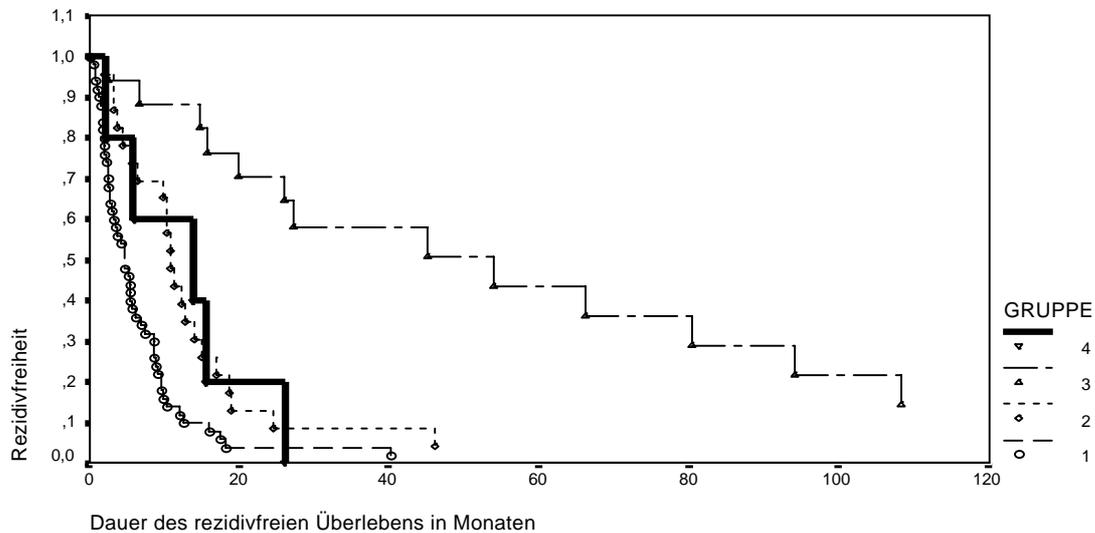


Abbildung 3.10: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gruppe

### 3.4.3. Häufigkeit von Malignisierung und Down-Grading beim Rezidiv vor und nach Radiatio

Insgesamt 24 Patienten wurden erst nach Operation des Rezidivs einer Bestrahlung unterzogen. Bei 10 dieser Patienten zeigte sich keine Änderung der Histologie zwischen 1. und 2. Operation (41,7 %). Bei einem Patienten kam es zu einer Verminderung des Tumorgradings beim Rezidiv. In 13 Fällen (54,2 %) kam es zu einer Malignisierung des Tumors. In 9 von diesen 13 Fällen handelte es sich bei der 1. Histologie um ein Gliom Grad II, welches beim Rezidiv zu einem anaplastischen Astrozytom, anaplastischen Oligodendrogliom oder Glioblastom transformierte. Bei 6 der 10 Patienten, die keine Änderung der Histologie zeigten, handelte es sich um ein Gliom Grad II.

Damit kam es nur in 6 von 15 Fällen, bei denen es sich primär um ein Gliom Grad II handelte und die im Rahmen der Primärtherapie nicht bestrahlt wurden, nicht zu einer Malignisierung beim Rezidiv. 28,6 % dieser 15 Patienten wurden bei der Primäroperation makroskopisch total reseziert, 71,4 % dagegen nur subtotal operiert. Bei einem Patienten kam es zu einem Down-Grading von einem anaplastischen Astrozytom zu einem Astrozytom Grad II.

Bei 32 Patienten erfolgte nach Radiatio eine Reoperation wegen eines Rezidivs. Bei 18,8 % der Patienten (6 Fälle) kam es zu einer Malignisierung des Tumors, in 9,4 % (3 Fälle) zu einer Verminderung des Gradings beim Rezidiv nach Radiatio. In den verbleibenden 23 Fällen änderte sich die Histologie des Rezidivs im Vergleich zum bestrahlten Tumor nicht.

### 3.5. Prognosefaktoren

Zur Ermittlung signifikanter Prognosefaktoren wurde zunächst eine univariate Berechnung mittels Kaplan-Meier-Schätzung <sup>(59)</sup> durchgeführt. Zur Berechnung unabhängiger Einflußfaktoren wurde dann zusätzlich eine multivariante Berechnung mittels Cox-Regression <sup>(26)</sup> vorgenommen. Als Zielkriterium diente die Überlebenszeit ab Diagnosestellung. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS 6.1. für Windows.

#### 3.5.1. Histologie, Grading

Erwartungsgemäß unterschieden sich die Überlebenszeiten unter den Gruppen hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Da die Gruppe durch die Histologie und das Grading bestimmt wurde, unterschieden sich damit die Histologien hochsignifikant hinsichtlich der Prognose.

Glioblastome zeigten die kürzeste Überlebenszeit, gefolgt von den anaplastischen Oligodendrogliomen und den anaplastischen Astrozytomen. Die längsten Überlebenszeiten konnten für die Gliome Grad II (Gruppe 3) dokumentiert werden (siehe 3.3.1.). Diese Unterschiede sind in Abbildung 3.11 und 3.12 dargestellt.

Im Vergleich zur Überlebenszeit ab Diagnose ist die Überlebenszeit ab Beginn Radiatio natürlich kürzer, der Kurvenverlauf beider Graphiken ist näherungsweise gleich.

Da die verschiedenen Histologien sich hinsichtlich ihrer Prognose sehr stark unterscheiden, erfolgte die Auswertung der übrigen Faktoren sowohl in der

Gesamtgruppe als auch für jede Gruppe einzeln. Zusätzlich wurden die Gruppe 1 und 2 zusammen ausgewertet, im weiteren Gruppe 1+2 genannt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit der Literatur zu erhalten, da in vielen Studien eine gemeinsame Auswertung von Glioblastomen und anaplastischen Astrozytomen erfolgt ist.

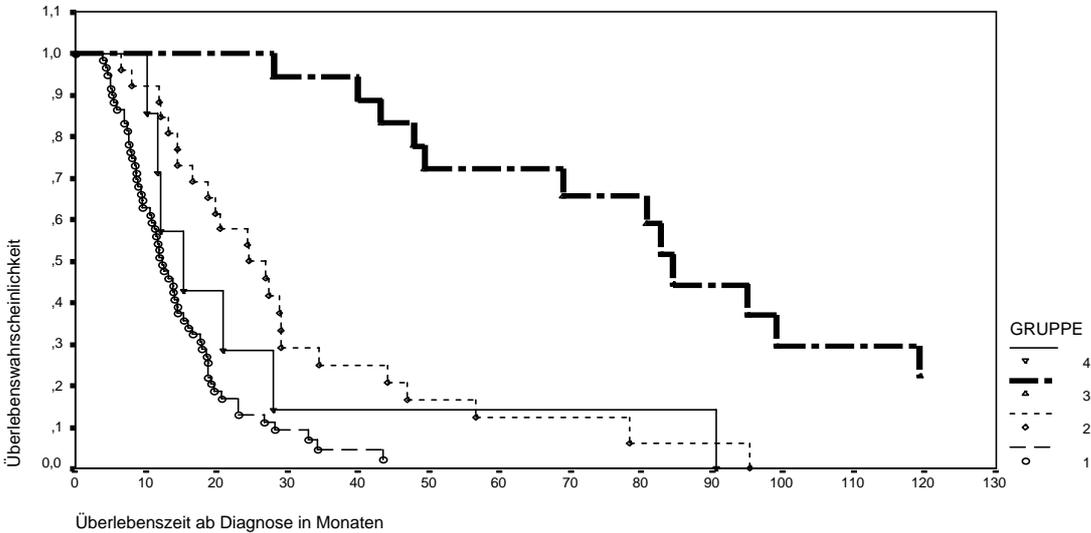


Abbildung 3.11: Überlebenszeit ab Diagnose in Abhängigkeit von der Gruppe

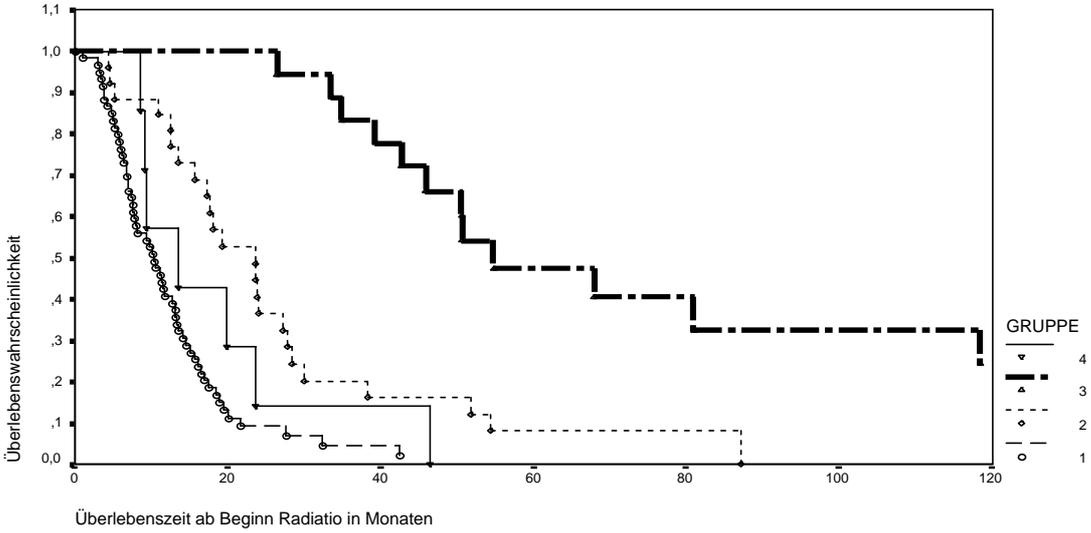


Abbildung 3.12: Überlebenszeit ab Beginn Radiatio in Abhängigkeit von der Gruppe

3.5.2. Alter

Die Patienten wurden zur Ermittlung des prognostischen Einflusses des Alters in 3 Altersstufen eingeteilt:

- jünger als 41 Jahre (34 Patienten).
- zwischen 41 und 59 Jahre (57 Patienten).
- älter als 59 Jahre (22 Patienten).

Diese drei Altersgruppen unterschieden sich in Bezug auf ihre Überlebenszeit hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ), wobei galt: je jünger der Patient war, desto länger überlebte er auch.

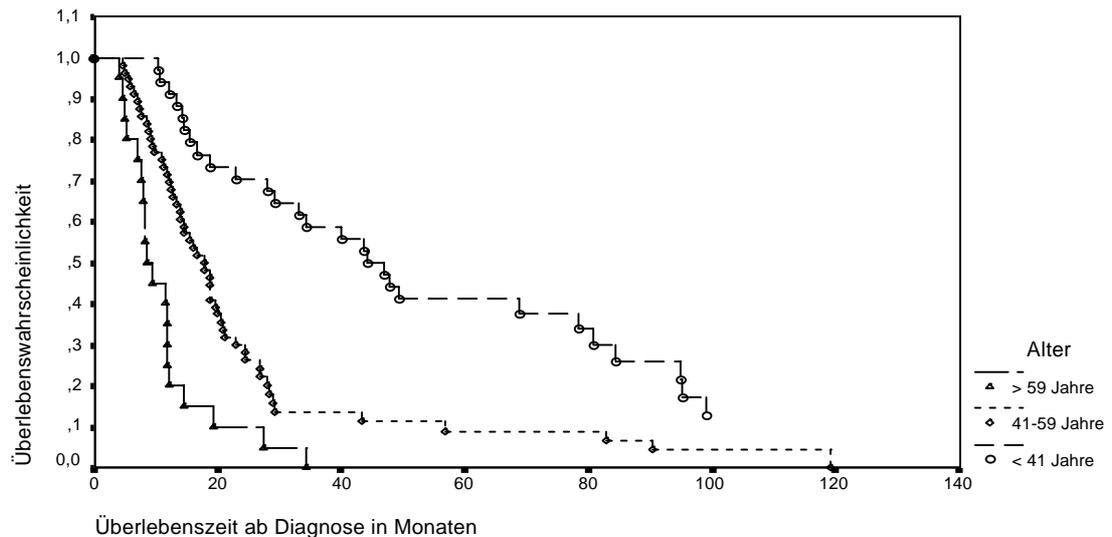


Abbildung 3.13: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose, Gesamtgruppe

In der Gruppe 1, der Glioblastome, ließ sich ein hochsignifikanter ( $p = 0,0003$ ) Einfluß des Alters bei Diagnose in Bezug auf die Überlebenszeit zeigen, ebenso in der Gruppe 1+2 ( $p < 0,0001$ ). Bei den anaplastischen Astrozytomen (Gruppe 2) bestand ein ähnlicher Kurvenverlauf, der Signifikanzlevel wurde knapp verfehlt ( $p = 0,06$ ), was durch die geringe Fallzahl in den einzelnen Altersstufen (<41 Jahre 9 Patienten, 41-59 Jahre 11 Patienten, >59 Jahre 4 Patienten) erklärt werden kann.

In der Gruppe 3 (Gliome Grad II) kam die Altersstufe älter als 59 Jahre nicht vor. Der Vergleich der Überlebenszeiten der Altersstufen jünger als 40 Jahre zu älter als 40 Jahre zeigte einen Trend zu längeren Überlebenszeiten für jüngere Patienten, der aber nicht signifikant war.

In der Gruppe 4 war eine Berechnung des Einflusses der Altersstufen auf die Prognose bei der geringen Fallzahl von 7 Patienten nicht sinnvoll.

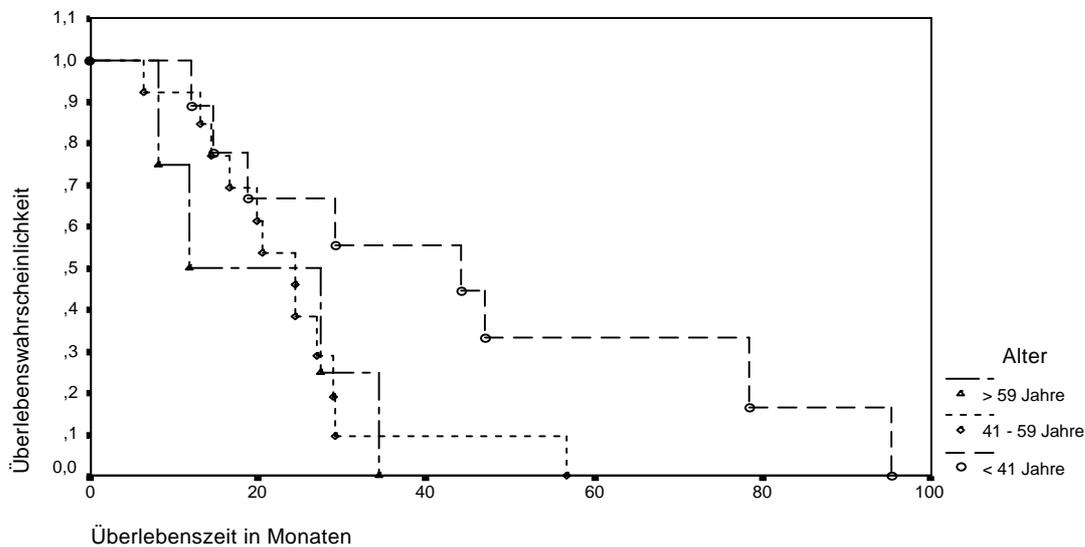


Abbildung 3.14: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose, Gruppe 2

	jünger 41 Jahre	41 bis 59 Jahre	älter 59 Jahre	signifikant
Gesamtgruppe	44,2	17,9	9,4	ja
Gruppe 1	16,9	13,8	8,1	ja
Gruppe 2	44,2	24,3	11,9	nein
Gruppe 3	95	43,2	-	nein
Gruppe 4	10,2	15,4	11,7	nein
Gruppe 1 + 2	23	16,7	8,6	ja

Tabelle 3. 5: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung

Da eine deutliche Abhängigkeit der Altersverteilung von der histologischen Diagnose zu erkennen war, wurde der Prognosefaktor „Alter“ mittels der Cox-Regression auf Unabhängigkeit überprüft (siehe 3.5.12.) und erwies sich dabei als unabhängig signifikanter Prognosefaktor.

Untersuchte man innerhalb einer Altersstufe, ob die Histologie einen Einfluß auf die Überlebenszeit hatte, so ergab sich bei den höchstens 40 Jahre alten Patienten ( $p < 0,0001$ ) und bei den 41 bis 59jährigen Patienten ( $p = 0,004$ ) ein hochsignifikanter

Einfluß der Gruppe (bzw. der Histologie) auf das Überleben innerhalb der jeweiligen Altersstufe. Bei den älter als 59jährigen Patienten zeigte die Histologie in dieser Altersstufe keine signifikant unterschiedliche Überlebenszeit, das mediane Überleben lag zwischen 8,1 und 11,9 Monaten bei Glioblastomen, anaplastischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen. In der Gruppe 3 gab es keinen Patienten mit einem Lebensalter von mehr als 59 Jahren. Es ist zu erkennen, daß die histologische Diagnose ab einem Alter von 60 Jahren einen dem Alter untergeordneten prognostischen Einfluß hat.

### 3.5.3. Allgemeinzustand

Bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen ist der Allgemeinzustand ein wichtiger Prognosefaktor, so auch bei den Gliomen. Zur Berechnung wurde der Allgemeinzustand in 2 Ausprägungen eingeteilt, einmal Patienten in gutem Allgemeinzustand, das heißt ein Karnofsky-Index von mindestens 70, gegenüber Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, das heißt ein Karnofsky-Index von unter 70. In einem 2. Berechnungsschritt wurden die Patienten mit einem guten Allgemeinzustand zusätzlich in gut (Karnofsky-Index 70 oder 80) und sehr gut (Karnofsky-Index 90 oder 100) unterschieden.

Es wurde der Allgemeinzustand vor und nach Radiatio als Prognosefaktor untersucht. Des weiteren wurde die prognostische Wirksamkeit einer Veränderung des Allgemeinzustandes im Vergleich vor und nach Radiatio auf die Überlebenszeit berechnet.

#### 3.5.3.1. Karnofsky-Index vor Radiatio

Insgesamt zeigten 22 Patienten vor Radiatio einen schlechten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index kleiner 70. Diese Patienten lebten hochsignifikant kürzer ( $p = 0,006$ ) als Patienten in einem guten Allgemeinzustand. Auch bei der zusätzlichen Unterscheidung zwischen gut und sehr gut zeigte sich ein signifikanter Effekt ( $p = 0,01$ ).

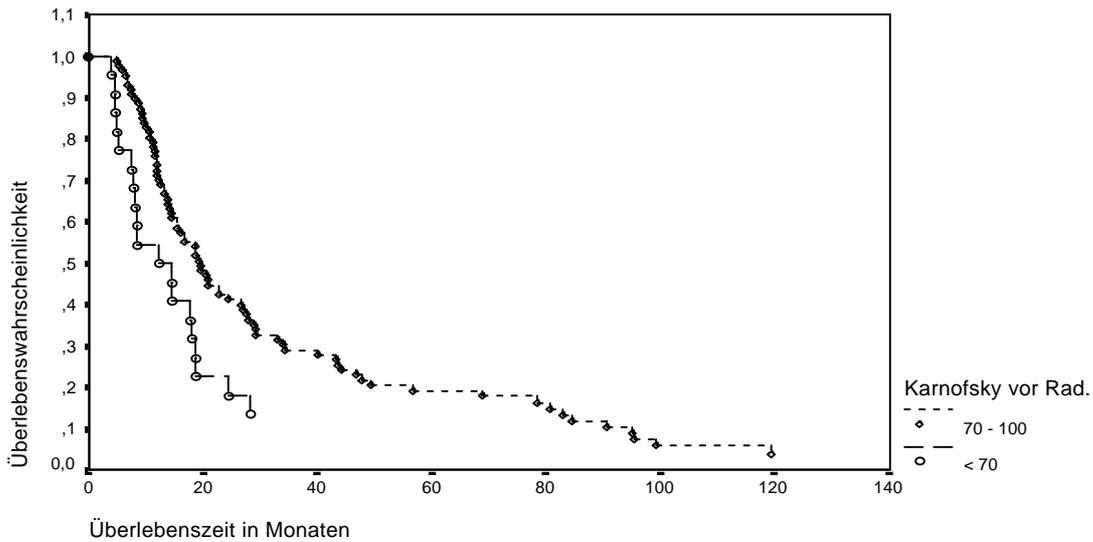


Abbildung 3.15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand vor Radiatio (Rad.), Gesamtgruppe

Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen ergab sich für die Gruppe 1 und die Gruppe 1+2 ebenso eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem guten Allgemeinzustand ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,01$ ).

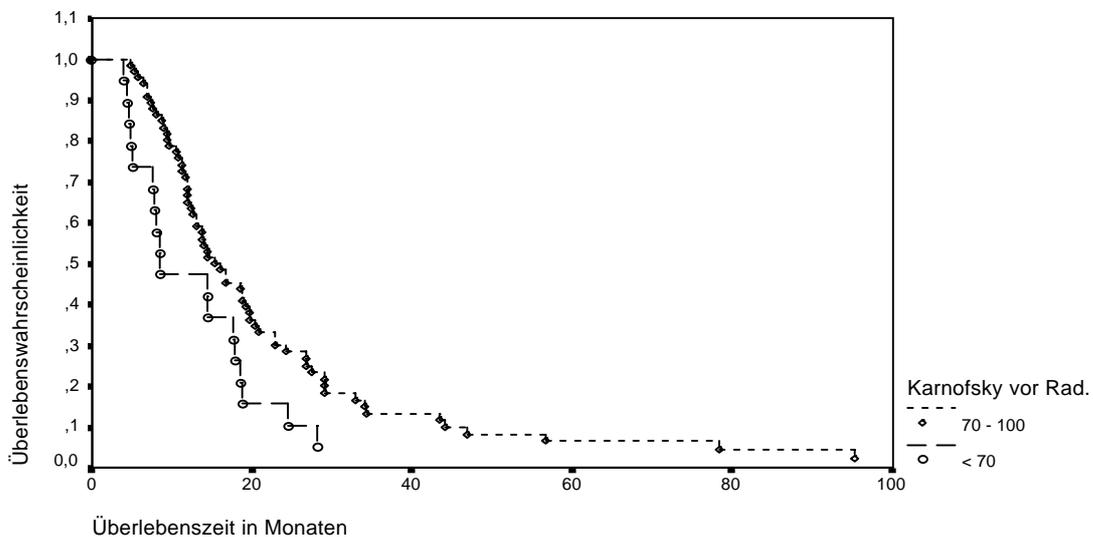


Abbildung 3.16: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand vor Radiatio (Rad.), Gruppe 1+2

In der Gruppe 2 zeigte sich ein deutlicher Trend (medianes Überleben 18,8 Monate bei einem Karnofsky-Index kleiner 70 und 27,5 Monate bei einem Karnofsky-Index von mindestens 70), der allerdings nicht signifikant war ( $p = 0,13$ ). In der Gruppe 3

hatte kein Patient einen Karnofsky-Index kleiner 70 und in der Gruppe 4 nur 1 Patient, so daß eine Berechnung nicht erfolgen konnte.

### 3.5.3.2. Karnofsky-Index nach Radiatio

18 Patienten zeigten nach Radiatio einen schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index kleiner 70); diese Patienten hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit als Patienten in einem guten Allgemeinzustand ( $p = 0,01$ ).

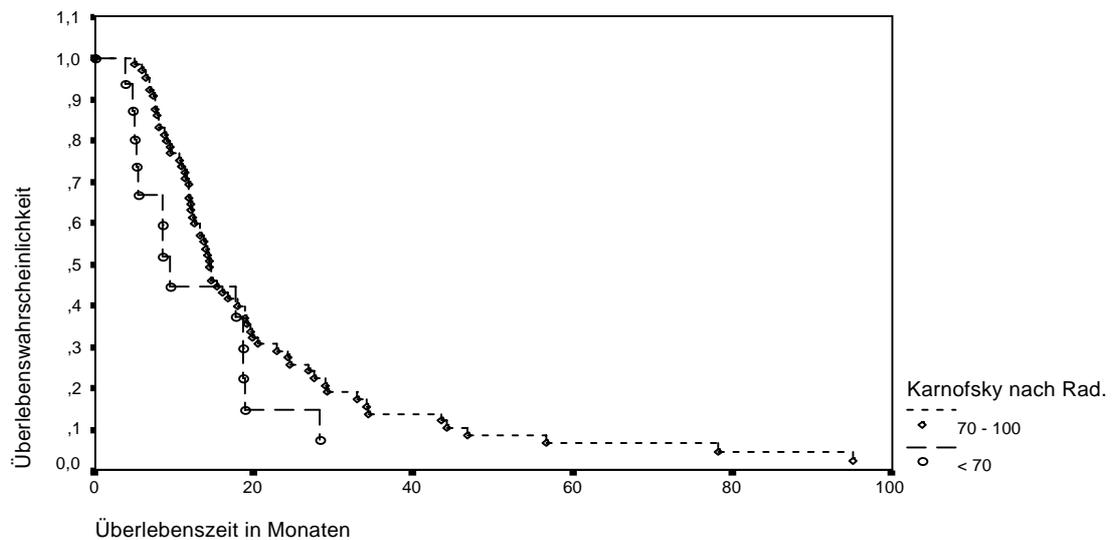


Abbildung 3.17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand nach Radiatio (Rad.), Gruppe 1 + 2

Der gleiche signifikante Effekt zeigte sich in der Gruppe 1+2 ( $p = 0,02$ ). In den Untergruppen ergaben sich nur Trends.

### 3.5.3.3. Veränderung des Karnofsky-Index im Vergleich vor und nach Radiatio

Berechnet wurde die Differenz der Karnofsky-Scores vor und nach Radiatio. Hierbei ergab sich für 16 Patienten eine Verschlechterung des Karnofsky-Index nach der Radiatio um 1 bis 5 Indexstufen, wobei 4 Patienten sich nur um 1 Stufe verschlechterten.

Eine Verbesserung um 1 bis 2 Indexstufen trat in 34 Fällen auf, bei den übrigen 61 Patienten änderte sich der Allgemeinzustand nicht, bei 2 Patienten fehlte jeweils eine Angabe.

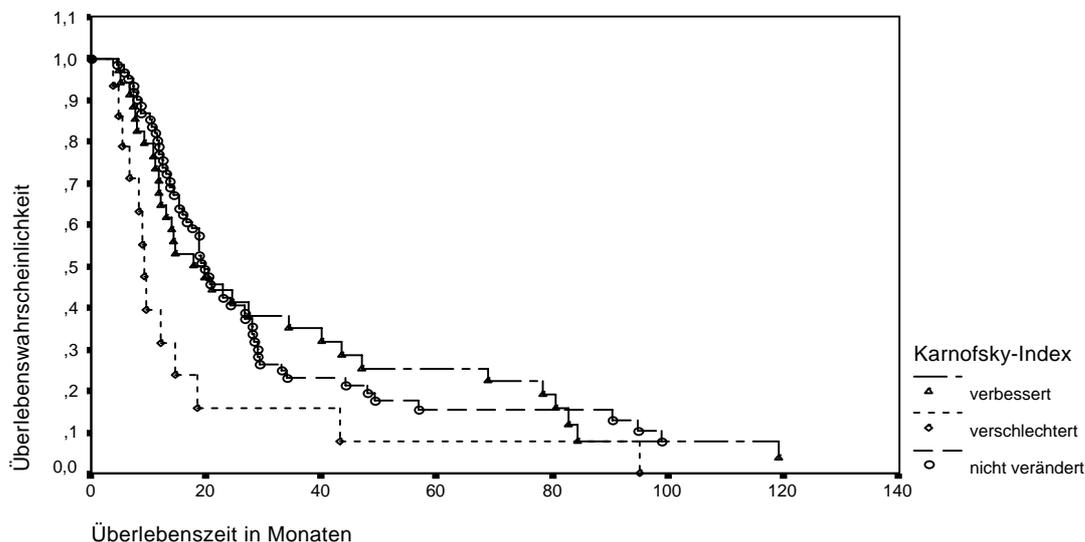


Abbildung 3.18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Unterschied des Allgemeinzustandes vor gegenüber nach Radiatio, Gesamtgruppe

Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes nach der Radiatio im Vergleich zu dem vor der Bestrahlung erwies sich als hochsignifikanter negativer Prognosefaktor ( $p < 0,0001$ ) in der Gesamtgruppe. Bei den Untergruppen ergab sich nur in der Gruppe 1 eine Signifikanz ( $p = 0,0005$ ).

	keine Änderung	Verschlechterung	Verbesserung	signifikant
Gesamtgruppe	19,7	9	17,9	ja
Gruppe 1	16	8,5	10,8	ja
Gruppe 2	26,9	14,6	24,5	nein
Gruppe 3	95	43,2	82,8	nein
Gruppe 4	15,4	-	12,2	nein

Tabelle 3.6: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Veränderung des Karnofsky-Index im Vergleich vor und nach Radiatio

Bei den anderen Gruppen ließen sich aufgrund der geringen Fallzahl lediglich Trends feststellen, wobei in der Gruppe 2 nur 3 Patienten, in der Gruppe 3 nur 1 Patient und in der Gruppe 4 kein Patient eine Verschlechterung seines Allgemeinzustandes nach Radiatio im Vergleich zu vor der Bestrahlung zeigte.

#### 3.5.4. Geschlecht

Das Geschlecht stellte keinen Prognosefaktor dar. Nur in der Gruppe 3 ergab sich ein deutlicher Unterschied, der sich aber in der Cox-Regression als abhängig von anderen Faktoren erwies.

#### 3.5.5. Tumorlokalisationen und Tumolvolumen

##### 3.5.5.1. Seitenlokalisation

Die Seitenlokalisation zeigte keinen Einfluß auf die Prognose. Die Überlebenszeit war unabhängig von der Infiltration der dominanten oder nicht dominanten Hemisphäre.

##### 3.5.5.2. Infiltration der verschiedenen Hirnlappen

Einen signifikanten, negativen Einfluß auf die Prognose hatte nur die Infiltration des Temporallappens in der Gruppe 1 ( $p = 0,01$ ). Bei allen anderen Lokalisationen ergaben sich nur Trends. In unserem Patientengut zeigte sich für die parietale Tumorlokalisation in der Kaplan-Meier-Schätzung ein Trend zu besseren Überlebenszeiten in den Gruppen 1, 2 und 4, während es in der Gruppe 3 einen Trend zu einer schlechteren Prognose gab. Dieser Trend der Gruppe 3 erwies sich als korrekt. In der Cox-Regression zeigte sich die parietale Tumorlokalisation als hochsignifikanter, unabhängiger, negativer Prognosefaktor für alle Gruppen. In keiner weiteren Gruppe fand sich in der Kaplan-Meier-Schätzung eine Signifikanz. Für die Lokalisation im Frontallappen zeigte sich jedoch ebenso ein nicht signifikanter, positiver Trend. Die Häufigkeit der Beteiligung des Occipitallappens war eher gering ( in 20 von 113 Fällen, wobei in den Gruppen 3 und 4 nur jeweils 1 Patient eine occipitale Beteiligung hatte); für die Prognose ergab sich ein negativer Trend.

	Beteiligung des Temporallappens		signifikant
	nein	ja	
Gesamtgruppe	19,2	14,4	nein
Gruppe 1	14,6	9,5	ja
Gruppe 2	24,3	29	nein
Gruppe 3	99,1	68,9	nein
Gruppe 4	12,2	15,4	nein
	Beteiligung des Parietallappens		signifikant
	nein	ja	
Gesamtgruppe	18,8	17,9	nein
Gruppe 1	11,4	14,5	nein
Gruppe 2	20,5	24,5	nein
Gruppe 3	84,5	82,8	nein
Gruppe 4	11,7	15,4	nein
	Beteiligung des Frontallappens		signifikant
	nein	ja	
Gesamtgruppe	16,7	20,8	nein
Gruppe 1	11,9	14,5	nein
Gruppe 2	24,3	29	nein
Gruppe 3	84,5	80,7	nein
Gruppe 4	15,4	12,2	nein
	Beteiligung des Occipitallappens		signifikant
	nein	ja	
Gesamtgruppe	18,8	15,4	nein
Gruppe 1	12,6	10,7	nein
Gruppe 2	26,9	16,7	nein
Gruppe 3	84,5	49,4	nein
Gruppe 4	12,2	90,5	nein

Tabelle 3.7: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Beteiligung der unterschiedlichen Hirnlobi

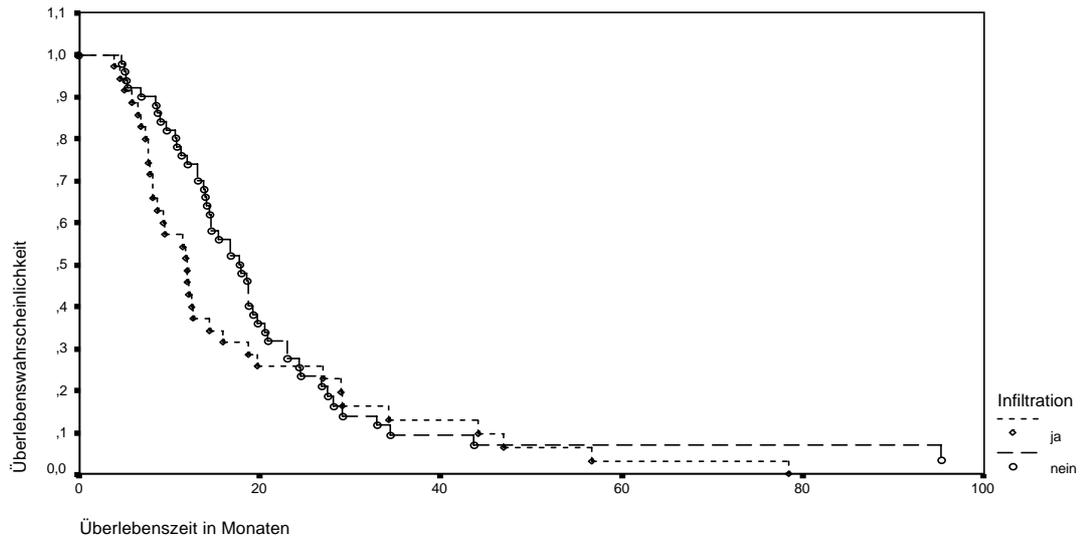


Abbildung 3.19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Tumordinfiltration des Temporallappens Gruppe 1 + 2

Die Beschränkung des Glioms auf einen Hirnlappen erwies sich nicht als signifikanter Überlebenszeitvorteil gegenüber Tumoren, die mehr als einen Lobus infiltrieren (mediane Überlebenszeit in der Gesamtgruppe 20,8 versus 16 Monate).

### 3.5.5.3. Infiltration des Thalamus, der Stammganglien und des Stammhirns

Insgesamt 6 Patienten hatten eine Tumorkonlokalisierung in anderen Hirnbereichen als den Hemisphären. Bei einem Patienten war der 4. Ventrikel, bei 4 Patienten der Thalamus bzw. die Stammganglien und bei einem Patienten das Stammhirn betroffen.

Diese Patienten mit einer Tumorkonlokalisierung im Bereich des 4. Ventrikels, des Thalamus, der Stammganglien oder des Stammhirns überlebten signifikant länger als Patienten mit Gliomen der Hemisphären ( $p = 0,02$ ). Der Patient mit einem Glioblastom überlebte 16,7 Monate, von den 2 Patienten aus der Gruppe 2 ist einer nach 18,8 Monaten verstorben, der andere lebte bisher 76,8 Monate seit Diagnosestellung. Von den 3 Patienten der Gruppe 3 mit tiefer Tumorkonlokalisierung lebten noch 2 (53,4 und 151,4 Monate seit Diagnosestellung). Ein Patient verstarb nach 68,9 Monaten.

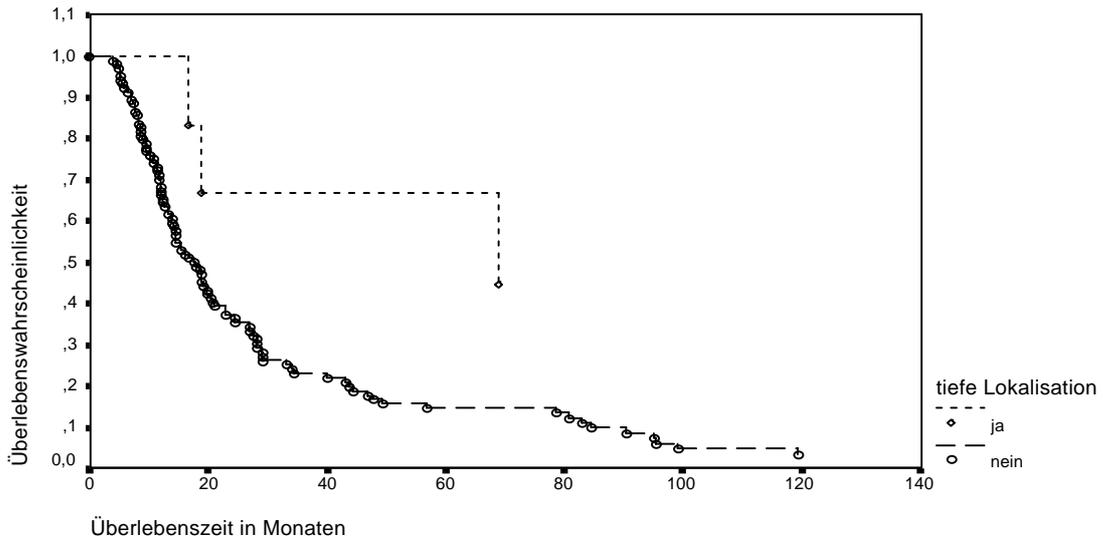


Abbildung 3.20: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von tiefer Tumorlokalisation, Gesamtgruppe

### 3.5.5.4. Parasagittale Tumorlokalisation

Eine parasagittale Tumorlokalisation trat bei 11 Patienten auf. Davon waren 6 Patienten an einem Glioblastom, 3 an einem anaplastischen Astrozytom und 2 an einem Gliom Grad II erkrankt.

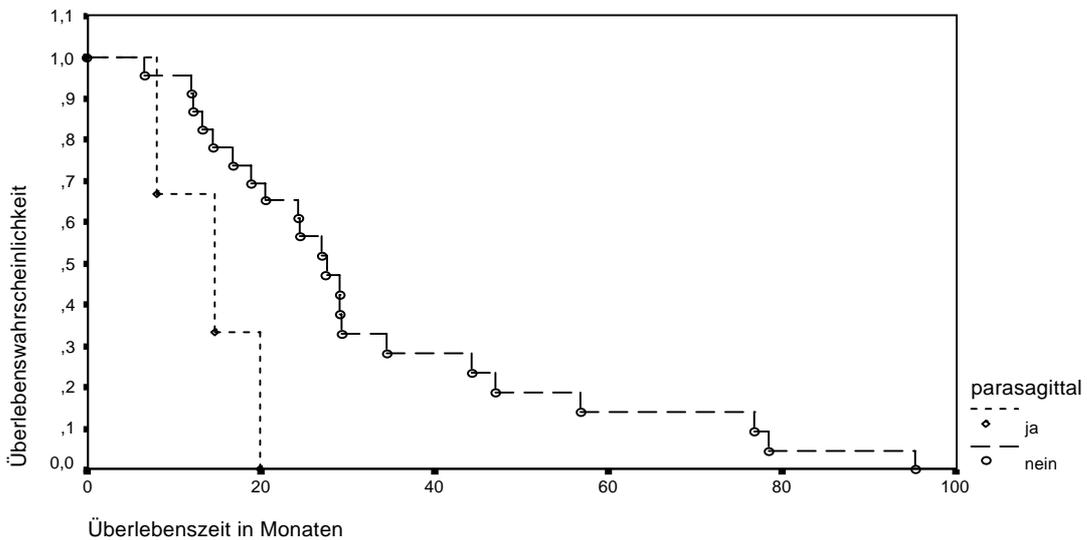


Abbildung 3.21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von einer parasagittalen Tumorlokalisation, Gruppe 2

In der Gesamtgruppe, der Gruppe 1 und der Gruppe 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit. In der Gruppe 2 überlebten die Patienten mit einer parasagittalen Tumorlokalisation signifikant ( $p = 0,02$ ) kürzer als Patienten, deren Tumore nicht nahe der Mittellinie lagen ( 27,5 Monate versus 14,6 Monate).

#### 3.5.5.5. Multizentrische Tumore

Bei 7 Patienten wurde ein multizentrisches Gliom diagnostiziert; davon waren 5 an einem Glioblastoma multiforme und je einer an einem anaplastischen Astrozytom und einem Gliom Grad II erkrankt. Das mediane Überleben dieser 7 Patienten lag bei 14,6 Monaten im Vergleich zu 18,8 Monaten bei einem Solitärtumor. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch in der Gruppe der Glioblastome war kein signifikanter Überlebenszeitunterschied zwischen unifokalen und multizentrischen Tumoren nachweisbar.

#### 3.5.5.6. Praeoperatives Tumolvolumen

Für das praeoperative Tumolvolumen als Maß für die Tumorgöße konnte weder in der Gesamtgruppe noch in den Untergruppen ein Einfluß auf die Länge des Überlebens gezeigt werden.

#### 3.5.6. Anamnesedauer

Als Anamnesedauer wurde das Zeitintervall vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose bzw. bis zum Beginn der Behandlung festgelegt.

	<6 Monate	≥ 6 Monate	signifikant
Gesamtgruppe	15,4	28,1	ja
Gruppe 1	11,8	18,8	ja
Gruppe 2	24,3	29	nein
Gruppe 3	84,5	82,8	nein
Gruppe 4	15,4	11,7	nein

Tabelle 3.8: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Anamnesedauer

Es zeigte sich ein hochsignifikanter ( $p = 0,009$ ) Überlebenszeitvorteil in der Gesamtgruppe für Patienten, deren Initialsymptome so milde waren, daß eine Diagnose erst nach mindestens 6 Monaten vom Beginn der Symptomatik an gestellt und eine Behandlung eingeleitet wurde. Auch in der Gruppe 1 war dieser Unterschied signifikant ( $p = 0,02$ ).

### 3.5.7. Symptomatik

Einige Studien haben gezeigt, daß klinische Symptome wie z.B. Anfälle oder das hirnorganische Psychosyndrom relevante Prognosefaktoren darstellen. Deshalb wurden die dokumentierten Initialsymptome bzw. die Symptome bei Diagnosestellung auf ihre prognostische Wirksamkeit überprüft.

#### 3.5.7.1. Cephalgie

56 Patienten zeigten als Initialsymptom eine Cephalgie. Diese Patienten überlebten signifikant kürzer als Patienten, die keine Kopfschmerzen als Initialsymptom hatten ( $p = 0,05$ ). In den einzelnen Untergruppen ergaben sich nicht signifikante Trends.

	keine Cephalgie	Cephalgie	signifikant
Gesamtgruppe	20,5	14,6	ja
Gruppe 1	13,8	12	nein
Gruppe 2	24,3	29	nein
Gruppe 3	95	80,7	nein
Gruppe 4	21	11,7	nein
Gruppe 1 + 2	17,9	14,1	nein

Tabelle 3.9: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Auftreten einer Cephalgie

#### 3.5.7.2. Krampfanfälle

Die Präsentation von Krampfanfällen als Initialsymptom war ein positiver Prognosefaktor. Patienten, bei denen Anfälle auftraten, überlebten signifikant länger als Patienten ohne Anfälle (Gesamtgruppe, Gruppe 1 und Gruppe 1 + 2).

In den Gruppen 2, 3 und 4 waren die Unterschiede nicht signifikant, wahrscheinlich auf Grund der geringen Fallzahl.

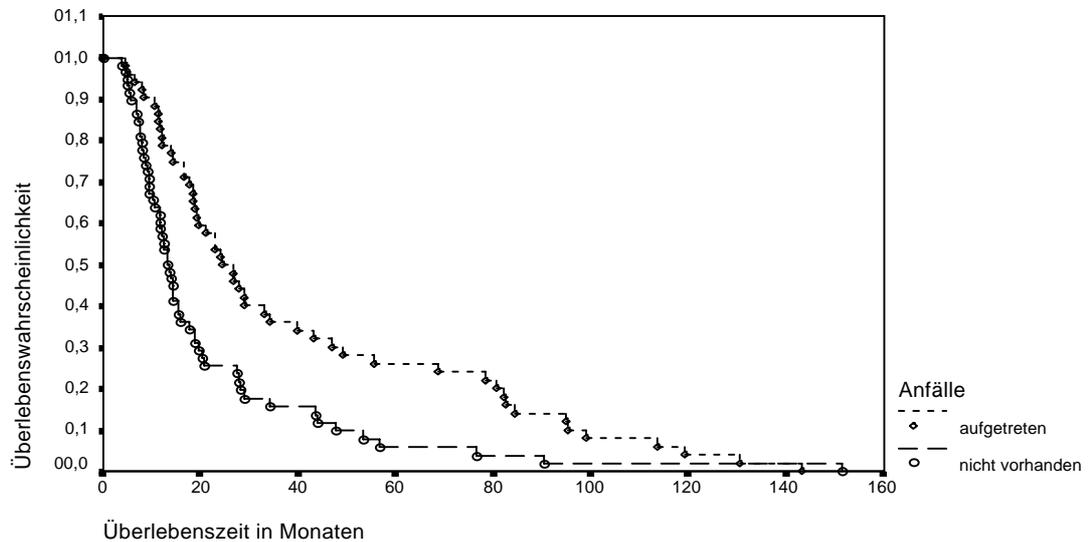


Abbildung 3.22: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Präsentation von Anfällen, Gesamtgruppe

	Krampfanfälle		signifikant
	nicht aufgetreten	aufgetreten	
Gesamtgruppe	22,6	24,5	ja (p = 0,0003)
Gruppe 1	10,8	17,7	ja (p = 0,02)
Gruppe 2	27,5	24,5	nein
Gruppe 3	47,9	84,5	nein
Gruppe 4	11,7	21	nein
Gruppe 1 + 2	13,2	18,8	ja (p = 0,02)

Tabelle 3.10: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Symptom Anfälle

### 3.5.7.3. Hirnorganisches Psychosyndrom

Das Auftreten eines hirnorganischen Psychosyndroms erwies sich in der Gesamtgruppe als signifikanter, negativer Prognosefaktor (p = 0,02). Patienten ohne Psychosyndrom überlebten im Median 19,2 Monate, während Patienten, die bei Diagnosestellung ein Psychosyndrom zeigten, im Median 14,4 Monate überlebten.

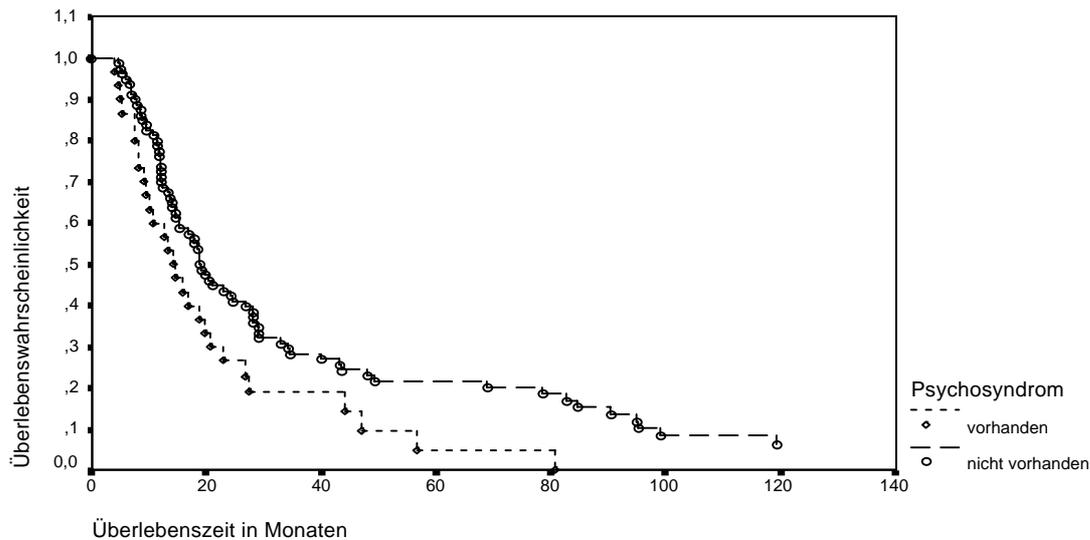


Abbildung 3.23: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Präsentation eines hirnrorganischen Psychosyndroms, Gesamtgruppe

In der Gruppe der Glioblastome ergab sich ein deutlicher, aber nicht signifikanter Trend (mediane Überlebenszeit 13,8 versus 9,4 Monate).

Bei den anaplastischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und den Gliomen Grad II zeigten sich in Abhängigkeit von der Präsentation eines hirnrorganischen Psychosyndroms keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit.

### 3.5.7.4. Aphasie

Bei 25 Patienten wurde im Rahmen der Diagnosestellung eine Aphasie festgestellt. Diese Patienten lebten bei Betrachtung der Gesamtgruppe signifikant kürzer als Patienten, die keine Aphasie zeigten ( $p = 0,03$ ).

	keine Aphasie	Aphasie	signifikant
Gesamtgruppe	19,2	13,2	ja
Gruppe 1	13,2	11,9	nein
Gruppe 2	24,5	13,2	nein
Gruppe 3	84,5	-	nein
Gruppe 4	11,7	21	nein
Gruppe 1 + 2	16,7	12,1	nein

Tabelle 3.11: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Auftreten einer Aphasie

In den Einzelgruppen war dieser Unterschied nicht signifikant, es zeigte sich aber ein deutlicher Trend (wie in der Gesamtgruppe) zu kürzeren Überlebenszeiten beim Auftreten einer Aphasie (siehe Tabelle 3.11). In der Gruppe 3 wies kein Patient eine Aphasie als Erstsymptom auf.

### 3.5.7.5. Gewichtsverlust

Als hochsignifikanter negativer Prognosefaktor erwies sich ein Gewichtsverlust im Rahmen der Initialsymptome. Das Auftreten eines Gewichtsverlustes wurde nur bei 4 Patienten in der Gruppe der Glioblastome beobachtet.

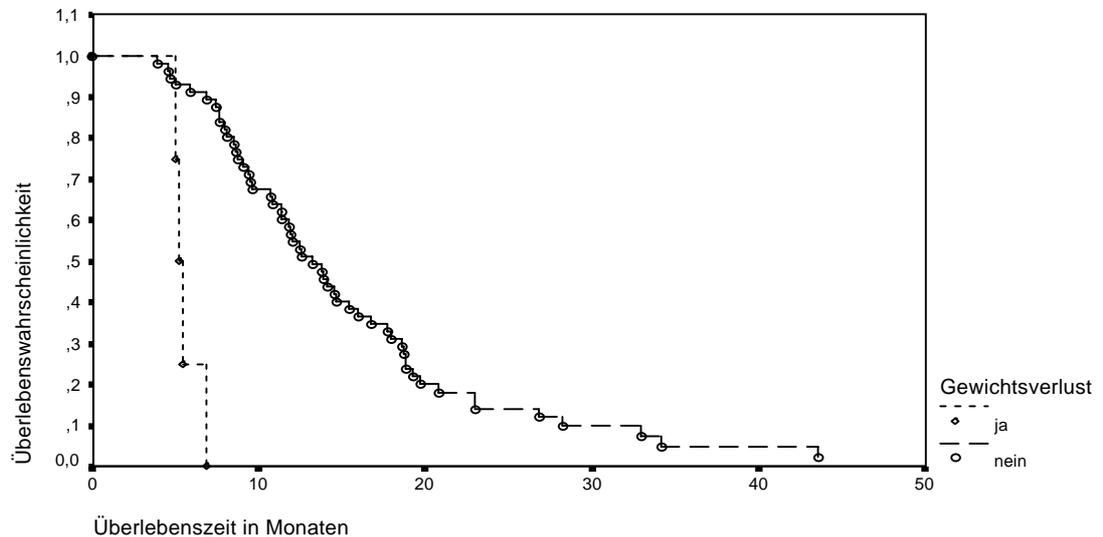


Abbildung 3.24: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Präsentation eines Gewichtsverlustes als Initialsymptom, Gruppe 1

	kein Gewichtsverlust	Gewichtsverlust	Signifikant
Gesamtgruppe	18,8	5,2	$p < 0,0001$
Gruppe 1	13,2	5,2	$p < 0,0001$
Gruppe 1 + 2	15,4	5,2	$p < 0,0001$

Tabelle 3.12: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Initialsymptom Gewichtsverlust

### 3.5.7.6. Hirndrucksymptomatik, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Ataxie und Leistungsknick

Das Auftreten von Hirndrucksymptomatik, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Ataxie und Leistungsknick als Initialsymptome zeigte keinen Einfluß auf die Prognose.

### 3.5.8. Operatives Resektionsausmaß

Es ließ sich in keiner Gruppe für eine makroskopische Totalresektion einen signifikanten Überlebenszeitvorteil gegenüber einer Subtotalresektion aufzeigen. Im Vergleich der Mediane fand sich jedoch ausgenommen der Gruppe 4 ein geringer Vorteil für die Totalresektion (siehe Tabelle 3.13).

	Subtotalresektion	Totalresektion	signifikant
Gesamtgruppe	16,7	18,8	nein
Gruppe 1	11,4	13,9	nein
Gruppe 2	18,8	24,5	nein
Gruppe 3	84,5	95	nein
Gruppe 4	15,4	12,2	nein

Tab. 3.13: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom operativen Resektionsausmaß

### 3.5.9. Radiatio

#### 3.5.9.1. Gesamtdosis

In der Analyse der Überlebenszeit fanden sich signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der eingestrahlten Gesamtdosis. So ergab sich für die Patienten, die eine Gesamtdosis von weniger als 50 Gray Herddosis (Gy HD) erhalten haben, erwartungsgemäß eine hochsignifikant niedrigere mediane Überlebenszeit (Median 4,7 Monate,  $p < 0,00001$ ). Alle diese Patienten mit einer Gesamtdosis weniger als 50 Gy HD waren an einem Glioblastom erkrankt und bei 5 dieser Patienten wurde ein Tumorprogress unter Radiatio diagnostiziert. Bei den verbleibenden 2 Patienten fehlte eine solche Angabe.

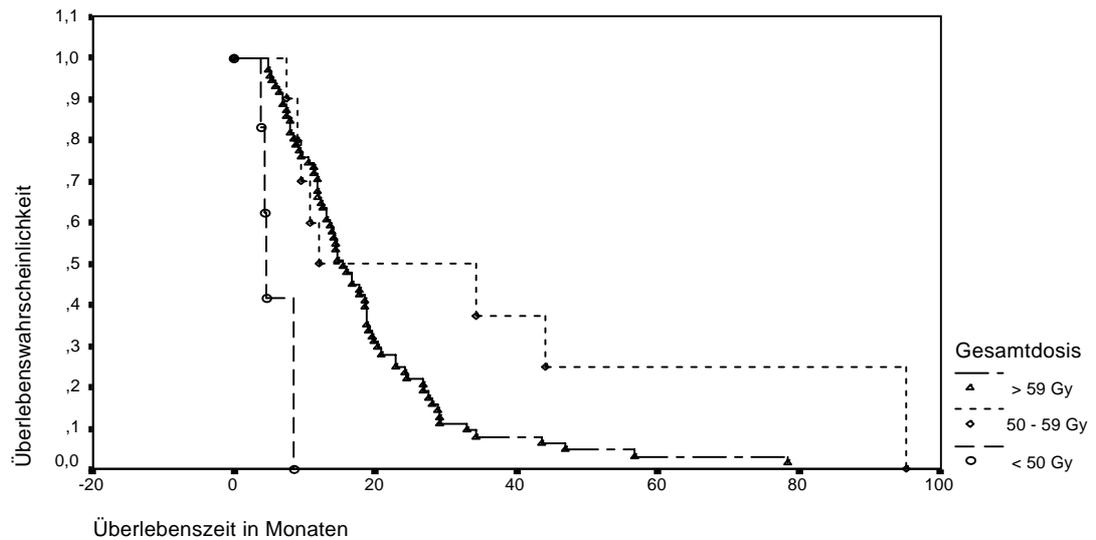


Abb. 3.25: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtdosis, Gruppe 1+2

In den Gruppen 1 und 1+2 ergab sich bei einer Gesamtdosis von 60 Gy HD und mehr eine hochsignifikant ( $p < 0,00001$ ) bessere Überlebenszeit als bei einer Gesamtdosis zwischen 50 und 59 Gy HD (mediane Überlebenszeit in der Gruppe 1 13,8 Monate versus 9,6 Monate).

	< 50 Gy HD	50 bis 59 Gy HD	> 59 Gy HD	signifikant
Gruppe 1	4,7	9,6	13,8	ja
Gruppe 2	-	44,2	24,3	ja
Gruppe 3	-	80,7	99,1	nein
Gruppe 4	-	21	12,2	nein
Gruppe 1+2	4,7	12,1	15,4	ja

Tab. 3.14: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

In der Gruppe 2 hingegen überlebten die Patienten mit einer Gesamtdosis von 50 bis 59 Gy HD (Median 44,2 Monate) signifikant ( $p = 0,04$ ) länger als die mit einer Gesamtdosis von 60 Gy HD oder mehr bestrahlten Patienten (Median 24,3 Monate). Allerdings handelte es sich bei den Patienten, die mit einer niedrigeren Gesamtdosis als 60 Gy HD behandelt wurden, überwiegend um jüngere Patienten. 80 % der Patienten mit einer niedrigeren Gesamtdosis waren jünger als 40 Jahre. Allerdings hat

der Anteil an jüngeren Patienten unter den mit mindestens 60 Gy HD behandelten nur 19 % betragen. Diese Altersinhomogenität könnte das längere Überleben der mit einer niedrigeren Gesamtdosis behandelten Patienten erklären.

Für die Gruppen 3 und 4 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was durch die geringe Fallzahl bedingt sein dürfte. Allerdings zeigte sich auch in der Gruppe der Gliome Grad II (Gruppe 3) eine Tendenz zu einem besseren Überleben bei einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy HD.

### 3.5.9.2. Zielvolumen

Vergleicht man die Überlebenszeit von Patienten, die mit einer Ganzhirnbestrahlung oder der Bestrahlung einer Hemisphäre (Großvolumen) behandelt wurden, mit der Überlebenszeit von lokal bestrahlten Patienten (d.h. Behandlung des Tumorbettes mit einem Sicherheitsaum), so ergab sich für die im Großvolumen behandelten Patienten eine signifikant kürzere Überlebenszeit ( $p = 0,03$ ).

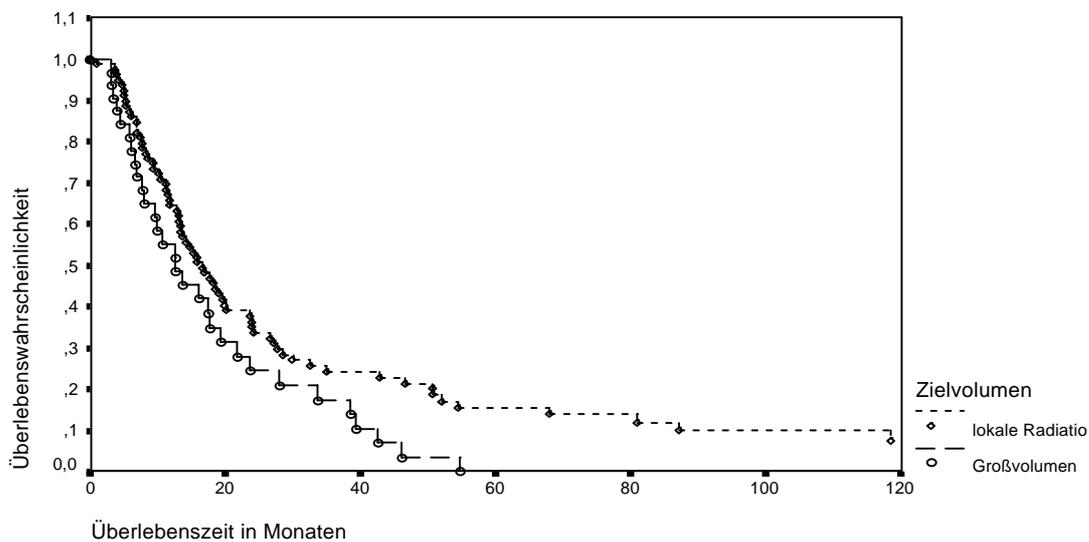


Abb. 3.26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Größe des Zielvolumens, Gesamtgruppe

Dieser negative Effekt zeigte sich in der Gruppe der Gliome Grad II besonders deutlich. Hier ergab sich eine mediane Überlebenszeit bei Patienten, die eine Hemisphärenbestrahlung erhalten hatten, von 39,3 Monaten gegenüber 81 Monaten

bei nur lokaler Bestrahlung ( $p = 0,02$ ). In der Gruppe 4 wurde nur ein Patient im Großvolumen behandelt.

	Großvolumen	Tumorbett	Signifikant
Gesamtgruppe	12,6	16,5	Ja
Gruppe 1	7,7	11,7	Nein
Gruppe 2	17,3	23,9	Nein
Gruppe 3	39,3	81	Ja
Gruppe 4	23,7	9,4	Nein

Tab. 3.15: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom behandelten Zielvolumen

Ob eine Aufsättigung, das heißt eine Verkleinerung des Zielvolumens nach einer Dosis von 40 bis 50 Gy HD bis zum Erreichen der Gesamtdosis, durchgeführt wurde, hatte keinen Einfluß auf die Überlebenszeit.

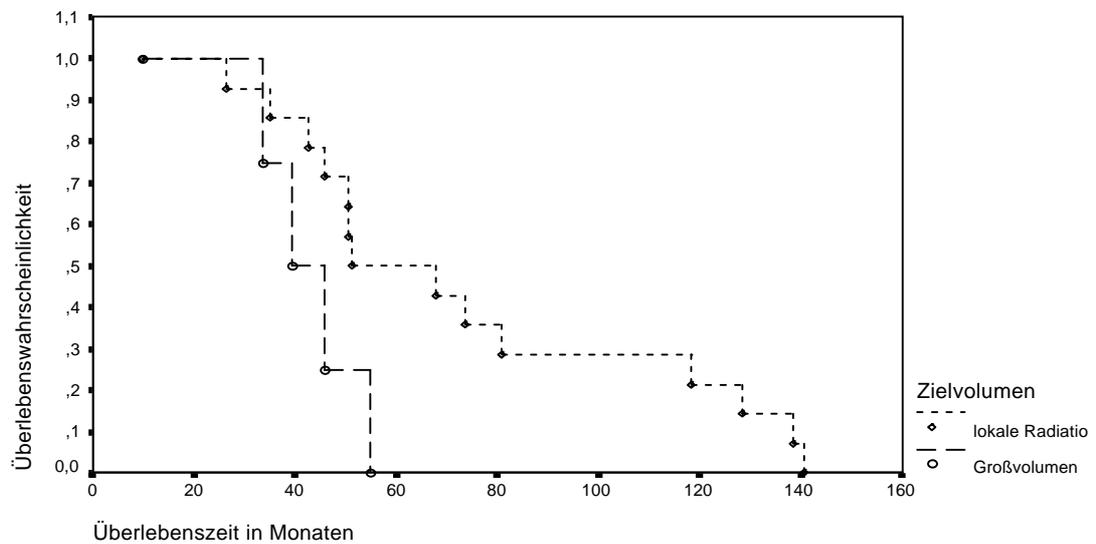


Abb. 3.27: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Größe des Zielvolumens, Gruppe 3

### 3.5.9.3. Tumorverhalten unter Radiatio

Trat unter Radiatio ein Tumorprogress oder ein Rezidiv auf, so war dieses Ereignis erwartungsgemäß prognostisch außerordentlich ungünstig.

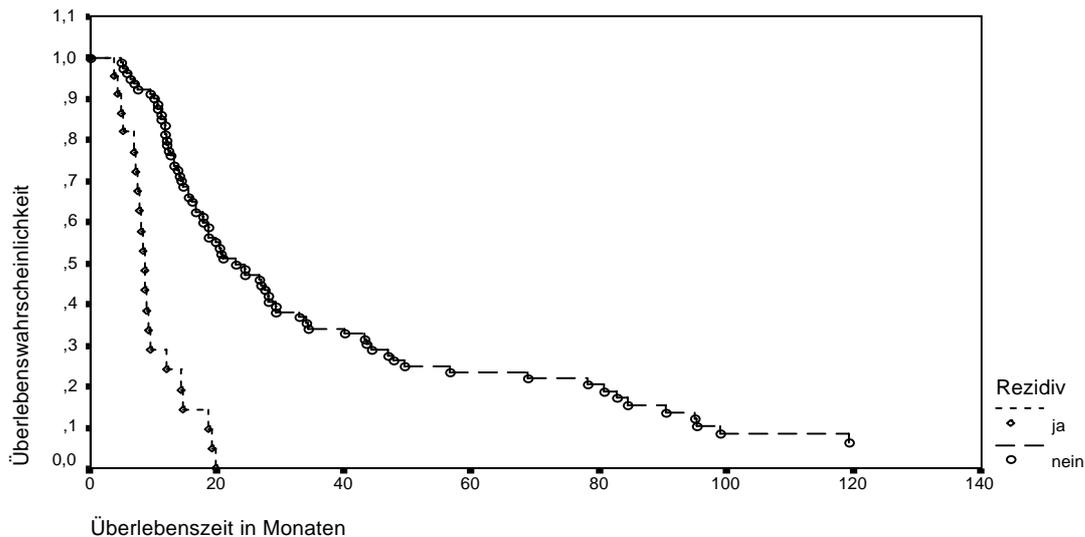


Abb. 3.28: Überlebendswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Auftreten eines Tumorprogresses oder Rezidivs unter Radiatio, Gesamtgruppe

Ein Tumorprogress unter der Radiatio trat in der Gruppe 3 nicht und in der Gruppe 4 nur in 1 Fall auf, so daß sich die Auswertung auf die Gesamtgruppe, die Gruppe 1, die Gruppe 2 und die Gruppe 1 + 2 beschränkte.

Die Überlebenszeit war bei Auftreten eines Tumorprogresses oder Rezidivs während oder unmittelbar nach der Bestrahlung hochsignifikant kürzer ( $p < 0,0001$ ) sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in der Gruppe 1 + 2. Für die Gruppe 1 betrug  $p = 0,0001$  und für die Gruppe 2  $p = 0,02$ .

#### 3.5.9.4. Länge des Zeitintervalls von der letzten Operation bis zum Radiatiobeginn

Ein Vergleich der verschiedenen Zeitintervalle zwischen Operation und Radiatiobeginn ergab in der Kaplan-Meier-Schätzung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit. Hierbei wurde der Schnittpunkt bei 4 Wochen gewählt, da die mediane Länge dieses Zeitintervalls 3,9 Wochen betragen hatte.

Allerdings zeigte die Cox-Regression, daß die Länge dieses Zeitintervalles einen signifikanten und unabhängigen Prognosefaktor darstellt. Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen letzter Operation und dem Beginn der Radiatio größer ist, überlebten länger (siehe Tab. 3.20 und 3.21). Ein Schnittpunkt, ab dem die Prognose günstiger wird, ließ sich nicht aus den Berechnungen definieren.

#### 3.5.9.5. Bestrahlung des Primärtumors oder des Rezidivs

In der Gesamtgruppe gab es einen mit  $p = 0,04$  gerade noch signifikanten Überlebenszeitvorteil für Patienten, die erst nach Operation eines Rezidivs der Radiatio zugeführt wurden. Allerdings wiesen 62,5 % dieser Patienten im Rahmen der ersten Operation ein Gliom Grad II auf. In den Untergruppen waren die Unterschiede der Überlebenszeit nicht signifikant.

In der Gruppe der Gliome Grad II zeigte sich ein deutlicher Trend zu einer schlechteren Prognose bei Bestrahlung eines Rezidivs. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung lag bei Bestrahlung des Primärtumors bei 82,4 Monaten, bei Radiatio des postoperativen Rezidivs bei 68,9 Monaten. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

#### 3.5.9.6. Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation

Bei 8 Patienten trat postoperativ ein Rezidiv auf, welches vor Beginn der Radiatio nicht erneut reseziert wurde. Diese Patienten lebten signifikant kürzer als Patienten, bei denen keine Rezidiventwicklung oder ein Tumorprogress vor Radiatio beobachtet wurde, bzw. die vor Beginn der Radiatio zunächst einer Operation unterzogen wurden ( $p = 0,01$ ). In den Gruppen 1 und 2 ergab sich jeweils ein hochsignifikanter Unterschied ( $p = 0,003$  bzw.  $p = 0,0008$ ).

#### 3.5.10. Behandlung mit Chemotherapie

Da nur 26 Patienten eine Chemotherapie erhalten haben, wurde zur Berechnung nicht in adjuvante Chemotherapie oder Chemotherapie zur Behandlung des Rezidivs unterschieden und auch die verschiedenen Substanzen nicht separat behandelt, sondern es wurden alle Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, in einer Gruppe zusammengefaßt. Weder in der Kaplan-Meier-Schätzung noch in der Cox-Regression ergab sich ein signifikanter Überlebenszeitvorteil für die mit Chemotherapie behandelten Patienten. In der Gruppe 3 (alle Patienten erst beim Rezidiv chemotherapiert) ergab sich ein recht deutlicher Trend zu einer besseren Prognose, der aber bei der geringen Fallzahl (3 Patienten) nicht signifikant war.

	keine Chemotherapie	Chemotherapie	signifikant
Gruppe 1	12	12,6	nein
Gruppe 2	24,5	27,5	nein
Gruppe 3	80,7	107,2	nein
Gruppe 4	12,2	15,4	nein

Tab. 3.16: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von Chemotherapie

In einer Reihe von Studien konnte ein signifikanter Anstieg des Anteils Langzeitüberlebender (Anteil der Patienten, die länger als 18 Monate überleben) bei Behandlung mit Chemotherapie gezeigt werden; deshalb wurde auch dieser Aspekt untersucht. In unserer Gruppe ließ sich jedoch ein gegenteiliger Effekt nachweisen.

	keine Chemotherapie	Chemotherapie
Gesamtgruppe	51,7 %	42,3 %
Gruppe 1	29,8 %	20 %
Gruppe 2	68,4 %	71,4 %

Tab. 3.17: Prozentualer Anteil Langzeitüberlebender in Abhängigkeit von Chemotherapie

### 3.5.11. Rezidivbehandlung

Bei 40 Patienten wurde eine Behandlung des Rezidivs durchgeführt, 8 Patienten erhielten eine Chemotherapie, 30 Patienten wurden 1 bis 4 mal nachoperiert. 2 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Operation und Chemotherapie.

Die Behandlung des Rezidivs führte zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Überlebenszeit in der Gesamtgruppe ( $p = 0,006$ ), in der Gruppe 1 ( $p = 0,01$ ) und in der Gruppe 1 + 2 ( $p = 0,005$ ).

In den Gruppen 2, 3 und 4 war der Unterschied, am ehesten durch die geringe Fallzahl bedingt, nicht signifikant.

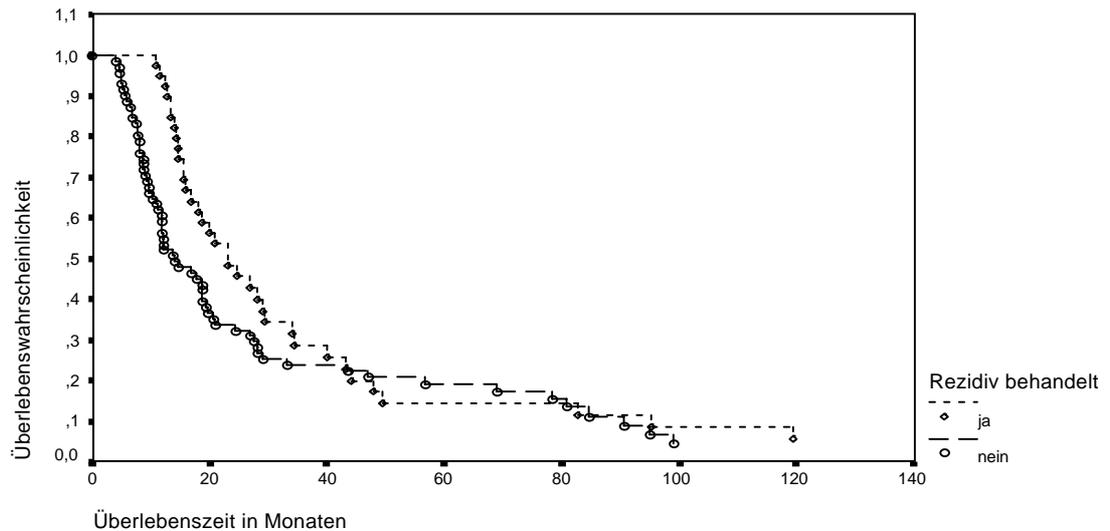


Abb. 3.29: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Rezidivbehandlung, Gesamtgruppe

	Rezidivbehandlung		Fallzahl für ja	Signifikant
	Nein	ja		
Gesamtgruppe	14,1	23	40	ja
Gruppe 1	9,6	15,4	18	ja
Gruppe 2	20,5	29,1	11	nein
Gruppe 3	95	49,4	9	nein
Gruppe 4	12,2	15,4	2	nein
Gruppe 1 + 2	11,9	17,9	29	ja

Tab. 3.18: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Behandlung des Rezidivs

In der Gruppe 3 dokumentierte die Kaplan-Meier-Schätzung im Gegensatz zu den anderen Gruppen einen deutlichen Trend zu einer kürzeren Überlebenszeit für die Patienten, die eine Rezidivbehandlung erhalten hatten, im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Von den 9 nicht behandelten Patienten der Gruppe 3 hatten 4 Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung kein Rezidiv erlitten und lebten noch (mediane Überlebenszeit 93,2 Monate), so daß eine Behandlung nicht erforderlich war. Allerdings lag die mediane Überlebenszeit der Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten und nicht behandelt wurden, bei 82,4 Monaten, also immer noch deutlich besser als in der behandelten Gruppe.

Dieser scheinbare Mangel an Effektivität könnte mit der unterschiedlichen Altersstruktur der rezidivbehandelten und nicht behandelten Patienten erklärt werden. Alle 9 Patienten, die eine Rezidivbehandlung erhalten haben, waren älter als 30 Jahre, 4 waren zwischen 30 und 39 Jahre alt, 2 zwischen 40 und 49 Jahre und 3 waren älter (2 waren 50 Jahre und einer 58 Jahre alt). Im Gegensatz dazu waren die 5 Patienten, die keine Rezidivbehandlung erhielten, alle jünger als 40 Jahre, 2 sogar jünger als 30 Jahre.

### 3.5.11.1. Operation des Rezidivs

Untersuchte man den Einfluß der Rezidivoperation auf die Überlebenszeit, so ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Behandlung des Rezidivs allgemein. Alle Gruppen bis auf die Gruppe 3 profitierten von einer Rezidivoperation. In der Gesamtgruppe lag der Median der Überlebenszeit für die nicht reoperierten Patienten bei 16,7 Monaten und für die reoperierten bei 21 Monaten (nicht signifikant,  $p = 0,06$ ), in der Gruppe 1 bei 9,6 bzw. 15,4 Monaten (signifikant,  $p = 0,01$ ), in der Gruppe 2 bei 20,5 bzw. 26,9 Monaten (nicht signifikant), in der Gruppe 4 bei 12,2 bzw. 15,4 Monaten (nicht signifikant) und in der Gruppe 1 + 2 bei 12,0 bzw. 17,9 Monaten (signifikant,  $p = 0,01$ ).

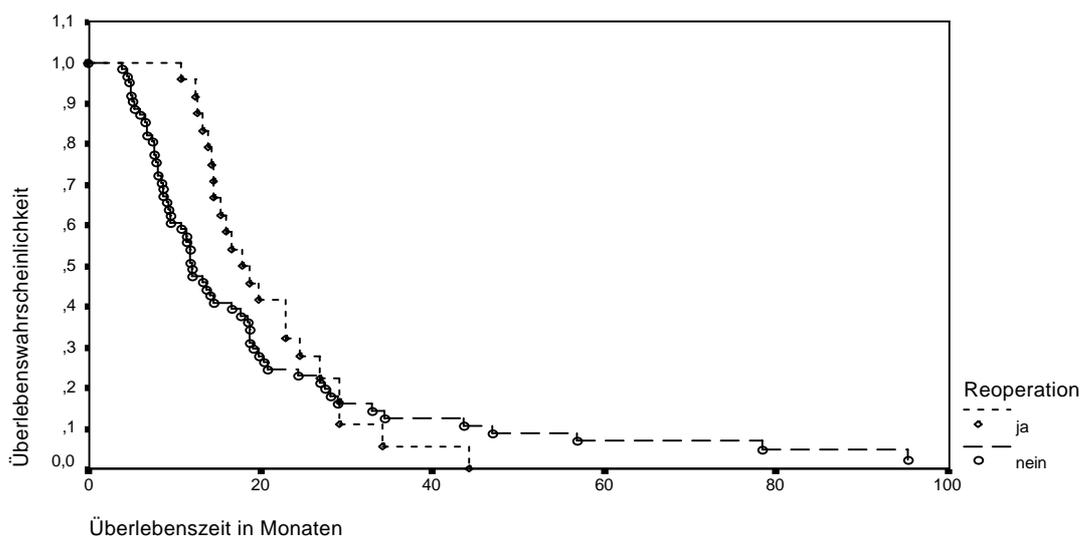


Abb. 3.30: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Reoperation des Rezidivs, Gruppe 1+2

In der Gruppe 3 kehrten sich die Verhältnisse um: Die mediane Überlebenszeit der nicht reoperierten Patienten lag bei 95 Monaten und die der reoperierten Patienten bei 43,2 Monaten. Dieser Unterschied war hochsignifikant ( $p = 0,009$ ). Es gilt das schon unter Rezidivbehandlung festgestellte in Hinblick auf die Altersinhomogenitäten. Zusätzlich sind alle 6 Patienten, die wegen eines Rezidivs reoperiert wurden, an der Tumorkrankheit verstorben. Von den 12 nicht reoperierten Patienten haben 4 Patienten kein Rezidiv erlitten und lebten zum Zeitpunkt der Auswertung. Von den verbleibenden 8 Patienten, die ein Rezidiv erlitten und keine Reoperation erhalten haben, lebten noch 2 Patienten. Auch diese Inhomogenität könnte die längere Überlebenszeit der nicht reoperierten Patienten erklären. In der Cox-Regression wurde das signifikante Ergebnis der Kaplan-Meier-Schätzung nivelliert.

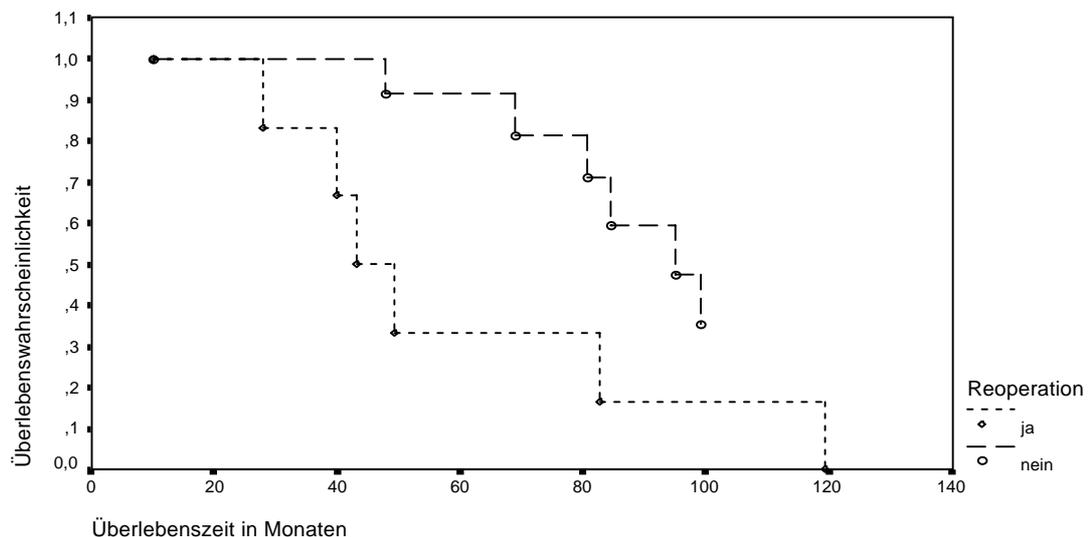


Abb. 3.31: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Reoperation des Rezidivs, Gruppe 3

### 3.5.11.2. Chemotherapie des Rezidivs

Für die Behandlung des Rezidivs mit Chemotherapie zeigte sich in allen Gruppen ein Trend zu einer besseren Überlebenszeit, der aber nicht signifikant war.

Vergleicht man die Patienten der Gruppe 1+2, die im Rahmen der Primärtherapie zytostatisch behandelt wurden (mediane Überlebenszeit 12,6 Monate), mit denen, die eine Chemotherapie erst als Rezidivbehandlung erhalten haben (mediane

Überlebenszeit 15,7 Monate), so ergab sich für den Einsatz der Zytostatika im Rahmen der Rezidivbehandlung ein Trend zu einem längeren Überleben.

	Chemotherapie		Fallzahl für ja	signifikant
	nein	ja		
Gesamtgruppe	18,6	34,4	10	p = 0,06
Gruppe 1	12,4	15,4	4	nein
Gruppe 2	24,5	34,4	3	nein
Gruppe 3	82,8	130,5	3	nein
Gruppe 4	15,4	-	0	nein
Gruppe 1 + 2	14,5	15,4	7	nein

Tab. 3.19: Mediane Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Chemotherapie des Rezidivs

### 3.5.12. Cox-Regression

Mittels der Cox-Regression können , ebenso wie mit der Kaplan-Meier-Schätzung, signifikante Einflußfaktoren herausgefunden werden. Allerdings werden hier die Variablen zusätzlich auf Unabhängigkeit voneinander geprüft, so daß nur unabhängige Einflußfaktoren signifikant sind. Des weiteren kann mittels der Cox-Regression die Problematik inhomogener Gruppen kompensiert werden. Zusätzlich erhält man mittels des Koeffizienten eine Gewichtung des Einflusses der Variablen. Dabei gilt für dichotome Variablen (d.h. Variablen mit einer ja / nein Ausprägung): je größer der Betrag des Koeffizienten ist, um so größer ist auch der Einfluß des Prognosefaktors. Das negative oder positive Vorzeichen des Koeffizienten gibt die Richtung des Einflusses an und ist damit von der Definition der Variablen abhängig. Bei stetigen Variablen, wie z. B. das Alter, kann man aus dem Betrag des Koeffizienten nicht auf die Einflußgröße des Prognosefaktors schließen.

Zur Berechnung wurden die Gesamtgruppe und die Gruppe 1 + 2 herangezogen. Für die anderen Untergruppen wurde keine separate Berechnung durchgeführt, da diese Gruppen nicht die für dieses Verfahren erforderliche Fallzahlgröße lieferten und die Gruppe als erste Variable in die Berechnung einging.

### 3.5.12.1. Unabhängige signifikante Prognosefaktoren

Einen Überblick über die signifikanten und unabhängigen Prognosefaktoren geben die Tabellen 3.20 und 3.21.

Aus der Cox-Regression war zu entnehmen, daß der Faktor „Gruppe“, damit die Histologie, einen hochsignifikanten und von anderen Variablen unabhängigen Einfluß auf die Prognose hatte. Mittels der den einzelnen Gruppen zugeordneten Koeffizienten zeigte sich, daß die Patienten der Gruppe 3 signifikant und unabhängig von anderen Faktoren länger überlebten als die der Gruppe 2 und diese Patienten länger überlebten als die der Gruppe 1.

Faktor	Koeffizient	Signifikanzlevel p
Gruppe		<0,0001
Gruppe 1	0,70	
Gruppe 2	-0,24	
Gruppe 3	-1,37	
Alter	0,04	0,0008
Karnofsky-Index vor Radiatio	-0,70	0,03
Gewichtsverlust	2,84	0,0005
Zielvolumen	-0,79	0,005
Zeitintervall letzte Operation bis Radiatio	-0,19	0,007
Primärtumor oder Rezidiv bestrahlt	-0,56	0,0335
Tumorverhalten auf Radiatio	1,03	0,004
Temporale Tumorlokalisierung	0,86	0,0009
Parietale Tumorlokalisierung	0,46	0,05
Kopfschmerz	0,64	0,004
Rezidiv behandelt	-0,51	0,02

Tab. 3.20: unabhängige signifikante Prognosefaktoren in der Gesamtgruppe

Das Alter bei Diagnosestellung war ebenso wie die Gruppe ein von anderen Faktoren unabhängiger signifikanter Prognosefaktor, wobei jüngere Patienten länger überlebten als ältere.

Der Karnofsky-Index vor Radiatio erreichte mit einem Koeffizienten von 0,7 eine größere Bedeutung als andere Variablen. Patienten mit einem besseren Score wiesen dabei eine längere Überlebenszeit auf.

Interessant ist, daß die Größe des Zielvolumens einen signifikanten und von anderen Prognosefaktoren unabhängigen Einfluß auf das Überleben hatte. Hier gilt: Patienten, die nur im Bereich des Tumorbettes bestrahlt wurden, überlebten länger als Patienten, die im Großvolumen bestrahlt wurden.

Ebenso ist das Tumorverhalten unter der Bestrahlung ein unabhängiger Prognosefaktor. Patienten, deren Gliome unter Radiatio oder am Ende der Radiatio einen Tumorprogress zeigen, lebten signifikant und unabhängig kürzer als Patienten ohne Tumorprogress.

Bei der Frage der Tumorlokalisation zeigte sich, daß Patienten mit einer Beteiligung des Temporal- oder Parietallappens eine schlechtere Prognose als bei anderen Tumorlokalisationen aufwiesen.

Patienten mit dem Initialsymptom Gewichtsverlust hatten eine ausgesprochen schlechte Prognose, was durch den sehr hohen Koeffizienten von 2,8 angezeigt wird. Das Initialsymptom Kopfschmerz war ebenso ein negativer Prognosefaktor.

Als signifikant und unabhängig von anderen Faktoren zeigte sich auch die Behandlung des Rezidivs. Patienten, die eine oder mehrere Operationen oder eine Chemotherapie als Behandlung ihres Rezidivs erhalten haben, lebten länger als Patienten, die nur symptomatisch mit Corticosteroiden und Antikonvulsiva behandelt wurden. Hierdurch wurde das Ergebnis der Kaplan-Meier-Schätzung für die Gruppe 3 korrigiert.

Die Ergebnisse der Cox-Regression in der Gruppe 1+2 ähnelten denen der Gesamtgruppe. Allerdings waren die Faktoren Initialsymptom Kopfschmerz, parietale Tumorlokalisation und Behandlung des Rezidivs nicht signifikant. In der Gruppe 1 + 2 erwies sich aber zusätzlich zum Karnofsky-Index vor Radiatio auch der Karnofsky-Index nach Radiatio als unabhängig signifikant. Patienten, die nach Radiatio einen

guten Allgemeinzustand aufwiesen, überlebten länger als Patienten, die einen niedrigen Score zeigten.

Faktor	Koeffizient	Signifikanzlevel (p =)
Gruppe	-0,71	0,01
Alter	0,05	0,0001
Karnofsky-Index vor Radiatio	-0,86	0,01
Karnofsky-Index nach Radiatio	-0,72	0,05
Gewichtsverlust	2,9	0,0003
Zielvolumen	-0,58	0,04
Zeitintervall letzte Operation bis Radiatio	-0,05	0,003
Tumorverhalten auf Radiatio	1,32	0,0002
Temporale Tumorlokalisierung	0,75	0,005

Tab. 3.21: unabhängige signifikante Prognosefaktoren in der Gruppe 1 + 2

### 3.5.12.2. Nicht unabhängige oder nicht signifikante Prognosefaktoren

Die in der Cox-Regression nicht signifikanten Faktoren sind entweder tatsächlich nicht signifikant oder nicht unabhängig von anderen Faktoren oder sogar beides. Problematisch für diese statistische Methode ist eine geringe Fallzahl (hierunter fällt auch die Populationsstärke von 113 Fällen). Eine geringe Fallzahl kann dazu führen, daß Faktoren, die bei einer größeren Gruppenstärke hochsignifikant wären, als abhängig von anderen Faktoren erscheinen und dadurch nicht signifikant werden, oder daß durch die geringe Fallzahl kein Signifikanzniveau erreicht werden kann.

Als nicht unabhängig signifikante Faktoren erwiesen sich folgende Variablen:

In der Gesamtgruppe:

Gesamtdosis, Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation, Länge des Zeitintervalls von der Diagnose bis zum Beginn Radiatio, Chemotherapie, operatives Resektionsausmaß, Behandlung des Rezidivs mit Chemotherapie, Reoperation des Rezidivs, Karnofsky-Index nach Radiatio, Initialsymptom Anfälle, Psychosyndrom, Aphasie, praeoperatives Tumolvolumen, frontale, occipitale oder

parasagittale Tumorlokalisation, Tumorlokalisation in den Stammganglien oder im Stammhirn.

In der Gruppe 1+ 2:

Gesamtdosis, Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation, Länge des Zeitintervalls von der letzten Operation bis zum Beginn Radiatio, Chemotherapie, operatives Resektionsausmaß, Behandlung des Rezidivs, Behandlung des Rezidivs mit Chemotherapie, Reoperation des Rezidivs, Initialsymptom Kopfschmerz, Anfälle, Psychosyndrom, Aphasie, praeoperatives Tumolvolumen, parietale, frontale, occipitale oder parasagittale Tumorlokalisation, Tumorlokalisation in den Stammganglien oder im Stammhirn.

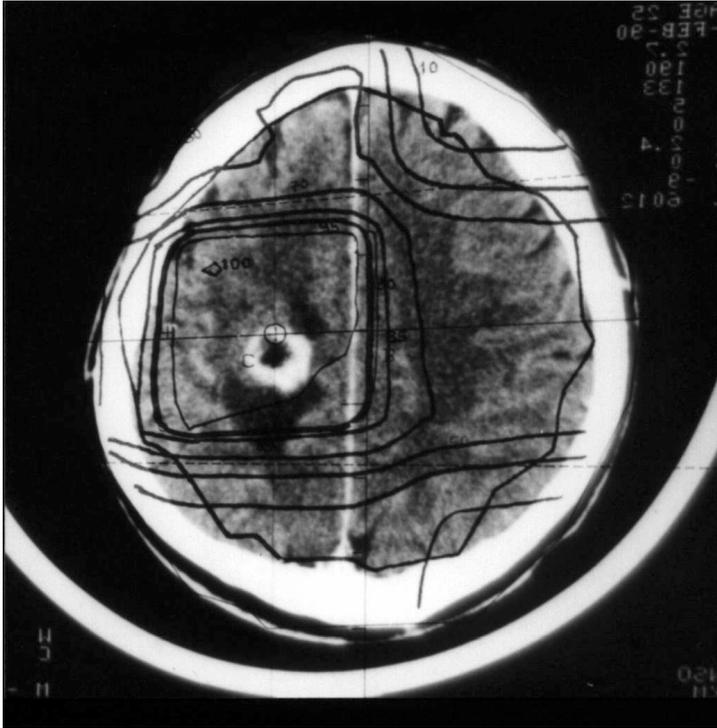
### 3.6. Rezidivmuster

Zur Ermittlung der erforderlichen Größe des Zielvolumens bei lokaler Hirntumorbestrahlung wurde das Rezidivmuster bei supratentoriellen Gliomen Grad III und IV untersucht.

Als Voraussetzung für den Einschluß in die Rezidivmusteranalyse mußten die Patienten mit Gliomen Grad III und IV postoperativ eine lokalisierte Bestrahlung mit 5940 bis 6000 cGy (5 x 180 oder 5 x 200 cGy pro Woche) mit einer Gesichtsmaskenimmobilisierung erhalten haben. Dabei mußte das Zielvolumen als das praeoperative Tumorbett mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 Zentimetern definiert sein. Es wurde bei der Bestrahlungsplanung rein methodisch nicht berücksichtigt, ob das perifokale Ödem in das Zielvolumen eingeschlossen war.

Das Rezidiv wurde als Progreß der kontrastmittelspeichernden Region im CT im Vergleich zum 1. postoperativen oder postradiatio CT diagnostiziert. Zur Analyse des Rezidivmusters erfolgte ein Vergleich dieser CT-Bilder mit den praeoperativen CT-Bildern unter Berücksichtigung der Isodosenpläne, wie in Kapitel 2. beschrieben. Ein typischer Fall zeigt die Abbildung 3.32 mit einem auf den praeoperativen CT-Scan und den CT-Scan zum Zeitpunkt des Lokalrezidivs überlagerten Bestrahlungsplan.

A



B

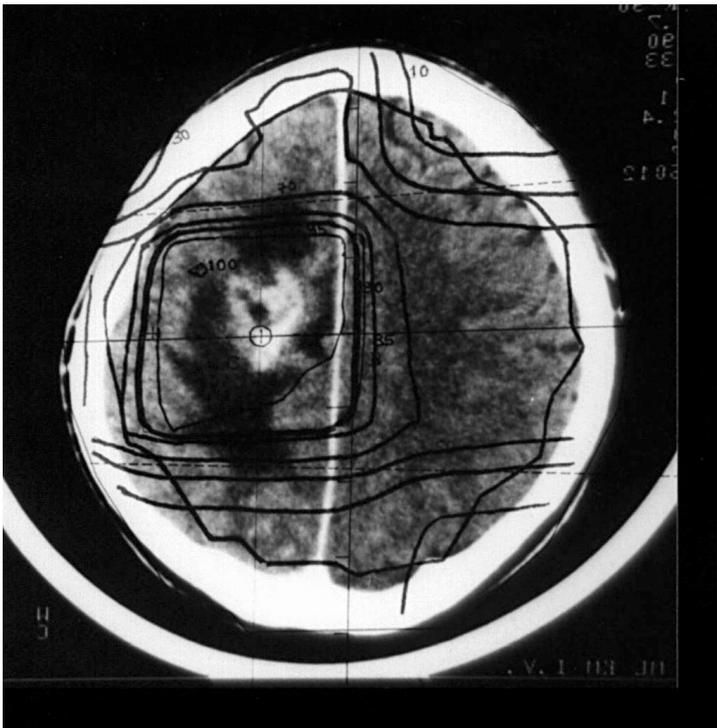


Abbildung 3.32: Ein typischer Fall: Das Bild A zeigt das primäre diagnostische Computertomogramm (CT) in Überlagerung mit dem Isodosenplan, das Bild B zeigt das CT des Rezidivs ebenso in Überlagerung mit dem Isodosenplan.

### 3.6.1. Patientenkollektiv

Von insgesamt 46 erwachsenen Patienten mit supratentoriellen Gliomen Grad III und IV aus der untersuchten Population, die zwischen Juni 1985 und Juli 1992 eine postoperative Bestrahlung erhielten und im weiteren Verlauf einen Rezidivtumor entwickelten, konnten die entsprechenden CT-Bilder ausgewertet werden. Das Rezidiv wurde sowohl klinisch als auch mittels CT (in einigen Fällen auch mittels MRT) diagnostiziert.

In dieser Gruppe waren 24 Glioblastome, 15 anaplastische Astrozytome, 5 anaplastische Oligodendrogliome und 2 unklassifizierte maligne Gliome Grad IV vertreten.

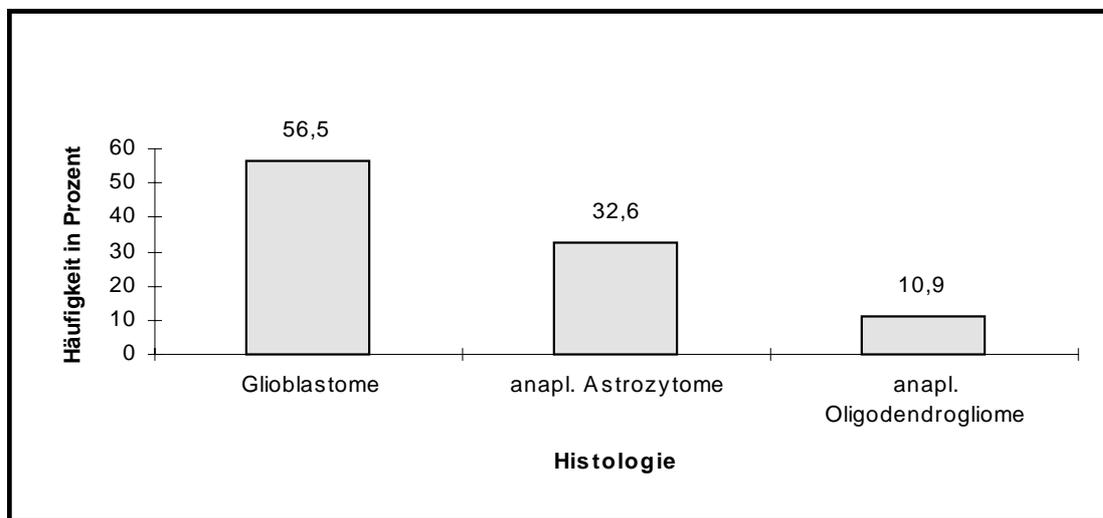


Abbildung 3.33: Verteilung der Histologien

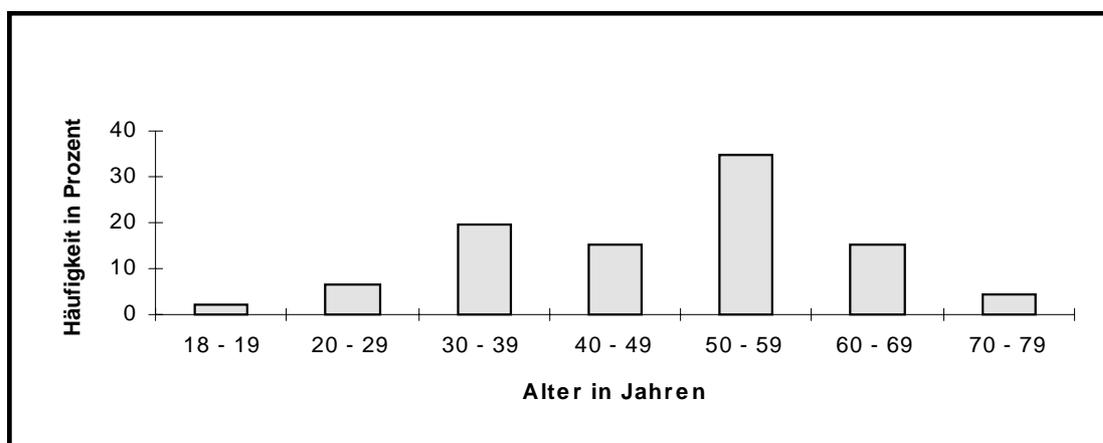


Abbildung 3.34: Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung zeigte 24 Frauen und 22 Männer. Der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste 78 Jahre alt (Median 50 Jahre). Die Altersverteilung war ähnlich der Verteilung in der Gesamtgruppe.

Der Allgemeinzustand nach Karnofsky-Index (KI) war wie folgt verteilt: KI 90-100: 18 Patienten (39%), KI 70-80: 19 Patienten (41%), KI 60: 4 Patienten (9%), KI < 60: 5 Patienten (11%). 80 % der Patienten hatten dementsprechend postoperativ eine gute oder befriedigende Allgemeinsituation bevor mit der Strahlentherapie begonnen wurde. Der mediane Karnofsky-Score vor Radiatio betrug 80.

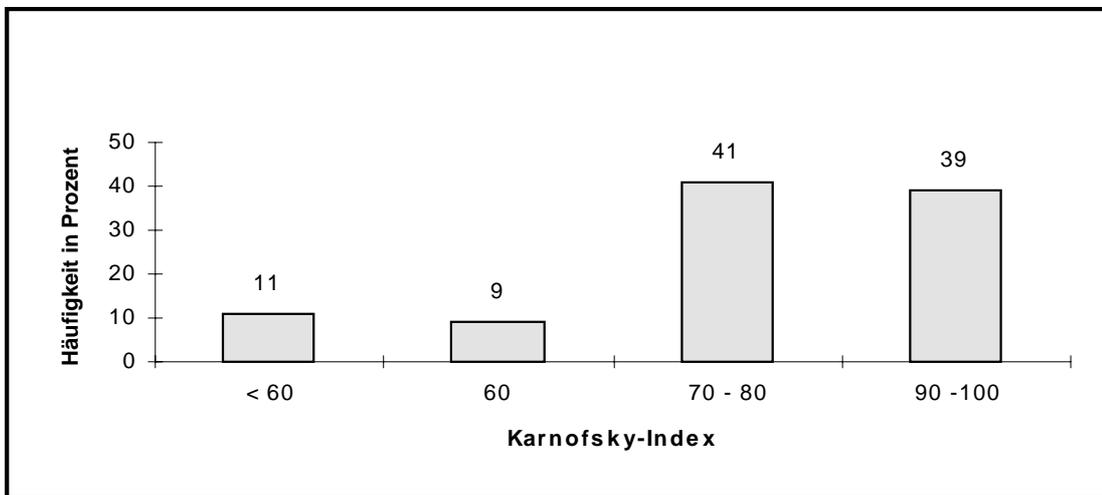


Abbildung 3.35: Häufigkeitsverteilung des Allgemeinzustandes

Bei den untersuchten Primärtumoren handelte es sich um eher große Tumoren. Bei 27 Primärtumoren hat der Durchmesser 5 cm und mehr betragen, bei 19 Tumoren lag die größte Ausdehnung unter dieser Marke.

Alle Patienten wurden vor der Radiatio operiert, wobei der Tumor bei 28 Patienten makroskopisch komplett reseziert wurde. In 18 Fällen waren die Resektionsgrenzen makroskopisch nicht tumorfrei. In diesen Fällen wurde das Lokalrezidiv als Progression des postoperativ kontrastmittelanreichernden Bereichs während oder nach Radiotherapie definiert.

12 Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit Chloroethyl-Nitrosoharnstoffen. In 9 Fällen wurde ACNU appliziert, 3 Patienten erhielten BCNU. Patienten, bei denen eine Progredienz des Tumors während Radiotherapie nachweisbar war oder die eine zu geringe Strahlendosis (<4000 cGy) wegen eines zu schlechten Allgemeinzustandes erhalten hatten, wurden aus dieser morphologischen Studie ausgeschlossen.

Keiner der Patienten erhielt eine weitere Radiatio. 16 Patienten (35 %) wurden nach der Rezidivdiagnose reoperiert und 7 Patienten (15 %) erhielten eine Chemotherapie, 2 Patienten (7 %) wurden als Rezidivtherapie operiert und erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. In 20 Fällen (43%) wurde keine weitere Therapie eingeleitet.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt in der Rezidivmusteranalysegruppe 14,8 Monate und ist damit vergleichbar der medianen Überlebenszeit aller an einem Gliom Grad III und IV erkrankten Patienten.

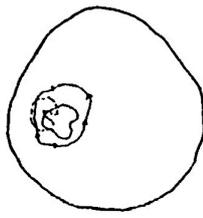
Das mediane rezidivfreie Intervall nach Radiatio lag bei 6,9 Monaten. Für Gliome Grad III lag das mediane Zeitintervall bei 6,5 Monaten und für Gliome Grad IV bei 7,4 Monaten. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant und war wahrscheinlich durch die kleine Gruppenstärke und die zufällige Auswahl der Patienten bedingt.

Die Darstellung des Patientenkollektivs zeigt, daß die in dieser Teilgruppe untersuchten Patienten durchaus für alle Gliome Grad III und IV dieser Studie repräsentativ waren.

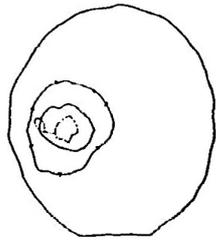
### 3.6.2. Darstellung des Rezidivmusters

In keinem Fall trat ein Rezidiv in der kontralateralen Hemisphäre auf, wenn der Primärtumor auf eine Hemisphäre beschränkt war. In 3 Fällen kam es zu einem multizentrischen Rezidiv bei unifokalem Primärtumor und bei 3 von 5 multizentrischen Primärtumoren fand sich ein unifokales Rezidiv; bei den verbleibenden 2 multizentrischen Gliomen ließ sich ein multizentrisches Rezidiv diagnostizieren.

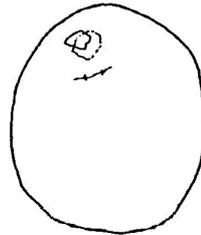
Die Abbildung 3.36 zeigt das Rezidivmuster aller 46 Fälle



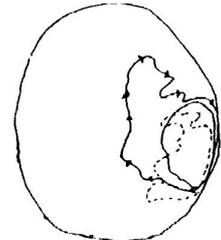
Nr. 1/GTR/AO  
3cm/4,2cm/9,8cm<sup>3</sup>



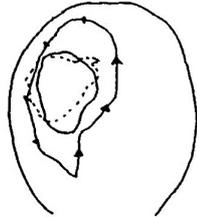
Nr. 2/STR/GBM+/+Ödem  
4,3cm/1,5cm/33,5cm<sup>3</sup>



Nr. 3/GTR/GBM+  
2,2cm/0,9cm/4,9cm<sup>3</sup>



Nr. 4/GTR/AO+/+Ödem  
4,9cm/2,1cm/32,1cm<sup>3</sup>



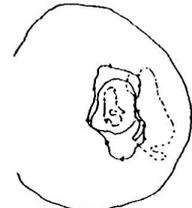
Nr. 5/STR/GBM+/+Ödem  
7,4cm/1,1cm/77,8cm<sup>3</sup>



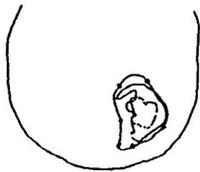
Nr. 6/GTR/GBM+/+Ödem  
5,4cm/0cm/31,8cm<sup>3</sup>



Nr. 7/STR/GBM+/+Ödem  
5,8cm/4,8cm/36,9cm<sup>3</sup>



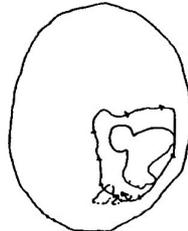
Nr. 8/GTR/AA+  
5,1cm/2,8cm/84,8cm<sup>3</sup>



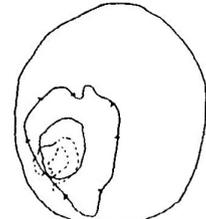
Nr. 9/GTR/GBM+  
4,5cm/0,2cm/27,8cm<sup>3</sup>



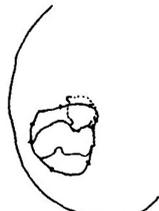
Nr. 10/STR/GBM  
5,8cm/2cm/47,9cm<sup>3</sup>



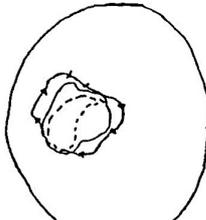
Nr. 11/GTR/GBM  
5,3cm/2cm/59,1cm<sup>3</sup>



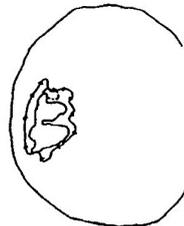
Nr. 12/STR/GBM+/+Ödem  
4,9cm/1cm/87,7cm<sup>3</sup>



Nr. 13/GTR/GBM+  
4,8cm/2,8cm/29,7cm<sup>3</sup>



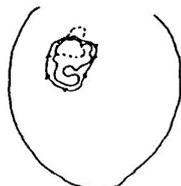
Nr. 14/STR/GBM  
5,4cm/0cm/73,8cm<sup>3</sup>



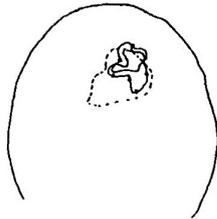
Nr. 15/GTR/AA+  
4,8cm/0,8cm/25,3cm<sup>3</sup>



Nr. 16/GTR/GBM+/+Ödem  
6,8cm/3,1cm/103,4cm<sup>3</sup>



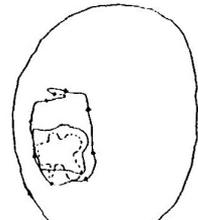
Nr. 17/GTR/AA+  
5,7cm/1,1cm/137cm<sup>3</sup>



Nr. 18/GTR/AO  
2,8cm/3cm/4,5cm<sup>3</sup>



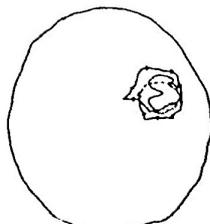
Nr. 19/GTR/GBM  
5,7cm/1,4cm/88,1cm<sup>3</sup>



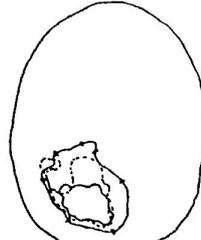
Nr. 20/GTR/GBM+/+Ödem  
4,7cm/0,6cm/49,2cm<sup>3</sup>



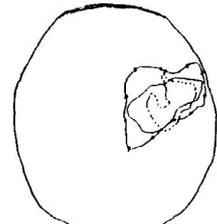
Nr. 21/GTR/AA  
2,1cm/2,7cm/9,2cm<sup>3</sup>



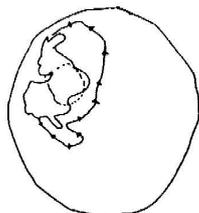
Nr. 22/STR/AA  
2,9cm/0,9cm/13,2cm<sup>3</sup>



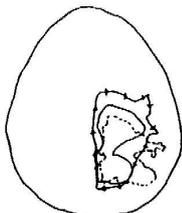
Nr. 23/STR/GBM+/+Ödem  
4,8cm/2,6cm/39,2cm<sup>3</sup>



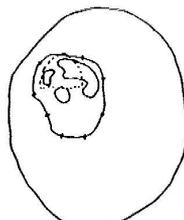
Nr. 24/GTR/AA  
6,3cm/0,8cm/48,5cm<sup>3</sup>



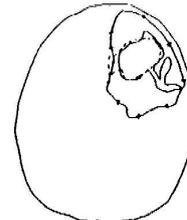
Nr. 25/GTR/GBM+Ödem  
8cm/0,6cm/146,8cm<sup>3</sup>



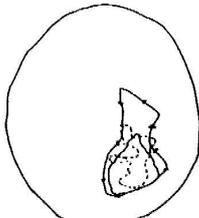
Nr. 26/STR/GBM  
6,5cm/2,1cm/87,1cm<sup>3</sup>



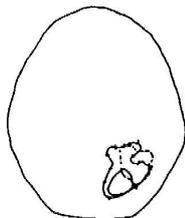
Nr. 27/GTR/AA+Ödem  
4,5cm/0,6cm/38,6cm<sup>3</sup>



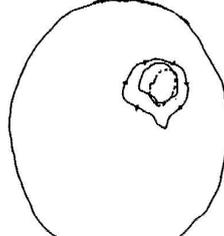
Nr. 28/STR/GBM++Ödem  
5,5cm/0,9cm/72cm<sup>3</sup>



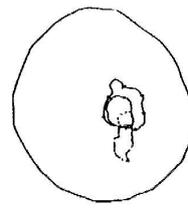
Nr. 29/STR/AO+Ödem  
5,4cm/1,4cm/68,6cm<sup>3</sup>



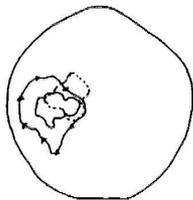
Nr. 30/STR/GBM+Ödem  
2,4cm/2,6cm/8cm<sup>3</sup>



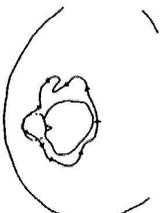
Nr. 31/GTR/GBM  
3,3cm/0,2cm/22,7cm<sup>3</sup>



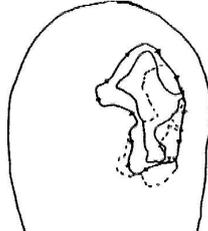
Nr. 32/STR/GBM+  
2,8cm/3,1cm/25,7cm<sup>3</sup>



Nr. 33/GTR/GBM  
3,7cm/2cm/32,8cm<sup>3</sup>



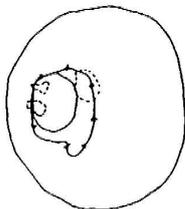
Nr. 34/GTR/GBM+  
4,9cm/2cm/44,4cm<sup>3</sup>



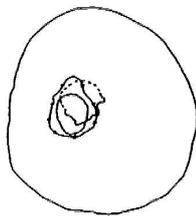
Nr. 35/STR/AA+  
9,2cm/2,4cm/132,9cm<sup>3</sup>



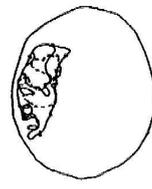
Nr. 36/GTR/AA+  
5,2cm/1,5cm/49,4cm<sup>3</sup>



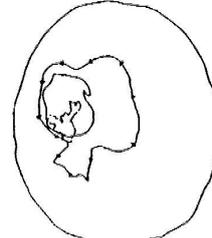
Nr. 37/STR/AA  
4,8cm/2cm/58,8cm<sup>3</sup>



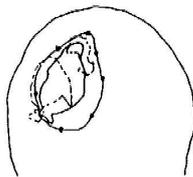
Nr. 38/STR/GBM  
3,3cm/1,5cm/15,4cm<sup>3</sup>



Nr. 39/GTR/AA  
4,2cm/1,6cm/23,6cm<sup>3</sup>



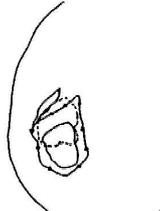
Nr. 40/GTR/GBM++Ödem  
5,3cm/0,3cm/61,1cm<sup>3</sup>



Nr. 41/GTR/AA+  
7,1cm/1,1cm/73,3cm<sup>3</sup>



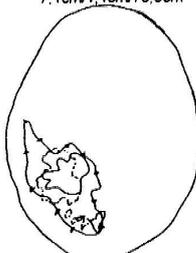
Nr. 42/GTR/GBM+Ödem  
3,9cm/0,5cm/61,6cm<sup>3</sup>



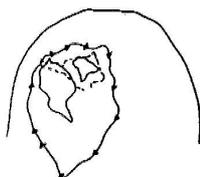
Nr. 43/GTR/AA+Ödem  
3,9cm/1,6cm/56,8cm<sup>3</sup>



Nr. 44/GTR/AO+Ödem  
4cm/1,4cm/81,8cm<sup>3</sup>



Nr. 45/STR/AA++Ödem  
4,1cm/1,3cm/66,4cm<sup>3</sup>



Nr. 46/STR/AA+Ödem  
5,6cm/0,9cm/46,6cm<sup>3</sup>

Abbildung 3.36: Darstellung des Rezidivmusters der 46 untersuchten Fälle

Dargestellt sind der Primärtumor, das perifokale Ödem des Primärtumors und das Rezidiv, jeweils skizziert aus der CT-Schicht mit der maximalen Tumorfläche. Die äußere Linie repräsentiert den äußeren Kopfumfang, die — Linie den Rand des praeoperativen Primärtumors, die --- Linie den Rand des Rezidivs und die →→ Linie stellt die Grenze des perifokalen Ödems des Primärtumors dar. Die Patienten mit den Nummern 1 bis 41 zeigten unifokalen und die mit den Nummern 42 bis 46 multizentrische Primärtumoren. STR = Subtotalresektion, GTR = (große) Totalresektion, AA = anaplastisches Astrozytom, AO = anaplastisches Oligodendrogliom, GBM = Glioblastoma multiforme. Ein + nach der pathologischen Typisierung gibt an, daß das Rezidiv histologisch verifiziert wurde. + Ödem weist auf ein den Primärtumor um mehr als 2,5 cm überragendes Ödem hin.

Die Angaben x cm / y cm / z cm<sup>3</sup> geben mit x die maximale Tumordimension, mit y den maximalen Abstand zwischen dem Rand des Primärtumors und dem Rand des Rezidivs und mit z das Volumen des Primärtumors wieder.

Wie auf den letzten Seiten gezeigt, betrug der maximale Abstand zwischen dem Rand des Primärtumors und der am weitesten entfernten Begrenzung des Rezidivs in 4,3 % der Fälle 0 cm, d.h. das Rezidiv liegt komplett innerhalb der Grenzen des Primärtumors. In 93,5 % der Fälle lag der größte Abstand zwischen äußerer Begrenzung des Rezidivs und dem äußeren Rand des Primärtumors maximal bei 3 cm, in 73,9 % der Fälle sogar nur maximal bei 2 cm und in 36,9 % der Fälle nur maximal bei 1 cm. Nur 1 Gliom rezidierte mehr als 3,1 cm vom Rand des Primärtumors entfernt, in diesem Fall betrug der Abstand 4,8 cm.

76,1% der Rezidive befanden sich komplett innerhalb des von der Wirkisdose umschlossenen Zielvolumens, welches circa 6000 cGy erhalten hatte. Bei den Rezidiven, die nicht komplett innerhalb des Zielvolumens lagen, überragte ein unterschiedlich großer Anteil der Rezidivtumormasse das Zielvolumen. In 3 von 11 Fällen, bei denen das Rezidiv das Zielvolumen überschritt, lag das gesamte Rezidiv in einem mit 50 Gray Herddosis bestrahlten Bereich. Die verbleibenden 8 Rezidivtumoren überschritten diesen Bereich. Kein Rezidiv lag gänzlich außerhalb des Zielvolumens.

### 3.6.3. Mögliche Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster

Bei den 5 primär multizentrischen Gliomen hatte der maximale Abstand zum Rezidiv in 2 Fällen weniger als 1 cm betragen und in den übrigen 3 Fällen zwischen 1 cm und 2 cm. Die maximale Distanz des Rezidivs eines multizentrischen Primärtumors betrug 1,6 cm vom Rand des Primärtumors.

In der untersuchten Gruppe lag das mediane Tumolvolumen bei 48,05 cm<sup>3</sup>. Bei einem Tumolvolumen von weniger als 48,05 cm<sup>3</sup> resultierte ein Rezidivabstand kleiner als 1 cm in 9 Fällen, zwischen 1 cm und 2 cm in 6 Fällen, zwischen 2 cm und 3 cm in 6 Fällen und größer als 3 cm in 2 Fällen. Bei größeren Tumoren (mehr als 48,05 cm<sup>3</sup>) lag der Rezidivabstand in 3 Fällen unter 1 cm, in 11 Fällen zwischen 1 cm und 2 cm, in 3 Fällen zwischen 2 und 3 cm und in einem Fall größer als 3 cm. Damit zeigten größere Primärtumoren einen Trend zu einem näher am Primärtumor lokalisiertem Rezidiv als kleinere. Dieser Trend erreichte keine Signifikanz.

Die Verteilung des Abstandes im Vergleich der Gradingstufen zeigt die Tabelle 3.22. Glioblastome schienen näher am Ort des Primärtumors zu rezidivieren als anaplastische Gliome. Dieser Unterschied in der Verteilung erreichte keine statistische Signifikanz.

	Abstand des Rezidivs zum Primärtumor in cm				
	= 0 cm	> 0 bis 1 cm	> 1 bis 2 cm	>2 bis 3 cm	> 3 cm
Grad III	0	22,2 %	50 %	16,7 %	11,1 %
Grad IV	7,1 %	39,3 %	28,6 %	21,4 %	3,65 %

Tabelle 3.22: Verteilung des Abstandes zwischen Primärtumor und Rezidiv in Abhängigkeit vom Primärtumorgrading

Im Vergleich zwischen Subtotal- (18 Fälle) und Totalresektion (28 Fälle) ergaben sich folgende Verteilungen: in je einem Fall aus jedem Resektionsausmaß lag das Rezidiv komplett innerhalb des Primärtumors. Innerhalb eines maximalen Abstandes vom Primärtumor von 1 cm traten 5 (27,8 %) Rezidive, deren Primärtumoren subtotal

reseziert wurden, und 10 (35,7 %) Rezidive bei Totalresektion auf. Ein Abstand von mehr als 1 cm und maximal 2 cm beobachtete man bei 6 (33,3 %) Subtotal- und bei 11 (39,3 %) Totalresektionen. Eine maximale Distanz zwischen 2 cm und 3 cm ließ sich bei 4 Patienten (22,2 %) bzw. bei 5 Patienten (17,8 %) feststellen. Ein Abstand von mehr als 3 cm zwischen Rand des Primärtumors und des Rezidivs trat bei 2 Patienten nach Subtotalresektion (Abstand 3,1 und 4,8 cm) und bei einem Patienten nach Totalresektion auf (Abstand 3,1 cm). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Auch zeigte sich keine signifikante Relevanz des Geschlechtes, des Tumorzvolumens, des histologischen Gradings oder des operativen Resektionsausmaßes (Total- oder Subtotalresektion) auf das Rezidivmuster.

Das Zeitintervall zwischen der primären Behandlung und dem Auftreten des Rezidivs stand in keiner signifikanten Beziehung zur Distanz des Rezidivs zum Primärtumor (Tabelle 3.23). Allerdings war dieses Zeitintervall bei Gliomen, die komplett innerhalb des Primärtumors rezidierten, auffällig kurz.

	Abstand des Rezidivs zum Primärtumor in cm					signifikant
	= 0 cm	> 0 bis 1 cm	> 1 bis 2 cm	>2 bis 3 cm	> 3 cm	
Median	4,0	6,3	7,7	6,7	9,2	nein
Mittelwert	4,0	6,8	13	7,2	7,9	nein

Tabelle 3.23: Zeitintervall zwischen dem Ende der Radiotherapie und der Diagnose des Rezidivs in Monaten in Abhängigkeit vom Abstand des Rezidivs zum Primärtumor in cm

#### 3.6.4. Einflußfaktor Größe des perifokalen Ödems des Primärtumors

Die Ödemgröße wurde auf den diagnostischen präoperativen CT-Bildern vor Beginn einer antiödematösen Therapie bestimmt. 12 Patienten zeigten ein großes perifokales Ödem (größer als 3 cm). In diesen Fällen war zumeist das Ödem nicht komplett in das zu bestrahlende Zielvolumen einbezogen, da das Zielvolumen als präoperatives Tumorzvolumen mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm definiert war. 34 andere Patienten hatten ein moderates oder kleines perifokales Ödem (kleiner als 3 cm).

Die Verteilung des Abstandes im Vergleich extensives und kleines perifokales Ödem des Primärtumors zeigt die Tabelle 3.24. Die Verteilung beschrieb wider Erwarten für die extensiven perifokalen Ödeme eine Tendenz zu einem geringeren Primärtumor-Rezidiv-Abstand; bei 83,4 % der Fälle lag das Rezidiv innerhalb von 2 cm, während bei kleinen Ödemen dieses nur in 70,6 % der Fälle auftrat.

Ödemgröße	Abstand des Rezidivs zum Primärtumor in cm				
	= 0 cm	> 0 bis 1 cm	> 1 bis 2 cm	>2 bis 3 cm	> 3 cm
≥ 3 cm	0	41,7 %	41,7 %	16,6 %	0
< 3 cm	5,9 %	26,5 %	38,2 %	20,6 %	8,8 %

Tabelle 3.24: Verteilung des Abstandes (in Prozent) zwischen Rezidiv und Primärtumor in Abhängigkeit von der Ödemgröße

Im statistischen Vergleich verfehlte dieser Unterschied knapp das Signifikanzlevel (medianer Abstand bei extensivem Ödem 1,1 cm, bei kleinem Ödem 1,6 cm).

Auch die Tatsache, ob das Ödem komplett innerhalb des Zielvolumens lag oder nicht, hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Distanz zwischen Rezidiv und Primärtumor (siehe auch Tabelle 3.25), wobei die extensiven Ödeme bis auf 2 Fälle nicht komplett bestrahlt wurden.

	Ödem komplett bestrahlt		
	ja	nein	
Median in cm	1,8	1,2	nein
Mittelwert in cm	1,8	1,3	nein

Tabelle 3.25: Abstand des Rezidivs zum Primärtumor (in cm) in Abhängigkeit von der kompletten Bestrahlung des Ödems

Es gab dabei keinen Unterschied im rezidivfreien Überleben. Große Ödeme hatten ein rezidivfreies Intervall im Median von 6,7 Monaten, kleine Ödeme von 6,6 Monaten.

Ein extensives perifokales Ödem, das nicht komplett bestrahlt wurde, führte nicht zu einem größeren Abstand zwischen Rezidiv und Primärtumor, ebenso resultierte hieraus keine kürzere Zeitdauer bis zum Rezidiv.

Auffällig ist, daß kleine Gliome mit einem großen perifokalen Ödem sehr nahe am Ort des Primärtumors rezidierten (Median bei großem Ödem 1,2 cm Abstand, bei kleinem Ödem 2 cm). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben dieser Patienten. Die mediane Zeit bis zur Rezidivdiagnose bei kleinen Gliomen mit großem perifokalem Ödem betrug 7 Monate, bei kleinen Gliomen mit kleinem Ödem 5,3 Monate.

Diese Ergebnisse unterstützen die Auffassung, daß eine großvolumige Bestrahlung oder gar eine Ganzhirnbestrahlung nicht notwendig ist. Insbesondere erscheint die Einbeziehung des perifokalen Ödems in das Zielvolumen nicht erforderlich zu sein.

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientengut

Für die Vergleichbarkeit mit der Literatur war eine Analyse unseres Patientengutes und der Verteilung möglicher Prognosefaktoren wesentlich <sup>(118, 119, 123)</sup>, da die Überlebenszeit der Gliompatienten sehr stark von Prognosefaktoren abhängt <sup>(6)</sup>. Im folgenden wurde das Patientengut im Vergleich zur Literatur untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, daß sich das in der WCR-Klinik behandelte Kollektiv als repräsentativ erwies und dementsprechend auch die durch unterschiedliche Therapieformen erzielten Ergebnisse mit der Literatur vergleichbar waren.

#### 4.1.1. Verteilung der Histologien

Bei der histologischen Diagnose wurde die WHO-Klassifikation von 1979 <sup>(54, 163)</sup> zugrunde gelegt, da die neue Klassifikation erst 1993 von Kleihues et al. <sup>(64)</sup> veröffentlicht wurde und alle in diese Studie aufgenommen Patienten vor August 1992 operiert wurden. Daher wurden diese Tumoren nach der WHO-Klassifikation von 1979 <sup>(54, 64, 116)</sup> diagnostiziert.

In der untersuchten Population überwogen die Gliome (113 Fälle), nur 4 Patienten dieser Studie wiesen eine andere Histologie auf. Bei letzteren handelte es sich in 2 Fällen um ein Ependymom und in je einem Fall um ein Pinealoblastom und ein Medulloblastom. Dieses Überwiegen der Gliome unter den neuroepithelialen Tumoren wurde auch schon in anderen Studien gezeigt <sup>(54, 163)</sup>.

Beim Erwachsenen überwiegen unter den Gliomen die malignen Formen <sup>(6, 19, 49, 86, 105)</sup>, wie es sich auch in dieser Population erwies. Von 113 Patienten hatten 62 ein Glioblastom, in 26 Fällen wurde ein anaplastisches Astrozytom und in 7 Fällen ein anaplastisches Oligodendrogliom diagnostiziert.

Der sehr geringe Anteil von Gliomen Grad II war sicherlich unter anderem eine Selektionsfolge. Da nicht alle Gliome Grad II im Anschluß an eine Operation

bestrahlt wurden, sondern einige erst nach Auftreten eines Rezidivs, war eine Abschätzung der Häufigkeit dieser Tumoren aus unserem Krankengut nicht möglich.

#### 4.1.2. Altersverteilung

Gliome treten in allen Altersstufen auf, wobei Gliome Grad III und IV im Kindesalter eine Rarität darstellen, Gliome Grad I und II aber etwas häufiger auftreten. In diese Untersuchung wurden nur erwachsene Patienten eingeschlossen. Das Praedilektionsalter war abhängig von der Histologie, wobei Gliome mit höheren Gradingstufen mit höherem Lebensalter assoziiert waren. Dieses konnte auch in anderen Studien gezeigt werden <sup>(6, 18, 19, 28, 30, 41, 57, 77, 101, 115)</sup>.

Die Diagnose eines Glioblastoms wurde in unserer Population in 82,3 % der Fälle im Alter zwischen 40 und 70 Jahren gestellt, mit einem Peak von 35,5 % der Fälle zwischen 50 und 59 Jahren. Diese Altersverteilung war mit dem in der Literatur angegebenen Peak zwischen 40 und 60 Jahren vergleichbar <sup>(6, 19, 28, 30, 101, 115)</sup>.

Für die Gliome Grad II ergab sich ein Praedilektionsalter von 20 bis 40 Jahren. In diesem Alter erkrankten 72,1 % der Patienten der Gruppe 3, auch dieses ist vergleichbar mit der Literatur <sup>(96)</sup>.

#### 4.1.3. Allgemeinzustand

Zur Bewertung des Allgemeinzustandes wurde der Karnofsky-Index verwendet. Eine solche Bewertung wurde in der WCR-Klinik vor Beginn und nach Abschluß der Radiatio durchgeführt. In unserem Patientengut fand sich ein deutliches Überwiegen von Patienten in einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand. 79,4 % der Patienten zeigten einen Karnofsky- Index von mindestens 70 vor der Radiatio, was sicherlich auch durch eine Selektion bedingt war, da bei Patienten in einem sehr schlechten Allgemeinzustand üblicherweise keine Radiatio durchgeführt wurde. Diese Verteilung ist mit bisher publizierten vergleichbar <sup>(19, 28, 101)</sup>.

Besonders interessant ist diese Verteilung in Hinblick auf den Vergleich der Überlebenszeiten. Da in vielen Therapiestudien <sup>(z.B. 148, 149)</sup> ein Karnofsky-Index von

mindestens 70 als Einschlußkriterium vorgegeben wurde, während in unserer Gruppe alle behandelten Patienten, so auch die mit einem schlechteren Allgemeinzustand, ausgewertet wurden.

Zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter oder bei Abschluß der Radiatio im Vergleich zu dem vor der Bestrahlung kam es eher selten, nur 14,4 % der Fälle zeigten eine solche Verschlechterung. Von diesen Patienten litten ein überproportional großer Teil an einem Glioblastom (75 %).

Insgesamt verschlechterte sich bei nur 12 Patienten (10,6 %) der Karnofsky-Index um mehr als eine Stufe, wobei nur einer dieser Patienten nicht an einem Glioblastom erkrankt war. Bei 9 dieser 12 Patienten ließ sich allerdings ein Rezidiv nach der Bestrahlung in der CT sichern, was die Verschlechterung erklären würde.

30,6 % der Patienten profitierten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes von der Bestrahlung mit einer Verbesserung ihres Karnofsky-Scores. Am deutlichsten profitierten die Patienten mit Gliomen Grad II, hier verbesserte sich der Karnofsky-Index in 44,4 % der Fälle.

Bei 55 % aller Patienten kam es zu keiner Veränderung des Allgemeinzustandes im Vergleich vor und nach der Radiatio.

Dieses macht deutlich, daß die Radiatio eher zu einer Verbesserung als zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und damit auch der Lebensqualität führt. Wenn am Ende der Bestrahlung eines Glioblastompatienten eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auftritt, sollte nach einem Rezidiv gefahndet werden, da in diesem Krankengut in 75 % der Fälle ein Tumorprogress als Ursache für diese Verschlechterung zu finden war.

#### 4.1.4. Tumorlokalisationen

Bei Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen mit der Literatur zeigte sich in den meisten Studien eine häufige Beteiligung des Frontal- und Temporallappens <sup>(19, 28, 41, 56, 148, 149)</sup>. In einigen Studien wurde die parietale Loka-

lisation als eine seltener auftretende Lokalisation (14 - 27 % der Fälle) beschrieben<sup>(31, 41, 110, 125, 148)</sup>; in anderen als eine häufig (42 - 50 % der Fälle) auftretende<sup>(19, 56, 89, 101)</sup>.

In unserer Population war sowohl eine Beteiligung des Frontal- und Temporallappens als auch des Parietallappens häufig (zwischen 39,8 und 40,7 % der Fälle). Deutlich seltener fanden wir Gliome im Bereich des Occipitallappens mit 17,6 % der Fälle, in der Literatur wurde eine Häufigkeit zwischen 4 und 13 % angegeben<sup>(19, 41, 56, 89, 149)</sup>.

Sehr selten (1 - 5 %) sind laut Literatur Gliome im Bereich des Thalamus, Hypothalamus, in den Stammganglien oder im Stammhirn lokalisiert<sup>(19, 28, 41, 101, 149)</sup>. In diesem Kollektiv trat diese Lokalisation bei 6 Patienten (5,3 %) auf. Die Häufigkeit von multizentrischen Gliomen lag mit 6,2 % etwas über der in der Literatur mit 1,1 bis 5 % angegebenen<sup>(21, 38)</sup>.

Gliome, die mehr als einen Hirnlobus infiltrieren, kamen mit 49,6 % der Fälle in dieser Population deutlich häufiger vor als in den Studien von Devaux et al. 1993 und Shenouda et al. 1991<sup>(31, 125)</sup>.

Die Verteilung der verschiedenen Tumorlokalisationen war durchaus repräsentativ.

#### 4.1.5. Anamnesedauer

Die Anamnesedauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung differierte unter den Behandlungsgruppen erheblich, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Auffällig war, daß eine kurze Anamnesedauer häufig mit einem Gliom Grad III oder IV assoziiert war. So lag die mittlere Anamnesedauer für Glioblastome bei 2,5 Monaten, für anaplastische Astrozytome und Oligodendrogliome bei 3,9 Monaten. Bei den Gliomen Grad II betrug die mittlere Anamnesedauer dagegen 12,5 Monate. Insgesamt hatten 20 Patienten (17,7 %) eine Anamnesedauer von 6 Monaten und länger.

Diese Differenzen in der Anamnesedauer zwischen den verschiedenen Histologien läßt sich am ehesten dadurch erklären, daß die Symptome bei niedrigeren

Gradingstufen zunächst so milde waren, so daß entweder keine Arztkonsultation erfolgte oder zunächst eine weiterführende Diagnostik nicht eingeleitet wurde. Diese moderatere Symptomatik könnte durch die langsamere Wachstumscharakteristik der Gliome Grad II bedingt sein.

Die dargestellten Unterschiede waren vergleichbar mit den bisher publizierten Angaben <sup>(18, 19, 28, 128, 148, 149)</sup>.

#### 4.1.6. Symptomatik

Die Symptomatik bei intrakraniellen Tumoren wird durch den Masseneffekt mit entsprechender intrakranieller Drucksteigerung und/oder durch die Infiltration und Destruktion des normalen Hirngewebes verursacht <sup>(77)</sup>. Die Ausprägung der Symptomatik hängt sowohl vom Tumortyp als auch von der Tumorlokalisation ab <sup>(1, 77, 137)</sup>.

Kopfschmerz fand sich bei 49,6 % unserer Patienten als häufigstes Initialsymptom, vergleichbar der Literatur <sup>(19, 28, 57, 89, 101, 125, 137, 148, 149)</sup>. Eine komplette Hirndrucksymptomatik, definiert als Kombination von Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Bewußtseinsstörung, trat immerhin in 16,8 % der Fälle auf.

In der Häufigkeit des Vorkommens folgten der Kopfschmerzsymptomatik die Krampfanfälle mit 46,0 %, wobei Patienten mit Gliomen Grad II deutlich häufiger Anfälle als Symptom (77,7 %) präsentierten. Krampfanfälle als das Hauptsymptom bei Patienten mit Gliomen Grad II wurde auch in einer Reihe anderer Studien dokumentiert <sup>(10, 112, 128, 142, 153)</sup>.

Da 80,5 % der Patienten entweder Kopfschmerzen oder Krampfanfälle oder beides als frühe Symptome aufwiesen, sollte bei einer längeren Persistenz dieser Symptome eine weiterführende Diagnostik mittels bildgebender Verfahren zum Ausschluß eines Hirntumors eingeleitet werden.

Die übrigen Initialsymptome wie motorische und sensible Störungen, hirnorganisches Psychosyndrom, Aphasie, Sehstörungen und Ataxie waren in ihrer Häufigkeit vergleichbar mit den bisher publizierten Ergebnissen <sup>(1, 28, 31, 35, 57, 77, 89, 101, 125, 137, 148, 149)</sup>.

Bisher wurde jedoch keine Untersuchung über die Häufigkeit von Allgemeinsymptomen wie Leistungsknick und Gewichtsverlust veröffentlicht. In unserem Krankengut zeigten 3,5 % der Patienten einen Gewichtsverlust, alle diese Patienten waren an einem Glioblastoma multiforme erkrankt. Eine vom Patienten selbst bemerkte Verminderung der Leistungsfähigkeit gaben 11 Patienten (9,7 %) an, wovon 8 ein Glioblastom und 2 ein anaplastisches Astrozytom als Grunderkrankung hatten. Die Erstsymptome Gewichtsverlust und Leistungsknick waren jedoch relativ selten auftretende Symptome und schienen mit einem Gliom Grad III oder IV assoziiert zu sein.

## 4.2. Überlebenszeiten, Überlebensraten und rezidivfreies Überleben

### 4.2.1. Überlebenszeiten und Überlebensraten

Zum Vergleich mit der Literatur wurde das mediane Überleben ab Behandlungsbeginn benutzt, da in vielen Studien dieser Anfangspunkt definiert wurde. Die meisten Studien untersuchten eine Population mit einem Überwiegen von Glioblastomen und einem geringeren Anteil anaplastischer Astrozytome. Daher war eine Analyse der Subgruppen einzeln und zusätzlich einer kombinierten Gruppe aus Glioblastompatienten und Patienten mit anaplastischen Astrozytomen zum Vergleich mit der Literatur sinnvoll. Das gemeinsame Auswerten ist jedoch problematisch, da sich diese Gliome hinsichtlich der Prognose deutlich unterscheiden.

Die mediane Überlebenszeit der untersuchten Population ab Behandlungsbeginn betrug 17,9 Monate, ab Beginn Radiatio 15,2 Monate. In unserem Krankengut unterschieden sich die Behandlungsgruppen, die nach der zugrunde liegenden Histologie eingeteilt wurden, hochsignifikant. Dieses war auch nach der Literatur zu erwarten, da eine Vielzahl von Studien die Histologie als signifikanten Prognosefaktor interpretierten (4, 6, 7, 18, 19, 28, 30, 31, 37, 38, 39, 48, 50, 69, 74, 85, 89, 92, 93, 99, 110, 113, 118, 119, 120, 123, 127, 132, 145, 149, 159), wobei Gliome mit höheren Gradingstufen eine schlechtere Prognose aufwiesen.

Die Glioblastompatienten (Gruppe 1) zeigten mit einer medianen Dauer von 12 Monaten die hochsignifikant kürzeste Überlebenszeit, in der Gruppe 2 lag die mediane Überlebenszeit bei 25,1 Monate und in der Gruppe 4 bei 15,4 Monaten. Diese mediane Überlebenszeit war mit der Literatur vergleichbar, siehe auch Tabelle 4.1, wobei die Angaben für die mediane Überlebenszeit zwischen 5,4 und 15 Monaten schwankten<sup>(6, 16, 19, 29, 30, 32, 38, 39, 41, 48, 51, 55, 56, 65, 78, 80, 89, 93, 99, 110, 113, 119, 120, 121, 136, 145, 146, 149, 150)</sup>. Diese in der Literatur angegebene Schwankungsbreite der medianen Überlebenszeit galt sowohl für mit Operation und Radiatio als auch für mit einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie behandelte Patienten.

Allerdings wurde bei vielen dieser Studien eine gemischte Population aus Patienten mit Glioblastomen oder anaplastischen Astrozytomen behandelt, so daß zum Vergleich die Gruppe 1+2 herangezogen werden muß. In der Gruppe 1+2 betrug die mediane Überlebenszeit 14,5 Monate. Dieses Ergebnis war ausgesprochen gut im Vergleich zu den bisher publizierten Studien, obwohl es sich nicht um eine selektierte Studienpopulation handelte, sondern um alle Glioblastome und anaplastische Astrozytome, die in der WCR-Klinik behandelt wurden.

Solche nicht selektierten Populationen haben, wie von Fulton et al. 1992 und Winger et al. 1989 gezeigt, eine schlechtere mediane Überlebenszeit als in randomisierten, prospektiven Studien. Letztere Studienpopulationen sind signifikant jünger und haben einen besseren Allgemeinzustand als nicht Studienpatienten<sup>(39, 158)</sup>. Daher ist das ausgesprochen gute Ergebnis dieses Kollektivs eher noch höher zu bewerten.

Die Überlebenszeiten der Patienten mit anaplastischen Astrozytomen waren mit denen der Literatur vergleichbar<sup>(68)</sup>.

Auch im Vergleich zu alternativen Fraktionierungsschemata lagen die Ergebnisse der hier behandelten Patienten gut (siehe Tabelle 4.2). Bessere Ergebnisse lassen sich nur durch die Brachytherapie erzielen<sup>(70, 73)</sup>. Diese steht aber nur in wenigen Zentren zur Verfügung und die meisten Gliome sind leider für diese Art der Behandlung nicht geeignet<sup>(83, 134)</sup>.

Artikel	Op und Radiatio	Op, Radiatio und Chemotherapie	Bemerkung
Bauer (7)		G II 50,4 Mo, G III 28,5 Mo, G IV 18,9 Mo	unterschiedliche Chemotherapien
Budach (16)	Rezidivbehandlung nur AA	ACNU Primärbehandlung 15 Mo, Rezidivbeh. 14 Mo	Primärbehandlung überwiegend AA
Chang (19)	60 Gy 9,3 Monate 70 Gy 8,2 Monate	BCNU 43 Wo, MeCCNU + DTIC 42 Wo	bis 60 Gy WBI
Fine (34)	1-Jahresüberlebensrate 43,1%	1-Jahresüberlebensrate 53,2%	AA + GBM gemischt
Fritz (38)	GBM 12,7; AA 32, A G I+II 55,8 Mo		
Gaspar (41)		BCNU/AZQ GBM 13 Mo, AA 38 Monate	WBI
Heuser (48)	12 Mo	21 Mo, verschied. Schemata	
Hirakawa (51)	Mittelwert 10,8 Mo	Mittelwert 16,5 Mo	20 AA + 38 GBM
Jellinger (55)	AA 58 Wo, GBM 30 Wo	COMP AA 70 Wo / GBM 50	
Jose (56)	GBM 8,5 Monate		
Kim (62)		PCV: OA GIII 49,8 Mo, OA GIV 16 Mo, OD GIII >76 Mo	Lokale Radiatio
Kirby (63)		PCV: GBM 44 Wo, AA >104 Wo	1. Zyklus vor Radiatiobeginn
Levin (78)		HU+BCNU: GBM 57,4 Wo, AA 82,1 Wo HU+PCV: GBM 50,4 Wo, AA 157,1 Wo	
Lin (80)	GBM 11,8 Mo		58-70 Gy WBI
Miller (89)	• 40 Gy 16Wo / 8 Pat GBM 40-50Gy 17Wo / 3 Pat GBM 50-60 Gy 62 Wo / 28 Pat 60-70 Gy 54 Wo / 37 Pat		WBI 16 AA + 66 GBM 20/82 mit Chemo
(99)		CCNU+VM 26 58W CCNU+VM 26 n. Re. 61 Wo	EORTC 1981
(99)	51Wo	+ MISO 50 Wochen	EORTC 1983
(99)	52 Wo	CCNU+VM26+RT 52 Wo	EORTC 1986
Roncardin (109)		BCNU + CDDP 9,5 Monate	13 AA, 22 GBM
Salazar (113)	50Gy AA 43 / GBM 30 Wo 60Gy AA 82 / GBM 42 Wo 70Gy AA 204 / GBM 56 Wo		
Shapiro (120)		BCNU 13,1 Mo, BCNU/PCZ 11,3 Mo, BCNU + HU / PCZ + VM- 26 13,8 Mo	
SnijdersKeilholz	43 Wo		(131)
Staar (132)	GBM 12 Mo, AA 23 Mo		
Takaura (136)	AA 148 Wo, GBM 60Wo	ACNU AA 200, GBM 52Wo	
Vecht (145)	AA 12 Mo, GBM 9 Mo		
Voth (146)		ACNU GBM 18 Mo	
Walker (148)	37,5 Wo	BCNU 40,5 Wo	WBI, 90 % GBM
Walker (149)	36 Wo	BCNU 51Wo MeCCNU 42 Wo	WBI, 84 % GBM, 11 % AA
Walker (150)	<45Gy 13,5 Wochen 50Gy 28Wochen 55 Gy 36 Wochen 60 Gy 42 Wochen		WBI

Tabelle 4.1: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapie, ausgewählte Studien

(Abkürzungen: Pat. = Patienten, Op = Operation, Mo = Monate, Wo = Wochen, GBM / G IV = Glioblastoma multiforme, AA / G III = anaplastische Astrozytome, A GI+II = Gliome Grad I und II, OA GIII/GIV = Oligoastrozytome Grad III/IV, OD GIII = Oligodendrogliome Grad III, WBI = Ganzhirnbestrahlung, Gy = Gray Herddosis, ACNU, BCNU, CCNU, MeCCNU = Nitrosoharnstoffderivate, HU = Hydroxyharnstoff, DTIC = Imidazolcarboxamid, MISO = Misonidazol, COMP = CCNU, Vincristin, Methotrexat und Procarbacin, AZQ = Aziridinylbenzoquinon, PCV = Procarbacin, CCNU und Vincristin, PCZ = Procarbacin, VM 26 = Teniposid

Auch in dieser Studiengruppe würden 58,7% der Patienten schon allein wegen Überschreitens der maximalen Tumorausdehnung von 5 cm nicht einer Brachytherapie zugeführt werden können, abgesehen von dem erforderlichen Allgemeinzustand, dem jüngeren Alter und einem unifokalen gut abgegrenzten Tumor als Voraussetzung für eine Brachytherapie.

Da die überwiegende Mehrzahl der publizierten Studien sich mit den Gliomen Grad III und IV befaßte, fanden sich eher wenige Angaben zu den Gliomen Grad II. Bei einigen dieser Studien wurden auch Kinder in die Auswertung mit einbezogen, obwohl in allen Studien ein signifikanter Überlebenszeitvorteil für jüngere Patienten gezeigt wurde <sup>(72, 75, 88, 102, 144, 154, 157)</sup>. Zusätzlich wurden Grad I und Grad II Gliome zusammen ausgewertet, obwohl die Grad I Gliome in den meisten Studien eine bessere Prognose aufwiesen <sup>(75, 88, 102, 157)</sup>. Hierbei ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 21 bis 85 % bei kombinierter Behandlung mittels Operation und Radiatio, die meisten Angaben lagen bei 35 - 45 % <sup>(10, 11, 13, 49, 72, 75, 80, 86, 88, 96, 102, 112, 142, 154, 157)</sup>.

Im Gegensatz dazu kamen in unserer Population nur Gliome des Grades II vor und es handelte sich ausschließlich um erwachsene Patienten (der jüngste Patient war 24 Jahre alt). Es ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,1 %, welches ein gutes Ergebnis im Vergleich zur Literatur darstellt. Die mediane Überlebenszeit betrug 81,6 Monate ab Diagnosestellung und 51,1 Monate ab Beginn Radiatio.

Am ehesten könnten sich die überdurchschnittlich guten Ergebnisse dieser Studie durch das Überwiegen der lokalisierten Bestrahlung erklären lassen, da eine streng lokale Radiatio einen signifikanten positiven Prognosefaktor darstellt (siehe 4.3.2.2) und die meisten der angeführten Studien noch mit einer Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurden. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre die geringe Gruppenstärke und die Inhomogenität der untersuchten Population und eine damit verbundene Häufung von positiven Prognosefaktoren in dieser Population. Allerdings konnte unter 4.1. gezeigt werden, daß das untersuchte Kollektiv mit den in der Literatur dargestellten vergleichbar war. Daher erscheint diese Erklärung unwahrscheinlich.

#### 4.2.1.1. Langzeitüberlebende

Als langzeitüberlebend wurden in einigen Studien bei Gliomen Grad III und IV Patienten bezeichnet, die länger als 18 Monate überleben. In einer Vielzahl von Studien ist der Anteil der Langzeitüberlebenden bestimmt worden, um die Effektivität verschiedener Therapien zu vergleichen. Der Anteil der Langzeitüberlebenden lag nach Operation und Ganzhirnradiatio zwischen 15 % und 28 % <sup>(19, 99, 119)</sup>, bei Differenzierung in anaplastische Astrozytome 65 % und Glioblastome 13 % <sup>(136)</sup>. Nach Operation, Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie befand sich der Anteil der Langzeitüberlebenden zwischen 18 % und 37 % <sup>(19, 99, 119)</sup>.

In unserer Studienpopulation ließ sich der Anteil der Langzeitüberlebenden unter den Glioblastomen mit 27,4 % feststellen. Bei den unterschiedlichen Therapieformen ergaben sich unter den mit Operation und Radiatio behandelten Glioblastompatienten ein Anteil von 29,8 % Langzeitüberlebender und bei einer Therapie mit Operation, Radiatio und Chemotherapie von 20 %. Der Anteil der Langzeitüberlebenden unter den anaplastischen Astrozytomen betrug 69,2 % , nach Operation und Radiatio 68,4% und nach Operation, Radiatio und Chemotherapie 71,4 %.

In der Zusammenfassung aller Gliome Grad III und IV, also Glioblastome, anaplastische Astrozytome und anaplastische Oligodendrogliome, lag der Anteil der Langzeitüberlebenden bei 40 %, nach Operation und Radiatio bei 41,2 % und nach

Operation, Radiatio und Chemotherapie bei 34,8 %. Diese Ergebnisse waren im Vergleich zur Literatur ausgezeichnet<sup>(30, 99, 110, 119, 120, 136)</sup>.

Der hohe Anteil der Langzeitüberlebenden könnte am ehesten durch die lokalisierte Bestrahlung erklärt werden. Die Repräsentativität des untersuchten Kollektivs wurde unter Kapitel 4.1 (Patientengut) gezeigt. Der wesentliche Unterschied zwischen diesem Kollektiv und früheren Studien lag in der Auswahl des Zielvolumens. Therapieassoziierte Schäden würden vor allem Langzeitüberlebende betreffen, da diese erst nach einer Latenzperiode auftreten. Patienten mit therapieassoziierten Spätschäden, wie zum Beispiel die Radionekrose, weisen eine kürzere Überlebenszeit auf<sup>(94)</sup>. Diese Spätschäden traten signifikant häufiger nach Ganzhirnbestrahlungen als nach lokalisierter Radiatio auf (siehe Kapitel 4.3.2.5.2). Daher könnte die hohe Rate langzeitüberlebender Patienten am ehesten durch die streng lokale Radiatio erklärt werden.

#### 4.2.2. Rezidivraten und rezidivfreies Überleben nach Radiatio

Die Rezidivrate bei Gliomen Grad III und IV liegt bei 100 %<sup>(6)</sup>. Nur bei den Gliomen Grad I und II scheint es einige endgültige Heilungen zu geben<sup>(72, 75)</sup>. In unserem Kollektiv lagen die Rezidivraten der Gliome Grad III und IV zwischen mindestens 95,2 % und 100 %. In der Gruppe 1 beträgt die Rezidivrate 95,2 % und in der Gruppe 2 96,2 %. Wie unter 3.4.1. beschrieben, gingen Patienten, bei denen eine Rezidivdiagnose aus verschiedenen Gründen nicht gestellt werden konnte, nicht in die Berechnung der Rezidivrate ein.

In der Gruppe 3 betrug die Rezidivrate 72,2 %, diese war vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen Rezidivrate zwischen 65 % und 96 %, jedoch eher noch tendenziell besser<sup>(13, 72, 75, 88, 112)</sup>, da diese Studien, wie oben ausgeführt, sowohl Kinder als auch Gliome Grad I mit einbezogen.

Als vergleichbarer Ausgangspunkt zur Ermittlung des rezidivfreien Intervalls wurde der Beginn der Radiatio definiert, da einige Patienten erst nach Auftreten und Operation eines Rezidivs bestrahlt wurden. Für 80,5 % der Patienten konnte die

Dauer des rezidivfreien Überlebens ermittelt werden, in der Gruppe 1 für 79 % der Patienten, in der Gruppe 2 für 88,5 %, in der Gruppe 3 für 77,8 % und in der Gruppe 4 für 71,4 %. Bei den übrigen Fällen fehlte das Datum der Rezidivdiagnose oder es war kein Rezidiv aufgetreten.

Das mediane rezidivfreie Intervall nach Radiatio betrug 8,7 Monate in der Gesamtgruppe, 4,8 Monate in der Gruppe 1, 11 Monate in der Gruppe 2, 13,9 Monate in der Gruppe 4 und 54,1 Monate in der Gruppe 3, wobei die 3 Patienten der Gruppe 3, die bisher rezidivfrei blieben und noch leben, nicht in die Berechnung eingingen (rezidivfreies Überleben 45,9; 51,4 und 140,8 Monate seit Beginn Radiatio). Die Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen den Gruppen waren hochsignifikant.

Ein Vergleich mit der Literatur erwies sich als schwierig, da in den meisten Studien nicht das rezidivfreie Intervall als Endpunkt, sondern die Überlebenszeit benutzt wurde. Außerdem fehlten häufig, wenn das rezidivfreie Intervall angegeben wurde, Aussagen über den Ausgangspunkt der Bestimmung. Insgesamt erschien die Dauer der rezidivfreien Intervalle recht hoch, aber insbesondere das Ergebnis der Glioblastome blieb unbefriedigend.

4.2.3. Häufigkeit von Malignisierung und Down-Grading beim Rezidiv sowohl vor als auch nach Radiatio

24 Patienten wurden erst nach einer 2. Operation wegen eines Rezidivs der Radiatio zugeführt. In 54,2 % dieser 24 Fälle trat eine Malignisierung zu einem höheren Grading zwischen 1. und 2. Operation auf.

Bei 15 der 24 Patienten, die erst nach Operation des Rezidivs bestrahlt wurden, lag bei der 1. Operation ein Gliom Grad II vor, die restlichen 9 Patienten wiesen auch primär ein anaplastisches Gliom oder ein Glioblastoma multiforme auf.

Von den 15 Patienten, deren 1. Histologie ein Gliom Grad II darstellte, zeigten 9 bei der 2. Operation ein anaplastisches Gliom (Astrozytom oder Oligodendrogliom) oder

ein Glioblastoma multiforme. In nur 6 Fällen änderte sich die Histologie nicht. Damit lag die Malignisierungsrate für die Gliome Grad II vor Radiatio bei 60 %. Die Malignisierungsrate wurde nach alleiniger Operation in der Literatur bei 66,6 % angesiedelt <sup>(13)</sup>.

Im Vergleich zur Malignisierungsrate nach ausschließlicher Operation lag die Malignisierungsrate nach Operation und Bestrahlung niedriger. Nach der Radiatio wurden insgesamt 32 Patienten wegen eines Rezidivs reoperiert. Bei 71,8 % Patienten änderte sich die Histologie im Vergleich zur Voroperation nicht. In 18,8 % der Fälle kam es zu einer Malignisierung, in 9,4 % zu einer Verminderung der Gradingstufe. In 16 dieser 32 Fälle handelte es sich allerdings um Glioblastome vor der Radiatio, so daß eine weitere Malignisierung nicht möglich war.

Bei 7 von den 32 Fällen, die wegen eines Rezidivs nach Radiatio reoperiert wurden, handelte es sich vor der Radiatio um Gliome Grad II. In 42,9 % dieser 7 Fälle kam es zu einer Malignisierung der Histologie im Vergleich zur Ausgangshistologie, damit war die Malignisierungsrate der Gliome Grad II nach Radiatio deutlich niedriger als in der Literatur mit 70-71 % <sup>(8, 112)</sup> angegeben.

Die geschilderten Malignisierungsraten der Gliome waren vergleichbar mit der Literatur <sup>(11, 13, 86)</sup>.

Im Vergleich der Malignisierungsraten der Rezidive vor und nach Radiatio zeigte sich, daß nach alleiniger operativer Behandlung häufiger eine Malignisierung vorkam als nach einer zusätzlichen Radiatio. Für alle reoperierten Gliome lag die Malignisierungsrate vor der Radiatio bei 54,2 %, nach Radiatio bei 18,8 %.

Der Vergleich in der Gruppe der Gliome Grad II erscheint interessanter, da diese zu einer Malignisierung beim Rezidiv neigen <sup>(11, 13, 86, 112)</sup>. Unbestrahlte Gliome Grad II transformierten in 60 % der Fälle zu einem Gliom Grad III oder IV, während nach der Radiatio diese Quote bei 42,9 % lag. Von Interesse wäre eine Klärung, ob die Radiatio im Rahmen der Primärtherapie die Häufigkeit von Malignisierungen bei

Rezidiven beeinflusst. Dieses war bei der kleinen Fallzahl und im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht möglich und wäre daher als Aufgabe an eine prospektive randomisierte Studie zu stellen.

### 4.3. Therapie

#### 4.3.1. Operation

Die Operation ist erforderlich zur Senkung des intrakraniellen Druckes, zur Tumormassenreduktion und zur histologischen Diagnosesicherung<sup>(6, 10, 114)</sup>. Eine histologische Diagnosesicherung ließe sich allerdings auch mit einer hohen Treffsicherheit mit einer stereotaktischen Biopsie erreichen<sup>(61, 156)</sup>. Im allgemeinen läßt sich durch eine operative Tumorresektion eine Verbesserung der Symptomatik und des Allgemeinzustandes erreichen, so daß die Patienten in einen klinischen Zustand versetzt werden, in dem sie weitere Therapien wie Radiatio oder Chemotherapie erhalten können<sup>(99, 114, 119, 145, 159)</sup>.

Bei allen 113 in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine histologische Sicherung erlangt. Bei 2 Patienten, deren Tumor inoperabel war, wurde eine stereotaktische Biopsie durchgeführt, bei den übrigen 111 Patienten dagegen eine möglichst umfangreiche operative Tumormassenreduktion angestrebt. Limitiert wurde das Resektionsausmaß durch die Priorität einer Funktionserhaltung. Hierdurch erreichte man in 55,8 % der Fälle eine makroskopische Totalresektion.

Der Einfluß des operativen Resektionsausmaßes auf die Überlebenszeit ist bei Gliomen aller Gradingstufen nach wie vor ungeklärt<sup>(10, 31, 51, 67, 92)</sup>. Eine wirkliche mikroskopische Totalresektion mit einer entsprechenden Sicherheitszone wäre bei der infiltrativen Wachstumscharakteristik der Gliome nur unter Inkaufnahme inakzeptabler neurologischer Schäden möglich<sup>(34)</sup>, so daß nur eine makroskopische Totalresektion als maximaler Eingriff angestrebt wurde. Höllerhage et al. 1991 konnte für eine zusätzliche Lobektomie keine weitere Effektivität zeigen<sup>(53)</sup>.

In einer Reihe klinischer Studien wiesen Patienten, die eine makroskopische Totalresektion erhalten hatten, eine signifikant bessere Überlebenszeit als bei Subtotalresektion oder Biopsie auf<sup>(28, 30, 31, 35, 39, 42, 51, 53, 55, 56, 74, 78, 80, 93, 99, 101, 120, 125, 127, 131, 132, 145, 148, 150, 158)</sup>. Andere Autoren konnten keinen Einfluß des Resektionsausmaßes auf die Überlebenszeit dokumentieren<sup>(37, 38, 67, 69, 92, 159)</sup>.

Ähnliches scheint auch für die Gliome Grad II zu gelten<sup>(10)</sup>. Allerdings konnte Nicolato et al. 1995 einen signifikanten Überlebenszeitvorteil für eine radikale Operation zeigen<sup>(96)</sup> und Berger et al. 1997 dokumentierte einen deutlichen Vorteil für eine radikale Resektion für Patienten mit Oligodendrogliomen Grad I und II<sup>(10)</sup>.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Überlebenszeitvorteil für eine Totalresektion gegenüber der Subtotalresektion dokumentiert werden, obwohl sich in allen Gruppen ein Trend zu einem besseren Überleben für die Totalresektion ergab. Allerdings handelt sich bei dem untersuchten Kollektiv um eine relativ kleine und inhomogene Gruppe, so daß die fehlende statistische Signifikanz auch dadurch bedingt sein könnte.

#### 4.3.2. Radiatio

Üblicherweise erfolgt als adjuvante Therapie bei der Behandlung der Gliome Grad III und IV eine Radiatio. Durch die Einführung der Bestrahlung wurde die Überlebenszeit der Patienten mit Gliomen Grad III und IV nahezu verdoppelt<sup>(1, 6, 19, 28, 89, 101, 110, 127, 148, 149, 150)</sup>. Die übliche Bestrahlung der Gliome Grad III und IV erfolgt bis zu einer Gesamtdosis von circa 60 Gray Herddosis (Gy HD) in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 bis 2,0 Gy fünf mal pro Woche<sup>(6)</sup>. Bisher konnte keine Studie einen Vorteil für höhere Gesamtdosen als 60 Gy HD dokumentieren<sup>(30, 49, 93, 94)</sup>.

Auch bei den Gliomen Grad II verbesserte die Radiatio die Überlebenszeit in einigen retrospektiven Studien deutlich<sup>(38, 71, 112, 122, 142)</sup>. Leider fehlen bisher prospektive randomisierte Studien, um sowohl die Indikation als auch den optimalen Zeitpunkt (im Rahmen der Primärtherapie oder erst beim Rezidiv) der Radiatio für Patienten mit Gliomen Grad II zu klären<sup>(71, 96, 107, 112, 142)</sup>. Einigkeit scheint in Hinblick auf die

Therapie pilocytischer Astrozytome zu herrschen, bei diesen Tumoren scheint eine Radiatio nicht erforderlich zu sein <sup>(142)</sup>.

#### 4.3.2.1. Gesamtdosis

Die Radiatio erfolgte in der WCR-Klinik in konventioneller Fraktionierung. Die vorgesehene Gesamtdosis hing von der Tumorhistologie ab. So wurden für Glioblastome fast immer mindestens 60 Gy HD, für anaplastische Astrozytome und Oligodendrogliome zumeist 60 Gy HD und für Gliome Grad II überwiegend 50 bis 55 Gy HD geplant. Die geplante Gesamtdosis wurde bei einigen Glioblastomen nicht erreicht, da die Radiatio wegen eines Tumorprogresses oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustands vorzeitig abgebrochen werden mußte.

Eine Gesamtdosis von weniger als 50 Gy HD war mit einer hochsignifikant niedrigeren Überlebenszeit assoziiert. Ein positiver Effekt der Radiatio zeigte sich in dieser Studie, wie auch in anderen <sup>(1, 30, 38, 89)</sup>, erst ab einer Mindestdosis von 50 Gy HD.

Verglich man die Überlebenszeiten bei einer Gesamtdosis von 50 bis 59 Gy HD und von mindestens 60 Gy HD miteinander, so ergab sich für die Gliome Grad III und IV ein hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) besseres Ergebnis bei einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy HD.

Allerdings kam eine Gesamtdosis kleiner 50 Gray nur bei Patienten mit Glioblastomen vor. In diesen Fällen wurde die Radiatio vor Erreichen der geplanten Dosis abgebrochen, weil ein Rezidiv unter der Bestrahlung aufgetreten war oder weil sich der Allgemeinzustand gravierend verschlechtert hatte. Diese beiden Vorkommnisse führten schon jedes für sich zu einer Verschlechterung der Prognose. Daher sind nur die prognostischen Einflüsse der Gesamtdosen von mindestens 50 Gray interessant.

Bei den anaplastischen Astrozytomen zeigte sich ein scheinbar gegenteiliger Effekt. In dieser Gruppe lebten die Patienten, die mit einer Gesamtdosis von weniger als 60 Gy HD behandelt wurden, signifikant länger. Da die Patienten, die nur 50 bis 59 Gy

HD erhalten haben, zu 80 % (4 von 5 Patienten) jünger als 40 Jahre waren, erklärt sich der scheinbare Widerspruch. Die längere Überlebenszeit war wahrscheinlich eher durch das jüngere Alter dieser Patienten im Vergleich zu den mit höheren Gesamtdosen behandelten Patienten bedingt und nicht durch die applizierte Dosis. Unter den mit mindestens 60 Gy HD behandelten Patienten lag der Anteil der jünger als 40 Jahre alten Patienten bei nur 19 %.

In der Gruppe 3 zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einem besseren Ergebnis bei höheren Bestrahlungsdosen.

Beim Test auf Unabhängigkeit konnte die Gesamtdosis nicht als unabhängiger signifikanter Prognosefaktor ermittelt werden, da die eingestrahlten Gesamtdosen von der Histologie abhingen. Außerdem waren alle Patienten mit einer Gesamtdosis von weniger als 50 Gy HD an einem Glioblastom erkrankt, in 5 von 7 Fällen erfolgte der Radiatioabbruch wegen eines nachgewiesenen Rezidivs während der Bestrahlung. Unter diesen Bedingungen konnte eine Unabhängigkeit von anderen Faktoren verständlicherweise nicht aufgezeigt werden und daher konnte in diesem Test auch kein signifikanter Einfluß der Gesamtdosis auf die Überlebenszeit gezeigt werden.

#### 4.3.2.2. Zielvolumen

Bis Ende der 80'er Jahre erfolgte die Radiatio bei Gliomen überwiegend als Ganzhirnbestrahlung mittels zweier lateraler Gegenfelder <sup>(19, 118, 119, 131, 148, 149)</sup>. Erst Mitte der 80'er Jahre begannen einige Zentren mit einer Reduzierung des Zielvolumens auf eine Hemisphäre oder auf die kontrastmittelanreichernde Zone im Computertomogramm (CT) mit einem Sicherheitssaum <sup>(6, 36)</sup>.

Bis heute gibt es Kontroversen, ob eine solche Reduktion des Zielvolumens wegen des infiltrativen und disseminierten Wachstumscharakters der malignen Gliome zulässig ist <sup>(6, 11, 17, 30, 38, 45, 52)</sup>. Im Rahmen von Autopsiestudien konnte eine gute Übereinstimmung der im CT erkennbaren kontrastmittelanreichernden Zone und der Tumormasse dargelegt werden, ebenso konnte diese Übereinstimmung im Vergleich von CT's und seriellen stereotaktischen Biopsien aufgezeigt werden. Aber sowohl innerhalb des perifokalen Ödems als auch in weiter entfernten Hirnarealen konnten

zusätzlich Tumorzellen gefunden werden <sup>(17, 30, 45, 52, 61)</sup>. Hiermit wurde die Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung begründet. Als Argumente gegen die Ganzhirnbestrahlung wurden eine erhöhte Rate von Strahlenspätchäden des gesunden Gehirns und kognitiven Störungen angeführt <sup>(4, 6, 30, 52, 74, 86)</sup>.

Außerdem konnten eine Reihe von Studien zeigen, daß Teilvolumenbestrahlung nicht mit einer schlechteren Überlebenszeit assoziiert war <sup>(6, 36, 38, 40, 93, 101, 120, 123, 127, 132)</sup>.

In dieser Population wurde überwiegend (80 von 113 Patienten) im Teilvolumen (kontrastmittelanreichernder Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm) strahlentherapeutisch behandelt. Hierbei wurde per Definitionem nicht beachtet, ob das perifokale Ödem in das Zielvolumen komplett eingeschlossen war. Bei 8 Patienten wurde eine Ganzhirnbestrahlung und bei weiteren 25 eine Hemisphärenbestrahlung durchgeführt. Patienten, die im Großvolumen (Ganzhirn- und Hemisphärenbestrahlung) behandelt wurden, überlebten signifikant ( $p = 0,03$ ) kürzer als Patienten, die eine lokalisierte Bestrahlung erhielten. Besonders wichtig erscheint, daß dieser Effekt für die Gliome Grad II noch deutlicher wurde (medianes Überleben bei Großvolumenbestrahlung 39,3 Monate gegenüber 81 Monaten bei Teilvolumenradiatio,  $p = 0,02$ ).

Eine mögliche Erklärung wäre eine Assoziation von großem Tumolvolumen und großem Bestrahlungsvolumen, wobei dann die Vermutung zugrunde läge, daß ein großes praeoperatives Tumolvolumen zu einer kürzeren Überlebenszeit führen würde. Es ergab sich keine Korrelation zwischen großem Tumolvolumen und Großvolumenbestrahlung, obwohl das mediane praeoperative Tumolvolumen bei den im Großvolumen bestrahlten Patienten mit  $51,75 \text{ cm}^3$  größer war als bei den streng lokal bestrahlten Patienten (medianes Tumolvolumen  $31,8 \text{ cm}^3$ ). Allerdings wurden 62,5 % aller Patienten, deren praeoperatives Tumolvolumen mehr als  $100 \text{ cm}^3$  betrug, streng lokal bestrahlt. Außerdem konnte weder in der Kaplan-Meier-Schätzung noch in der Cox-Regression ein Einfluß des praeoperativen Tumolvolumens auf die Überlebenszeit gezeigt werden. Andere Autoren konnten ebenso keinen Einfluß des praeoperativen Tumolvolumens auf die Überlebenszeit nachweisen <sup>(42, 119, 120, 123, 159)</sup>.

Die verkürzte Überlebenszeit könnte auf mögliche Strahlenspätchäden, resultierend aus einer Großvolumenbestrahlung, schließen lassen; da bekannt ist, daß Strahlenspätchäden, wie die Radionekrose, mit einer verkürzten Überlebenszeit vergleichbar der der Glioblastome assoziiert sind <sup>(94)</sup>.

Die Vermutung, daß dieses Ergebnis durch eine ungünstige Konstellation negativer Prognosefaktoren, wie zum Beispiel Gliome höherer Gradingstufen und / oder höheres Alter verursacht wurde, lag nahe. Deshalb wurde mittels Cox-Regression ein Test auf Unabhängigkeit von anderen Einflußfaktoren durchgeführt. In diesem statistischen Test erwies sich die Größe des bestrahlten Zielvolumens als ein unabhängiger hochsignifikanter Prognosefaktor ( $p = 0,005$ ) mit einem nicht geringen Einfluß (Koeffizient 0,7). Daher gilt für alle Gliome, auch für die Gliome Grad II, trotz der geringen Fallzahl, daß eine streng lokale Radiatio unabhängig von anderen Prognosefaktoren zu längeren Überlebenszeiten führt.

Dementsprechend sollten aus den angeführten Gründen Gliome grundsätzlich nur im lokalisierten Volumen, wie an der WCR-Klinik durchgeführt, bestrahlt werden.

#### 4.3.2.3. Aufsättigung

Ob nach einer Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy HD eine Verkleinerung des Zielvolumens zur Applikation der restlichen Bestrahlungsdosis durchgeführt wurde oder nicht, hat keinen Einfluß auf die Überlebenszeit. Wesentlich scheint die Größe des Gesamtzielvolumens zu sein.

#### 4.3.2.4. Vergleich mit anderen Bestrahlungsmethoden

Da die Radiatio einen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenszeit hat, wurde mit einer Vielzahl unterschiedlicher Verfahren versucht, die Bestrahlungsergebnisse zu verbessern.

Der Einsatz der hyperfraktionierten Radiatio diene der Möglichkeit, eine höhere Gesamtdosis applizieren zu können, ohne eine größere Toxizität in Kauf nehmen zu müssen als bei 60 Gy HD in konventioneller Fraktionierung <sup>(6, 29, 30, 39, 50, 60, 93, 101, 103, 118, 119, 123)</sup>. Bei der hyperfraktionierten Bestrahlung erhielt der Patient mehr als eine

Bestrahlungsdosis pro Tag, wobei die Einzeldosen der Fraktionen geringer waren als bei konventioneller Fraktionierung mit einer täglichen Behandlungsdosis. Hierunter wurden in diesen Studien in dem gleichen Zeitraum, in dem bei konventioneller Fraktionierung 60 Gy HD eingestrahlt wurden, bis zu 81,6 Gy HD erreicht. Die medianen Überlebenszeiten der mit einer hyperfraktionierten Radiatio behandelten Patienten waren nicht besser als die in unserem Patientengut, siehe auch Tabelle 4.2, wobei auch in diesen Studien größere Zielvolumina verwandt wurden als in der WCR-Klinik üblich.

Artikel	Op und Radiatio	Op, Radiatio und Chemotherapie	Bemerkung
Curran (29)	GBM: 48 Gy 10,2 Mo 54,4 Gy 10,4 Mo. Gesamtgruppe: 48 Gy 11,7 54,4 Gy 10,8 Mo		acceleriert + hyperfraktioniert
Fulton (39)	61,4 Gy 46 Wochen, 71,2 Gy 38 Wochen, 80 Gy 45 Wo	CCNU beim Rezidiv	GBM 73 %, hyperfraktioniert
Hinkelbein (50)	Durchschnitt 33,5 Wo		acceleriert
Keim (60)	42 Wo		acceleriert
Nelson (93, 94)	5-Jahres-Überlebensrate für AA 10-35 %, für GBM 0 %.	Hyperfraktioniert + BCNU 64,8 Gy 11,4 Mo 72,0 Gy 12,8 Mo, AA 49,9 Mo 76,8 Gy 12,0 Mo, AA 30,4 Mo 81,6 Gy 11,7 Mo, AA 33,4 Mo	
Payne (101)	Hyperfraktioniert 36-40 Gy + CCNU + HU 48 Wo	50 Gy + CCNU + HU 48 Wo	
Shibamoto (126)		ACNU: Acceleriert + hyperfraktioniert 14,5 Mo konventionell 14 Mo	
Sullivan (135)	23 Mo gesamt, GBM 15 Mo	Medianes Alter 38 Jahre + IdUrd	21 AA, 18 GBM hyperfraktioniert
Larson (70)	GBM 86 Wochen		+Brachytherapie
Leibel (73)	+Brachytherapie GBM 95 Wo/ AA 223 Wo	CCNU+Prokarbazin+Vincristin GBM 52 Wo / AA 165 Wo	
Löffler (82)	GBM 104 Wochen		+Brachytherapie
Sneed (129)		PCV: GBM 90 Wo, AA 36 Mo	+Brachytherapie
Sturm (134)	Gliome Grad II 81 Monate Gliome Grad III 60 Monate		+Brachytherapie

Tabelle 4.2: Mediane Überlebenszeit bei hyperfraktionierter, accelerierter Radiatio oder Brachytherapie, ausgewählte Studien.

(Abkürzungen: Op = Operation, Mo = Monate, Wo = Wochen, GBM = Glioblastoma multiforme, AA = anaplastische Astrozytome, Gy = Gray Herddosis, ACNU, BCNU, CCNU = Nitrosoharnstoff-derivate, PCV = Procarbazin, CCNU und Vincristin, HU = Hydroxyharnstoff, IdUrd = Iododeoxyuridin)

Eine weitere Modifikation ist die accelerierte Bestrahlung. Hierbei wurden höhere Einzeldosen, bis zu 3,5 Gy HD pro Fraktion verabreicht, um die Behandlungsdauer bei gleicher bzw. biologisch gleichwertiger Gesamtdosis von 6 bis 7 Wochen auf 2 bis 3 Wochen zu verkürzen <sup>(6, 28, 50, 60, 79, 125, 138)</sup>. Die mit accelerierter Radiatio erreichten Ergebnisse waren bei guter Verträglichkeit vergleichbar denen der Behandlung mit konventioneller Bestrahlung und Chemotherapie in unserem Kollektiv. Der wesentliche Vorteil der accelerierten Radiatio liegt in einer Verkürzung der Behandlungszeit vor allem für Patienten mit schlechten Prognosefaktoren, bei denen eine kurze Überlebenszeit zu erwarten ist <sup>(6, 36, 131, 155)</sup>. Interessant wäre eine solche accelerierte Radiatio sicherlich vor allem für älter als 60jährige Patienten. Da für diese Patienten unabhängig von der Histologie die kürzesten Überlebenszeiten dokumentiert wurden, würden diese Patienten sicherlich von einer kurzen Hospitalisierung profitieren.

Um eine Verbesserung der Ergebnisse nach Radiatio zu erreichen, wurden radiosensibilisierende Substanzen in die Therapie eingeführt. Eine Vielzahl von Substanzen wurden untersucht, eine effektive Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit Gliomen Grad III und IV im Vergleich zu konventionell fraktionierter Radiatio ohne solche Substanzen konnte jedoch nicht aufgezeigt werden <sup>(6, 13, 30, 49, 65, 74, 76, 99, 107, 118, 119, 123, 135)</sup>.

Da auch mit den hohen Gesamtdosen bei hyperfraktionierter Photonen-Radiatio eine Tumorstilisation nicht zu erreichen war <sup>(6, 39)</sup>, wurden einige Studien unter Verwendung von schneller Neutronenstrahlung und anderer Teilchenstrahlung, zum Teil kombiniert mit Photonenstrahlung, durchgeführt <sup>(30, 69)</sup>. Diese Behandlung erbrachte keine Verbesserung der Überlebenszeiten, sondern eher eine Verschlechterung. Insbesondere fiel diese Verkürzung der Überlebenszeit bei den anaplastischen Astrozytomen auf, da die schnellen Neutronen und Teilchenstrahler zwar den Tumor sterilisierten, aber zu schweren Radionekrosen führten <sup>(6, 13, 30, 69, 74, 123)</sup>.

Um lokal höhere Gesamtdosen einzustrahlen bei maximaler Schonung des umliegenden Gewebes, wird die stereotaktische Radiotherapie entweder in Form der

Brachytherapie oder der Radiochirurgie eingesetzt<sup>(2, 6, 14, 30, 39, 70, 71, 73, 79, 82, 83, 98, 133, 134, 147)</sup>. Insbesondere die zusätzliche Brachytherapie ist der alleinigen Anwendung von Operation und konventioneller Radiatio überlegen (siehe Tabelle 4.2). Allerdings sind diese Therapieformen nur einem sehr kleinen Teil der betroffenen Patienten zugänglich<sup>(2, 83, 134)</sup>, da die Tumoren einen Durchmesser von 4 cm oder ein Volumen von 100 cm<sup>3</sup> nicht überschreiten dürfen, zusätzlich unifokal und gut abgegrenzt sein müssen. Die Patienten sollten jüngeren Alters sein, ein Karnofsky-Index von mindestens 70 ist eine weitere Voraussetzung<sup>(2, 79, 83, 134)</sup>. Auch in diesem Kollektiv wäre für fast 60 % der Patienten eine Brachytherapie schon allein durch einen maximalen Tumordurchmesser von 5 cm und mehr nicht in Frage gekommen. Die Berücksichtigung weiterer Faktoren würde zu einem noch größeren Anteil nicht geeigneter Patienten führen.

Daher sollten nach wie vor andere Wege zur Verbesserung der Ergebnisse bei der Behandlung der Gliome gesucht werden.

#### 4.3.2.5. Nebenwirkungen und Strahlenspätfolgen

Nebenwirkungen der Radiatio werden in akute, subakute Nebenwirkungen (frühe Strahlenspätchäden) und späte Strahlenspätchäden unterschieden<sup>(71, 74, 117)</sup>. Je höher die applizierte Gesamtdosis, desto größer ist das Risiko von Nebenwirkungen<sup>(25, 38, 141, 160)</sup>. Allerdings scheint es eine Schwellendosis für das Auftreten von radiogenen Spätchäden zu geben, diese wurde von den verschiedenen Autoren unterschiedlich hoch angesetzt<sup>(6, 30, 74, 113, 123)</sup>.

##### 4.3.2.5.1. Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen haben ihren Ursprung in einem reaktiven Hirnödem<sup>(6, 71, 74, 124)</sup> unterschiedlicher Ausprägung, welches zu Hirndrucksymptomatik, wie Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Bewußtseinsstörungen, und fokaler Symptomatik, wie Anfällen, sowie einer Zunahme der Initialsymptomatik führen kann. Diese akuten Nebenwirkungen traten bisher bei Gesamtdosen von weniger als 50 Gy HD extrem selten auf und waren bei Gesamtdosen unter 60 Gy HD nicht schwerwiegend<sup>(6)</sup>. Die Behandlung erfolgt mittels Kortikosteroiden, hierunter läßt sich die Symptomatik im allgemeinen gut beherrschen. Eine sichere Verhinderung

von Anfällen ist durch Antikonvulsiva möglich <sup>(6)</sup>. Eine weitere akute Nebenwirkung ist das Strahlenerthem.

Auch in dieser Studie waren die akuten Nebenwirkungen, vergleichbar mit der Literatur <sup>(93, 101)</sup>, moderat. In 21,4 % der Fälle trat eine Hirndrucksymptomatik auf. Diese war überwiegend gering ausgeprägt und lies sich unproblematisch mit Kortikosteroiden beherrschen. Nur in einem Fall kam es zu einem generalisierten Hirnödem, was zu einer kurzen Unterbrechung der Bestrahlung zwang. Nach entsprechender Therapie konnte die Radiatio zu Ende geführt werden.

Hautveränderung im Sinne einer aktinischen Dermatitis von einer Ausprägung mehr als Grad I wurde bei 8,9 % der Patienten beobachtet.

Diese moderate Häufigkeit von akuten Nebenwirkungen der Radiatio war bei den verwendeten konventionellen Gesamtdosen und bei konventioneller Fraktionierung zu erwarten. Wie unter Kapitel 4.1.3. erwähnt, führte die Radiatio eher zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes als zu einer Verschlechterung. Schon daraus kam man erkennen, daß die akuten Nebenwirkungen nicht gravierend gewesen sein können.

#### 4.3.2.5.2. Strahlenspätfolgen

Strahlenspätfolgen waren bedingt durch Veränderungen der Blutgefäße <sup>(74, 124)</sup>. Die gravierendste Form der Strahlenspätchäden ist die Radionekrose, die häufig letal verläuft <sup>(6, 125)</sup>, Weitere morphologische Veränderungen wie die Leukencephalopathie wurden beobachtet. Diese morphologischen Veränderungen waren dosis- und fraktionsgrößenabhängig <sup>(25, 71, 161)</sup>. Unklar ist bis dato das Ausmaß des Einflusses der Chemotherapie in Kombination mit der Radiatio auf die Entstehung der Radionekrosen und der Leukencephalopathie. Es gab Hinweise auf eine deutliche Mitbeteiligung der Zytostatika <sup>(6, 70, 74, 117, 119, 125)</sup>, vergleiche auch 4.3.3.1.

Wichtig erscheint auch die Entwicklung von kognitiven Defiziten als Spätfolge <sup>(3, 4, 6, 29, 30, 74, 86, 95, 117, 118, 119, 123, 124)</sup>. Diese traten bedeutend häufiger nach Ganzhirnbestrahlung als nach lokaler Bestrahlung auf, bzw. wurden nach lokaler Radiatio nicht

beobachtet <sup>(4, 74, 86, 142)</sup>. Die funktionellen Spätfolgen sind bei Kindern besser untersucht als bei Erwachsenen <sup>(74)</sup>, so daß es für Erwachsene nur ungenaue Häufigkeitsabschätzungen gibt.

Eine weitere Spätfolge ist die Entwicklung von endokrinen Dysfunktionen wie Hypothyreose und Hypogonadismus durch eine Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion <sup>(3, 22, 23, 24, 71, 124)</sup>.

Zweitneoplasien traten im bestrahlten Areal selten auf <sup>(3, 71, 74, 97)</sup>.

Wesentlich für die Entstehung einer Radionekrose und funktioneller Strahlenschäden war die Dosis der einzelnen Fraktionen <sup>(6, 13, 29, 30, 124)</sup>. Die Inzidenz der Radionekrose war invers proportional zur Anzahl der Fraktionen und proportional zur Gesamtdosis <sup>(6, 30)</sup>. Gesamtdosen von mehr als 60 Gray Herddosis bergen das Risiko einer Radionekrose <sup>(30, 102, 123)</sup>. Weitere wichtige Einflußfaktoren waren die Gesamtbestrahlungszeit, die Größe des Bestrahlungsvolumens und die Blutversorgung des Gewebes <sup>(6)</sup>. Spätschäden traten häufiger bei älteren Patienten auf <sup>(6)</sup>. Die Häufigkeit der Radionekrose lag in den Publikationen zwischen 1,6 und 6 % <sup>(3, 25, 43, 102, 161)</sup>, im Hochdosisbereich (größer 65 Gy HD) auch bis zu 19 % <sup>(25, 74)</sup>.

Die Radionekrose trat mit einer Latenz zwischen 2 Monaten und 19 Jahren nach Radiatio, üblicherweise zwischen 6 Monaten und 2 Jahren, auf <sup>(3, 5, 6, 23, 30, 117, 124)</sup>.

In dieser Studie wurde bei 5 Patienten (4,4 % der Fälle) eine Radionekrose ohne oder mit einem geringen Anteil vitalem Tumorgewebe diagnostiziert. Diese Häufigkeit war mit der Literatur vergleichbar. Bemerkenswert war, daß von diesen 5 Patienten, die eine Radionekrose erlitten, 4 mit intraarterieller ACNU Chemotherapie behandelt wurden und nur ein Patient (0,9 %) ohne Zytostatikatherapie eine Radionekrose erlitt. Dieses könnte auf einen wesentlichen Beitrag der intraarteriellen Chemotherapie auf die Entstehung einer Radionekrose schließen lassen.

Eine Unterscheidung zwischen Tumorprogression und Radionekrose ist mit der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) kaum möglich <sup>(23, 71, 74, 93, 117)</sup>. Die MRT zeigt jedoch eine erhöhte Sensitivität bei der Diagnose von

Spätveränderungen <sup>(6, 23)</sup>. Eine sichere Differenzierung gelingt nur histologisch entweder mittels einer Biopsie oder einer operativen Resektion <sup>(43, 74)</sup>.

Die tatsächliche Inzidenz der Radionekrose konnte in dieser Population nicht geklärt werden, da nur in 29,3 % der Fälle eine histologische Sicherung des Rezidivs durchgeführt wurde und in den verbleibenden Fällen die Rezidivdiagnose nur mittels CT oder MRT gestellt wurde. Evtl. wäre mit der Positronenemissionstomographie und dem SPECT eine bessere Differenzierung möglich <sup>(6, 93)</sup>.

Die Häufigkeit von kognitiven Störungen und die Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden wurde nicht untersucht, obwohl eine Berücksichtigung der Lebensqualität der Patienten zur Behandlungsplanung sicherlich sinnvoll und interessant wäre <sup>(91)</sup>. Auch wurde keine routinemäßige Untersuchung der endokrinen Funktionen durchgeführt. Diese Strahlenspätfolgen sollten bei der Planung künftiger Studien sicherlich in die Analyse mit einbezogen werden.

#### 4.3.2.6. Rezidivbestrahlung

32 Patienten wurden erst nach Auftreten eines Rezidivs der Radiatio zugeführt. Bei 24 von diesen Patienten wurde vor Beginn der Radiatio eine erneute Tumorresektion durchgeführt. 15 von diesen Patienten hatten bei der 1. Operation ein Gliom Grad II, bei 9 von diesen 15 Patienten ergab die Histologie bei der Rezidivoperation ein Gliom Grad III oder IV (anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom oder Glioblastoma multiforme).

Der hohe Anteil der Gliome Grad II unter den 24 erst beim Rezidiv nach vorheriger Operation bestrahlten Patienten erklärt den signifikanten ( $p = 0,04$ ) Überlebenszeitvorteil gegenüber primär mit Radiatio behandelten Patienten in der Gesamtgruppe. Da die Eingruppierung nach der bestrahlten Histologie erfolgte und die Überlebenszeit ab Diagnosestellung berechnet wurde (vergleiche 3.5.9.5.).

##### 4.3.2.6.1. Rezidivbestrahlung bei Gliomen Grad II

Vergleicht man die Überlebenszeit ab Diagnosestellung der Patienten, die primär ein Gliom Grad II hatten und erst nach Auftreten eines malignen Rezidivs bestrahlt

wurden, mit den Patienten, bei denen eine Radiatio eines Glioms Grad II (Gruppe 3) durchgeführt wurde, so ergab sich für die Patienten, die erst nach Auftreten eines malignen Rezidivs behandelt wurden, eine hochsignifikant schlechtere ( $p = 0,007$ ) Überlebenszeit. Patienten, die erst nach der 2. Operation eines Glioms Grad II bestrahlt wurden, zeigten eine vergleichbare Überlebenszeit wie primär radiierte Patienten.

Von 15 Patienten, die erst nach Auftreten eines Rezidivs der Radiatio zugeführt wurden, zeigten 9 ein malignes Rezidiv und nur 6 Patienten behielten ein Gliom Grad II bei. Damit beträgt das Risiko für eine deutliche Verkürzung der Überlebenszeit bei den erst beim Rezidiv bestrahlten Gliom-Grad-II-Patienten 60 %. Allerdings erhielten diese Patienten überwiegend nur eine Subtotalresektion im Rahmen der Primäroperation. Berger et al. 1994 zeigte, daß eine Totalresektion bei Gliomen Grad II zu einem geringeren Malignisierungsrisiko führt <sup>(8)</sup>.

Eine Reihe von Neurochirurgen stehen der Radiatio der Gliome Grad II im Rahmen der Primärtherapie kritisch gegenüber. Daher wird nicht selten die Bestrahlung erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert. Es gibt bisher keine prospektive randomisierte Studie, die den Stellenwert und den Zeitpunkt der Radiatio in der Therapie der Gliome Grad II klärt. Wünschenswert wäre eine solche Studie sicherlich auch in Hinblick auf die oben dargestellten Beobachtungen.

#### 4.3.2.6.2. Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorherige Operation

In 8 Fällen wurde die Bestrahlung des Rezidivs ohne erneute Operation durchgeführt. Das Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiatio betrug zwischen 40 und 85 Tagen, im Median 55 Tage; damit deutlich länger als der Median in der Gesamtgruppe mit 27 Tagen. 4 dieser Patienten hatten ein Glioblastoma multiforme, 2 ein anaplastisches Oligodendrogliom und je einer ein anaplastisches Astrozytom und ein Astrozytom Grad II.

Diese 8 Patienten lebten signifikant kürzer als Patienten, deren Rezidive vor der Radiatio operiert wurden oder die keinen Tumorprogress zwischen Operation und Radiatio erlitten haben.

Eine mögliche Erklärung wäre die größere Tumormasse bei Beginn der Radiatio, die zu einem schlechteren Ansprechen führen kann. Ein anderer Ansatz wäre, daß es sich wahrscheinlich um sehr aggressive Gliome handelte, da der Zeitraum bis zur Tumorprogression im Vergleich zu den übrigen Patienten so kurz war (kleiner als 55 Tage im Median, siehe Kapitel 4.2.2.). Nicht im Zusammenhang steht die rasche Tumorprogression mit dem operativen Resektionsausmaß, 50 % dieser Patienten wurden makroskopisch total und 50 % subtotal reseziert.

Auch in der Literatur fand sich die Aussage, daß Patienten, deren Gliom vor der Radiatio nicht operiert wurde, signifikant kürzer überlebten als Patienten, die eine Tumorresektion vor Beginn der Bestrahlung erhalten haben <sup>(12, 38)</sup>.

Es scheint daher sinnvoll zusein, wenn immer möglich vor dem Radiatiobeginn eine Tumorresektion anzustreben.

#### 4.3.3. Chemotherapie

Um die enttäuschenden Ergebnisse der Behandlung der Gliome Grad III und IV zu verbessern, werden seit vielen Jahren Chemotherapiestudien durchgeführt. Eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit konnte in den meisten Studien nicht gezeigt werden <sup>(6, 19, 94, 109, 136, 148, 149)</sup>. Allerdings erhöhte der Einsatz der Chemotherapie in einigen Studien den Anteil der länger als 18 Monate überlebenden Patienten, signifikant <sup>(5, 6, 94, 148, 149)</sup>.

Fine führte 1993 eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien durch und zeigte darin eine signifikant bessere Überlebenszeit für Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Er sah die Ursache für die unsichere Effektivität der Chemotherapie in einer zu kleinen Studiengröße.

In der hier beschriebenen Studie erhielten 26 Patienten eine Chemotherapie, davon 16 Patienten in Rahmen der Primärtherapie und 10 Patienten im Rahmen der Rezidivbehandlung. 9 Patienten wurden mit ACNU (davon 7 mit intraarterieller Applikation), 11 Patienten mit BCNU und 6 Patienten mit Mitoxantron behandelt. Die Anzahl der applizierten Zyklen schwankte zwischen 2 und 6 Zyklen.

Für die mit Chemotherapie behandelten Patienten ergab sich ein geringer, aber kaum verwertbarer, Überlebenszeitvorteil, auch in der Cox-Regression zeigte die

Chemotherapie keinen Einfluß auf die Überlebenszeit. Eine Erhöhung des Anteils Langzeitüberlebender konnte nicht festgestellt werden. Im Gegenteil, es fanden sich in der Gesamtgruppe und der Gruppe 1 ein geringerer Anteil Langzeitüberlebender unter den adjuvant zytostatisch Behandelten im Vergleich zu den nur mit Operation und Radiatio therapierten Patienten (Gesamtgruppe 42,3 % versus 51,7 %, 20 % versus 29,8 % in der Gruppe 1).

Die mangelnde Effektivität der Chemotherapie in dieser Studie könnte durch die kleine Gruppenstärke von nur 26 Patienten, eine damit verbundene Inhomogenität anderer Prognosefaktoren, die verschiedenen Zytostatikaregime und die intraarterielle Applikation bedingt sein. Fine 1993 errechnete in seiner Metaanalyse, daß eine klinische Studie, die je Behandlungsarm 250 Patienten bis zum Tode nachverfolgt, benötigt würde, um eine 80 prozentige Sicherheit für eine 25% Erhöhung des medianen Überlebens im Bereich des 5% Signifikanzlevels zu erhalten <sup>(34)</sup>. Die gemeinsame Auswertung dieser verschiedenen Regime ist sicherlich sehr kritisch zu bewerten, war aber durch die sehr kleine Fallzahl erforderlich. Diese Faktoren könnten das Fehlen eines Einflusses der Chemotherapie erklären. Außerdem wurden 7 der 26 Patienten mit intraarterieller Applikation von ACNU behandelt, diese Therapieform war mit gravierenden Spätschäden assoziiert. Es konnte aber auch bei diesen wenigen Patienten kein Einfluß auf die Überlebenszeit gezeigt werden.

#### 4.3.3.1. Intraarterielle Chemotherapie mit ACNU

Der dosislimitierende Faktor der Nitrosoharnstofftherapie ist die dosisabhängige Knochenmarkstoxizität <sup>(6, 65, 99)</sup>. Um eine Erhöhung der Zytostatikakonzentration im Bereich des Tumors bei gleichzeitig verminderter systemischer Toxizität zu erreichen, untersuchte man die intraarterielle Applikation verschiedener Zytostatika <sup>(6, 20, 110, 119)</sup>. Im Vergleich zu einer intravenösen BCNU-Gabe konnte nach intraarterieller BCNU-Applikation eine vierfach höhere Substanzkonzentration in Affengehirnen nachgewiesen werden <sup>(65, 119)</sup>, was den theoretischen Ansatz bestätigte. Deshalb unternahm man klinische Studien zur intraarteriellen Applikation mit BCNU. Diese mußten wegen großer Toxizitätsprobleme (Leukencephalopathie, Visusverluste) abgebrochen werden <sup>(6, 65, 119)</sup>. Außerdem ließ sich kein Überlebenszeitgewinn für die Patienten

feststellen. Für die Patienten mit anaplastischen Astrozytomen verkürzte sich durch die Toxizität der intraarteriellen Applikation sogar die Überlebenszeit<sup>(99, 121)</sup>.

ACNU erwies sich im Vergleich zu BCNU in einigen intravenösen Anwendungsstudien als genauso effektiv, aber weniger toxisch<sup>(6, 16, 99, 136, 146)</sup>. Deshalb untersuchte man auch die intraarterielle Applikation von ACNU<sup>(110)</sup>. Es ergaben sich geringere Komplikationsraten als bei der intraarteriellen Anwendung von BCNU.

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen der Neurochirurgischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden 7 Patienten aus dem hier untersuchten Kollektiv mit ACNU intraarteriell behandelt. 4 Patienten erhielten 2 intraarterielle Zyklen ACNU vor Beginn der Radiatio. Im Anschluß an die Radiatio wurde die Chemotherapie in intravenöser Applikationsform weitergeführt. 3 Patienten erhielten ACNU intraarteriell als Therapie des Rezidivs. 5 Patienten litten an einem Glioblastom, je einer an einem anaplastischen Astrozytom bzw. an einem anaplastischen Oligodendrogliom.

Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten unterschied sich nicht signifikant von der nicht mit intraarterieller Chemotherapie behandelten Patienten. Die mediane Überlebenszeit von 15,4 Monaten war mit der Literatur vergleichbar<sup>(90, 100, 110, 119, 121, 127, 136)</sup>. Eine Überblick ausgewählter intraarterieller Anwendungsstudien zeigt die Tabelle 4.3.

Alle 7 mit ACNU intraarteriell behandelten Patienten verstarben im weiteren Verlauf. Von vier dieser sieben Patienten existiert eine genaue Nachbeobachtung. Sie entwickelten im weiteren Verlauf eine klinische Verschlechterung, im Computertomogramm zeigte sich ein ausgeprägtes Ödem der weißen Substanz und es ergab sich der Verdacht auf ein Rezidiv wegen einer großen kontrastmittelanreichernden Masse. Die Patienten entwickelten Hirndrucksymptome und verstarben. In diesen 4 Fällen konnte eine Autopsie durchgeführt werden, bei der große Hirnnekrosen mit geringen Anteilen vitalen Tumorgewebes, ein ausgeprägtes Ödem der weißen Substanz, eine reaktive Astrozytose, eine Hyalinisierung und eine konzentrische

Sklerose der kleinen Gefäße auffielen. In der Nähe der Koagulationsnekrosen fanden sich bei der histologischen Untersuchung Lipidmakrophagen und Demyelinisierungsherde<sup>(140, 141)</sup>. Die Patienten verstarben zwischen 4 und 22 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus.

Artikel	Op, Radiatio und Chemotherapie	Bemerkung
Mortimer (90)	ia Cisplatin 10,8 Mo	
Papavero (100)	ia ACNU 40 Wo	81 % GBM
Roosen (110)	ia ACNU GBM 10,1 Mo	
Shapiro (119) BTCC 8301	iv BCNU 14 Mo ia BCNU 11,2 Mo	75 % GBM, 78 % Karnofsky-Index ≥ 70
Shapiro (119) BTCC 8420	iv PCNU 11,8 Mo ia Cisplatin 9,3 Mo	Median Alter 45 Jahre, 55% GBM, 79 % Karnofsky-Index ≥ 70
Shapiro (121)	iv BCNU 14,0 Mo ia BCNU 11,2 Mo	
Shibamoto (127)	ia ACNU GBM 15 Mo (36 Patienten), AA 33 Monate (11 Patienten)	60 % der Patienten nur Op und Radiatio, overall-Median Über- lebenszeit GBM 12 Mo, AA 18 Mo
Takaura (136)	ia ACNU GBM 14 Mo	

Tab. 4.3: Mediane Überlebenszeit bei intraarterieller (ia) Chemotherapie, ausgewählte Studien.

(Abkürzungen: OP = Operation, Mo = Monate, Wo = Wochen, GBM / G IV= Glioblastoma multiforme, AA / G III = anaplastische Astrozytome, ACNU, BCNU = Nitrosoharnstoffderivate, ia = intraarteriell, iv = intravenös)

Auch Tsubioi et al. 1995 beschrieb bei Patienten nach intraarterieller ACNU Gabe gehäuft Leukencephalopathien, wobei eine Korrelation zwischen der intraarteriellen Gesamtdosis von ACNU und dem Auftreten einer Leukencephalopathie bestand<sup>(143)</sup>. Chauveinc et al. 1996 konnte bei 27 intraarteriell mit ACNU behandelten Patienten keinen Fall einer Encephalopathie dokumentieren<sup>(20)</sup>.

Die nekrotische Encephalopathie nach intraarterieller Applikation scheint nicht nur eine typische Komplikation von BCNU, sondern auch von ACNU zu sein. In Kombination mit einer Radiatio kann die intraarterielle ACNU-Therapie ebenso mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein. Diese Komplikationen traten sowohl bei der Chemoradiatio als auch beim Einsatz der intraarteriellen Behandlung

des Rezidivs auf. Die intraarterielle Applikation von ACNU bedarf nach diesen Ergebnissen zumindest weiterer Überprüfung.

#### 4.3.4. Behandlung des Rezidivs nach Radiatio

Gliome Grad III und IV haben eine Rezidivhäufigkeit von nahe 100 % <sup>(6)</sup>. Daher erscheint die Frage nach der Effektivität einer Rezidivbehandlung sinnvoll. Üblicherweise steht dazu die Reoperation und/oder die Chemotherapie zur Verfügung. Eine erneute Radiatio ist zumeist nicht möglich, da eine erneute Radiatio die Strahlentoleranz des gesunden Hirngewebes weit überschreiten würde <sup>(73)</sup>, in Einzelfällen käme auch eine Brachytherapie in Betracht. Einige Studien konnten einen lebensverlängernden Effekt der Rezidivbehandlung dokumentieren <sup>(6, 11, 51, 65, 73, 110, 125, 152, 160)</sup>. Unklarheit herrscht jedoch darüber, welche Subgruppen am meisten von einer Rezidivbehandlung profitieren <sup>(11, 152)</sup>.

In dieser Studie erfolgte in 32 Fällen eine oder mehrere Nachoperationen, 10 Patienten erhielten eine Chemotherapie als Rezidivtherapie, in 2 Fällen wurde sowohl operiert als auch zytostatisch behandelt.

Die Überlebenszeiten der Patienten, deren Rezidiv behandelt wurde, und die der nicht rezidivbehandelten Patienten wurden verglichen. Nach Behandlung des Rezidivs überlebten die Patienten signifikant länger. In der Gesamtgruppe und der Gruppe 1+2 war dieser Unterschied hochsignifikant. In den Gruppen 2 und 4 ergab sich ein deutlicher, nicht signifikanter Trend, was an der geringen Fallzahl liegen dürfte.

Die Rezidivbehandlung erwies sich in der Cox-Regression, die auch die Inhomogenität der Population berücksichtigt, unabhängig von anderen Prognosefaktoren wie zum Beispiel Alter, Histologie (damit auch Gruppe), Karnofsky-Index, als signifikanter positiver Einflußfaktor auf die Überlebenszeit.

Daher erscheint die Suche nach besonders profitierenden Subgruppen nicht weiter sinnvoll. Es wäre dementsprechend festzustellen, daß alle Patienten, die sich in einem ausreichenden Allgemeinzustand befinden, eine Rezidivbehandlung erhalten sollten.

In der Gruppe 3 überlebten die 9 nicht behandelten Patienten im Median fast doppelt so lange wie die 9 behandelten Patienten. Dieser Unterschied war in der Kaplan-Meier-Schätzung durch die Fallzahl nicht signifikant. 4 der nicht rezidivtherapierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Auswertung kein Rezidiv erlitten und lebten noch. Bei diesen Patienten konnte eine Rezidivbehandlung mangels Korrelat natürlich nicht erfolgen. Diese Patienten überlebten seit 53,4 / 55,8 / 130,5 und 151,4 Monaten rezidivfrei. Aber auch nach Ausschluß der rezidivfreien Patienten zeigten die verbleibenden unbehandelten Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten, eine deutlich längere Überlebenszeit als die behandelten Patienten (im Median 82,4 Monate versus 49,4 Monate). Auch dieser Unterschied war in der Kaplan-Meier-Schätzung nicht signifikant.

Dieser Trend dürfte durch den Einfluß anderer Prognosefaktoren bedingt sein. Die Patienten unterschieden sich deutlich in ihrer Altersstruktur. Die 4 Patienten, die kein Rezidiv erlitten hatten, waren alle jünger als 40 Jahre bei Diagnosestellung, davon 2 jünger als 30 Jahre. Auch von den 5 Patienten, die ein Rezidiv zeigten, aber keine Therapie erhielten, war kein Patient älter als 40 Jahre bei Diagnosestellung, 3 Patienten waren jünger als 30 Jahre. Im Gegensatz dazu waren alle Patienten, die eine Rezidivbehandlung erhalten haben, älter als 30 Jahre, 4 waren zwischen 30 und 39 Jahre alt, 2 zwischen 40 und 49 Jahre und 3 waren älter als 49 Jahre.

Ein jüngeres Alter ist ein unabhängiger, signifikanter Prognosefaktor für ein längeres Überleben. Diese Altersinhomogenität der Gruppen erklärt, warum wider Erwarten die Patienten, deren Rezidiv behandelt wurden, kürzer überlebten.

Mit dem oben geschilderten Ergebnis der Cox-Regression wurde auch der ungünstige Trend der Gruppe 3 in der Kaplan-Meier-Schätzung nivelliert. In dieser Gruppe ergab sich in der Kaplan-Meier-Schätzung ein schlechteres Ergebnis nach Rezidivbehandlung als ohne Therapie. Dieses war durch die beschriebenen Inhomogenitäten anderer Prognosefaktoren bedingt. Die Cox-Regression zeigte unabhängig von der Gruppe einen signifikanten Vorteil für die Patienten, die einer Rezidivbehandlung zugeführt wurden. Daher scheint allgemein zu gelten, daß eine Rezidivbehandlung

sinnvoll ist, wie es die Unabhängigkeit von anderen Prognosefaktoren in der Cox-Regression deutlich macht.

#### 4.3.4.1. Reoperation des Rezidivs nach Radiatio

Der Einfluß der Rezidivoperation auf die Überlebenszeit war im Ergebnis vergleichbar mit dem oben gesagten zur Rezidivbehandlung. Was zu erwarten war, da 80 % der Rezidive mittels Operation therapiert wurden. In der Gesamtgruppe, der Gruppe 1, der Gruppe 2, der Gruppe 4 und der Gruppe 1+2 überlebten reoperierte Patienten länger als nicht reoperierte. Dieser Unterschied war in der Gruppe 1 und 1+2 hochsignifikant ( $p = 0,01$ ), in der Gruppe 3 gilt erneut das oben gesagte.

Ein vergleichbar günstiger Einfluß der Rezidivoperation ist auch an anderer Stelle publiziert worden <sup>(6, 11, 51, 110, 114, 160)</sup>. Zusätzlich erreichte die erneute Operation zumeist eine Verbesserung des Allgemeinzustandes <sup>(160)</sup>, dieses hat sicherlich eine große Wertigkeit für den Patienten.

#### 4.3.4.2. Chemotherapie des Rezidivs nach Radiatio

Die Chemotherapie kann eine effektive weitere Palliation nach Auftreten eines Rezidivs erreichen <sup>(15, 32, 65, 106)</sup>. Von einigen Autoren wurde sogar empfohlen, die Chemotherapie eventuell erst nach der Diagnose eines Rezidivs einzusetzen, da sie dann effektiver sei als im Rahmen der Primärtherapie <sup>(6, 32, 65, 111)</sup>. Die Effektivität der Chemotherapie beim Rezidiv hinsichtlich der Überlebenszeit scheint weniger günstig zu sein als die der Reoperation <sup>(125)</sup>.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Einfluß der Chemotherapie des Rezidivs auf die Überlebenszeit gezeigt werden, was bei der geringen Fallzahl von 10 Patienten auch nicht verwunderlich war. Ein deutlicher Trend zu einer besseren medianen Überlebenszeit war jedoch in allen Studiengruppen für die mit Chemotherapie nach Auftreten eines Rezidivs behandelten Patienten zu erkennen (Gesamtgruppe 34,4 Monate versus 18,6 Monate, Gruppe 1 15,4 Monate versus 12,4 Monate, Gruppe 2 34,4 Monate versus 24,5 Monate, Gruppe 3 130,5 Monate versus 82,8 Monate).

Ein Vergleich der Patienten der Gruppe 1+2, die im Rahmen der primären Therapie eine zytostatische Behandlung erhalten hatten, mit den Patienten der Gruppe 1+2, die erst nach Auftreten des Rezidivs chemotherapiert wurden, ergab trotz der geringen Patientenzahl ein nicht signifikanter Trend zu Gunsten der erst im Rahmen der Rezidivbehandlung chemotherapierten Patienten (medianes Überleben 15,7 Monate versus 12,6 Monate). Dieses entsprach auch der Literatur<sup>(6, 32, 65, 111)</sup>. Allerdings bestand ein deutlich höherer prozentualer Anteil von anaplastischen Astrozytomen unter den erst beim Rezidiv chemotherapierten Patienten deutlich höher (42,9 % versus 25 %), was diesen Trend auch erklären könnte.

#### 4.4. Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren ist bisher publiziert worden. Dabei hatten klinische Faktoren bzw. patienten- oder tumorassoziierte Faktoren oft mehr Einfluß auf das Überleben der Patienten als unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen<sup>(27, 28, 30, 123)</sup>. Deshalb ist es wichtig, eine Schichtung der Prognosefaktoren vorzunehmen oder zumindest die Verteilung und das Erreichen eines Signifikanzlevels der Faktoren in den Studienpopulationen zu kennen, um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur zu ermöglichen<sup>(6, 30, 118, 119, 123)</sup>. Die wichtigsten dieser Prognosefaktoren waren Histologie, Grading, Alter und Allgemeinzustand nach Karnofsky<sup>(74, 119, 120, 155)</sup>.

##### 4.4.1. Histologie, Grading

Die Histologie und das Grading hatten einen großen prognostischen Wert. Die Überlebenszeiten der Patienten verschiedener Histologien und Gradings unterschieden sich hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Für Glioblastome lag sie im Median bei 12 Monaten, für anaplastische Oligodendrogliome bei 15,4 Monaten, für anaplastische Astrozytome bei 25,1 Monaten und für Gliome Grad II bei 81,6 Monaten. Dieser Einfluß der Histologie und des Gradings auf die Prognose erwies sich in der Cox-Regression als unabhängig signifikant von allen anderen Einflußfaktoren.

Ein vergleichbares Ergebnis im Hinblick auf den prognostischen Wert der Histologie wurde in vielen Studien publiziert<sup>(4, 6, 7, 18, 19, 28, 30, 31, 37, 39, 48, 50, 69, 74, 85, 89, 92, 93, 99, 110, 113, 115, 118, 119, 120, 123, 127, 132, 144, 145, 149, 159)</sup>.

Devaux et al. 1993 und May et al. 1991 zeigten bessere Überlebenszeiten für anaplastische Oligodendrogliome als für anaplastische Astrozytome <sup>(31, 85)</sup>. In diesem Patientengut fanden wir ein gegenteiliges Bild. Im Krankengut traten nur 7 anaplastische Oligodendrogliome auf, so daß dieser Effekt durch eine ungünstige Selektion entstanden sein könnte. Allerdings war zum Beispiel die Altersstruktur beider Gruppen vergleichbar.

Da die Histologie einen großen Einfluß auf die Prognose hat wurden alle weiteren Faktoren sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Untergruppen untersucht.

#### 4.4.2. Alter

Ebenso wichtig, vielleicht sogar wichtiger, als die Kenntnis der Histologieverteilung ist die Kenntnis der Altersstruktur, um verschiedene Studien miteinander sinnvoll zu vergleichen, da auch das Alter einen unabhängigen signifikanten Prognosefaktor darstellt <sup>(4, 6, 7, 10, 13, 18, 19, 27, 28, 30, 31, 37, 38, 39, 50, 51, 56, 57, 58, 60, 69, 74, 78, 80, 89, 92, 93, 96, 99, 101, 102, 113, 115, 118, 119, 120, 123, 128, 130, 131, 132, 142, 144, 148, 149, 159)</sup>.

Sheline 1990 postulierte eine Unabhängigkeit der Prognose vom Tumorgrading bei einem Lebensalter von mehr als 60 Jahren. Auch in dieser Studie zeigte sich für älter als 60jährige Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Histologien, wobei bei den Gliomen Grad II kein Patient älter als 60 Jahre war, was für die Therapieplanung wesentlich sein könnte. In den Altersstufen bis 40 Jahre und zwischen 41 und 59 Jahren unterschied sich die Prognose der unterschiedlichen Histologien hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,004$ ).

Dieses hebt die große Wertigkeit des Prognosefaktors Alter hervor.

Nicht selten wurde eine Abhängigkeit der Faktoren Histologie und Alter vermutet, da man bei jüngeren Patienten häufiger Gliome Grad I und II und bei älteren Patienten häufiger Glioblastome diagnostiziert <sup>(7, 19, 48)</sup>. Eine solche Assoziation zwischen Alter und Histologie ließ sich auch in dieser Population nachweisen.

So lag das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung in der Gruppe der Gliome Grad II bei 36 Jahren, bei den anaplastischen Oligodendrogliomen bei 48 Jahren, in der Gruppe der anaplastischen Astrozytome bei 48,5 Jahren und bei den Glioblastomen bei 52,5 Jahren. Es ist deutlich zu erkennen, daß höheres medianes Alter mit höheren Gradingstufen assoziiert war.

Deshalb wurden auch diese Faktoren mittels Cox-Regression überprüft. Hierbei lies sich, wie auch in anderen Studien <sup>(7, 19, 48)</sup>, eine Unabhängigkeit des Einflusses der beiden Faktoren auf die Überlebenszeit trotz der oben beschriebenen Assoziation feststellen.

#### 4.4.3. Allgemeinzustand nach Karnofsky

Der Allgemeinzustand ist ein wichtiger Prognosefaktor bei Gliomen. In einigen Studien konnte für den praeoperativen Allgemeinzustand ein signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit gezeigt werden <sup>(19, 31, 92, 113, 125, 132, 149)</sup>. Die meisten Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Karnofsky-Index vor Beginn der Radiatio und zeigten einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit.

In dieser Studie wurden sowohl der Einfluß des Allgemeinzustandes vor Beginn der Radiatio, als auch nach der Radiatio und die Veränderung des Karnofsky-Indexes unter Bestrahlung ausgewertet.

Patienten in einem guten (Karnofsky-Index 70 bis 80) oder sehr guten (90 bis 100) Allgemeinzustand vor Radiatio lebten hochsignifikant ( $p = 0,006$ ) länger als Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand (weniger als 70), vergleichbar mit der Literatur <sup>(6, 10, 19, 27, 28, 30, 39, 51, 56, 57, 60, 67, 69, 72, 74, 78, 80, 85, 88, 89, 92, 93, 96, 115, 130, 145, 99, 101, 102, 118, 120, 123, 125, 128, 132, 148, 149, 159)</sup>.

Auch die Unterscheidung zwischen einem guten und sehr guten Allgemeinzustand vor Radiatio zeigte einen signifikanten Einfluß ( $p = 0,01$ ), wie schon von Walker et al. 1978 beschrieben wurde <sup>(148)</sup>. In den Gruppen 1 und 1+2 ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. In der Gruppe 2 zeigte sich ein deutlicher Trend zu einem längeren Überleben bei einem besseren Allgemeinzustand (medianes Überleben 18,8 Monate bei einem Karnofsky-Index von weniger als 70 versus 27,5 Monate bei einem

Karnofsky-Index von mindestens 70). Dieser Trend war jedoch nicht signifikant, was durch die geringe Fallzahl bedingt sein dürfte, da in dieser Gruppe nur 3 Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand aufwiesen.

Der Karnofsky-Index vor Radiatio hatte unabhängig von anderen Faktoren einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit, wie hier in der Cox-Regression gezeigt ( $p = 0,03$ ) und von andern Autoren <sup>(19, 113, 149)</sup> ebenfalls publiziert wurde.

Es erscheint daher wichtig und sinnvoll, daß die Patienten durch eine operative Tumormassenreduktion und eine symptomatische Therapie in einen guten Allgemeinzustand vor Beginn der Radiatio versetzt werden, wobei die Tumorresektion per se häufig schon zu einer Verbesserung der Symptomatik und des Allgemeinzustandes führt.

Ebenfalls ist der Allgemeinzustand nach Radiatio ein signifikanter Prognosefaktor. Patienten mit einem schlechteren Karnofsky-Index als 70 nach der Radiatio überlebten signifikant kürzer (Gesamtgruppe  $p = 0,01$ , Gruppe 1+2  $p = 0,02$ ). In den Untergruppen ergaben sich nur nicht signifikante Trends.

In der Gruppe 1+2 (Glioblastome und anaplastische Astrozytome) erwies sich auch der Karnofsky-Index nach Radiatio in der Cox-Regression als unabhängig von allen anderen Faktoren als signifikant ( $p = 0,05$ ).

Betrachtete man die Veränderung des Allgemeinzustandes im Vergleich vor und nach Radiatio, so änderte sich der Karnofsky-Index in 55 % der Fälle nicht. In 30,6 % der Fälle kam es zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes und nur in 14,4 % zu einer Verschlechterung. Diese Veränderungen des Karnofsky-Indexes im Vergleich vor und nach Radiatio waren hochsignifikante Einflußfaktoren auf das Überleben (Gesamtgruppe  $p < 0,0001$ , Gruppe 1  $p = 0,0005$ ), wobei Patienten, bei denen sich der Allgemeinzustand verschlechterte, kürzer lebten als Patienten, deren Karnofsky-Index sich verbesserte oder stabil blieb.

Die Veränderung des Allgemeinzustandes erwies sich in der Cox-Regression als nicht unabhängig von anderen Faktoren, was durch den überproportional großen Anteil von Glioblastom-Patienten (75 %) unter den sich im Allgemeinzustand verschlechternden

Patienten erklärt werden kann. Außerdem zeigten 75 % der Patienten, deren Karnofsky-Index sich verschlechterte, einen Tumorprogress am Ende der Radiatio. Dieses erklärt, warum keine Unabhängigkeit gezeigt werden konnte.

Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter Radiatio war häufig mit einem Tumorprogress assoziiert. Daher sollte bei Auftreten dieser Situation eine entsprechende weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Das häufige Auftreten einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Glioblastom-Patienten könnte auf eine relativ geringe Radiosensibilität dieser Tumoren hinweisen.

#### 4.4.4. Geschlecht

Die Geschlechterverteilung ähnelte sich in allen Gruppen, mit einem geringen Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Diese Verteilung entsprach den bisher publizierten Verteilungen <sup>(19, 28, 35, 41, 89, 149)</sup>. Nur in der Gruppe 3 überwogen die Frauen etwas, was durch die geringe Fallzahl bedingt sein dürfte.

Das Geschlecht hatte in dieser Studie keinen Einfluß auf die Überlebenszeit. In der Literatur fand man differierende Angaben. Hinkelbein et al. 1984 ermittelte für Frauen signifikant schlechtere Ergebnisse, Kallio et al. 1991 und Sheline 1990 zeigten das Gegenteil <sup>(50, 58, 123)</sup>. Überwiegend wurde ein Einfluß des Geschlechtes auf die Überlebenszeit verneint <sup>(57, 72, 115, 127, 131)</sup>.

#### 4.4.5. Tumorlokalisationen und Tumolvolumen

Die Seitenlokalisation, bzw. die Infiltration der dominanten oder nicht dominanten Hemisphäre, stellte in Übereinstimmung mit der Literatur <sup>(48, 50, 60, 67, 127)</sup> keinen Prognosefaktor dar.

Zur prognostischen Wertigkeit der Tumorlokalisation in den unterschiedlichen Hirnarealen lassen sich differierende Angaben in der Literatur finden, wobei in diesen Studien häufig nur ein univariater Test durchgeführt wurde und eine Analyse auf Unabhängigkeit fehlte.

Die Beteiligung des Parietallappens wurde in der Literatur sowohl als positiver <sup>(48)</sup> als auch als negativer Prognosefaktor <sup>(30, 85, 148)</sup> beschrieben. Frontale Läsionen waren mit

einem besseren Überleben assoziiert als andere Tumorlokalisationen <sup>(27)</sup>. Eine Beteiligung des Temporallappens erwies sich als negativer Prognosefaktor <sup>(48)</sup>.

In dieser Studie zeigte die Beteiligung des Temporallappens eine signifikant schlechtere Prognose als andere Tumorlokalisationen für die Glioblastome in der Kaplan-Meier-Schätzung. In den übrigen Gruppen ergaben sich nicht signifikante Trends, wobei die Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen einen Trend zu einem längeren Überleben bei einer temporalen Tumorlokalisation zeigten.

Wichtiger erscheint in diesem Zusammenhang die differenziertere Testmethode der Cox-Regression. Hierin erwies sich die Tumorlokalisation im Temporallappen sowohl in der Gesamtgruppe ( $p = 0,0009$ ) als auch in der Gruppe 1+2 ( $p = 0,005$ ) als ein unabhängig von anderen Faktoren signifikanter, negativer Prognosefaktor, das heißt Patienten mit einer temporalen Tumorlokalisation lebten kürzer. Damit wurden die Trends in der Kaplan-Meier-Schätzung für die anaplastischen Astrozytome und Oligodendrogliome nivelliert.

Ebenso ergab diese statistische Methode für die parietale Tumorlokalisation einen unabhängig signifikanten negativen Prognosefaktor ( $p = 0,05$ ).

Für die Beteiligung des Frontal- oder Occipitallappens sah man nicht signifikante Trends, bei frontaler Lokalisation zu einem besseren und bei occipitaler Lokalisation zu einem schlechteren Überleben. Diese Trends waren mit der Literatur vergleichbar <sup>(27, 127)</sup>.

In der Literatur fand man für Tumorlokalisationen im Bereich der Stammganglien, des Stammhirnes oder nahe der Mittellinie eine schlechtere Prognose als für eine Lokalisation im Bereich der Hemisphären <sup>(31, 50, 51, 67)</sup>, da in diesen Regionen recht rasch lebensnotwendige Zentren von einer Tumordestruktion betroffen sind.

In dieser Studie überlebten die Patienten, deren Gliome im Bereich der Stammganglien und des Stammhirnes lokalisiert waren, signifikant ( $p = 0,02$ ) länger als Patienten mit Lokalisation im Bereich der Hemisphären. Im Test auf Unabhängigkeit wurde keine Signifikanz erreicht. Erklären lässt sich das bessere Überleben dieser

Patienten durch eine Ungleichgewichtung wesentlicher Prognosefaktoren. Die Patienten mit „tiefer“ Tumorlokalisation waren jünger als die Vergleichsgruppe, der älteste Patient war 57 Jahre alt, alle anderen waren jünger als 33 Jahre. Außerdem überwogen bei diesen Patienten Gliome Grad II und III (3 Gliome Grad II, 2 anaplastische Astrozytome, 1 Glioblastom).

Diese Häufung günstiger Prognosefaktoren erklärte das bessere Überleben der Patienten mit einer Stammganglien- oder Stammhirninfiltration. Innerhalb der einzelnen Gruppe ergab sich keine signifikante Differenz in den Überlebenszeiten, auch zeigte der Test auf Unabhängigkeit verständlicherweise keine Signifikanz. .

Eine mittelliniennahe Tumorlokalisation trat in 11 Fällen auf. Ein wesentlicher Einfluß auf die Überlebenszeit konnte nur in der Gruppe 2 (anaplastische Astrozytome) gezeigt werden, der auch statistische Signifikanz erreichte ( $p = 0,01$ ). Die negative Auswirkung der parasagittalen Tumorlokalisation auf die Überlebenszeit kann durch die Neigung der Gliome, Nervenbahnen zur raschen Ausbreitung zu nutzen<sup>(17, 45)</sup>, erklärt werden. Parasagittal lokalisierte Gliome liegen nahe am Corpus callosum und damit nahe der Nervenbahnen, die die beiden Hemisphären verbinden. Dadurch ist eine Dissimination gut möglich, was eine Erklärung für die schlechtere Prognose dieser Tumoren sein könnte. Patienten mit parasagittalen Gliomen lebten im Median 14,6 Monate im Vergleich zu 27,5 Monaten, wenn keine mittelliniennahe Tumorlokalisation vorlag. Dieser Einfluß auf die Überlebenszeit war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren<sup>(31, 50, 51, 67)</sup>.

Bei 7 Patienten wurden multizentrische Gliome diagnostiziert. 5 dieser Patienten litten an einem Glioblastom. Weder in der Gesamtgruppe noch unter den Glioblastomen zeigte sich ein signifikanter Einfluß multizentrischen Gliomen auf die Überlebenszeit.

Ein Einfluß des praeoperativen Tumolvolumens auf die Überlebenszeit konnte in dieser Studie wie auch in anderen<sup>(42, 119, 120, 123, 159)</sup> nicht gezeigt werden.

#### 4.4.6. Anamnesedauer

Patienten, deren Anamnesedauer mindestens 6 Monate betrug, überlebten signifikant länger als Patienten mit einer kürzeren Anamnese ( $p = 0,009$ ). Auch für die 7 Glioblastompatienten mit einer 6monatigen oder längeren Anamnesedauer lies sich ein signifikanter Überlebenszeitvorteil nachweisen ( $p = 0,02$ ). Bei den anaplastischen Astrozytomen zeigte sich ein deutlicher Trend zugunsten der Patienten mit einer längeren Anamnese (29 Monate versus 24,3 Monate), der aber nicht statistisch signifikant war. In der Gruppe 3 ergab sich kein Unterschied in der Überlebenszeit, in der Gruppe 4 hatte nur 1 Patient eine längere Anamnesedauer.

Dieser Einfluß einer mindestens 6monatigen Anamnesedauer ist vergleichbar mit der Literatur<sup>(6, 19, 30, 51, 99, 101, 115, 118, 119, 123, 149)</sup>.

Erklärt werden könnten diese längeren Überlebenszeiten bei längerer Anamnese durch die Theorie eines Krankheitsbeginns mit einem Gliom Grad I oder II<sup>(13, 30, 77, 85, 88, 154)</sup>. Dieses würde zunächst langsam wachsen und damit eine geringe Symptomatik verursachen, so daß der Patient entweder keinen Arzt konsultiert oder eine weiterführende Diagnostik nicht für erforderlich gehalten wird. Erst im weiteren Verlauf würde der Tumor zu einem höheren Grading transformieren und dann durch das raschere und destruktivere Wachstum zu einer beeinträchtigenden Symptomatik führen. Damit wäre auch der nicht vorhandene Einfluß der Anamnesedauer bei den Gliomen Grad II erklärt.

#### 4.4.7. Symptomatik

Einige Studien ermittelten einen signifikanten Einfluß verschiedener Initialsymptome oder Symptome bei Diagnosestellung auf die Überlebenszeit<sup>(6, 19, 30, 31, 51, 85, 89, 99, 118, 119, 123, 128, 148, 149)</sup>. Untersucht wurden in dieser Studie die Symptome Cephalgie, Anfälle, Sehstörungen, Hirnnerven- und Bewußtseinsstörungen, hirnorganisches Psychosyndrom, motorische Defizite und fokale neurologische Symptome.

Kopfschmerz war das häufigste Symptom bei Diagnosestellung. In dieser Population lebten Patienten, die Kopfschmerzen als Initialsymptom präsentierten, signifikant ( $p = 0,05$ ) kürzer als Patienten, die keine Kopfschmerzen hatten. In den Untergruppen

zeigten sich nicht signifikante Trends. Auch in der subtileren Cox-Regression erwies sich das Symptom Cephalgie als unabhängiger, signifikanter, negativer Prognosefaktor ( $p = 0,004$ ).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu dem von Walker et al. 1980 publizierten. Er beschrieb Kopfschmerz als einen positiven Prognosefaktor <sup>(149)</sup>. Ein Test auf Unabhängigkeit von anderen Prognosefaktoren wurde aber von ihm nicht durchgeführt, wodurch diese Analyse schwierig zu interpretieren ist.

Das Auftreten von Anfällen hingegen war mit einer längeren Überlebenszeit assoziiert. Für die Gesamtgruppe war dieses Ergebnis hochsignifikant ( $p = 0,0003$ ), in den Gruppen 1 und 1+2 signifikant ( $p$  von 0,02). Bei den anaplastischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen und bei den Gliomen Grad II ergaben sich nur nicht signifikante Trends, was durch die geringe Fallzahl bedingt sein dürfte.

In der Cox-Regression ließ sich eine Unabhängigkeit nicht nachweisen. Dieses dürfte dadurch bedingt sein, daß das Initialsymptom Anfälle überproportional häufig bei Gliomen Grad II und bei Patienten in einem jüngeren Alter bei Diagnosestellung aufgetreten ist.

Unter den Glioblastompatienten kam es nur bei 32,2 % der Patienten zu Krampfanfällen, während bei den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen 57,7 %, bei den anaplastischen Oligodendrogliomen 42,8 % und bei den Gliomen Grad II sogar 77,7% der Patienten Anfälle zeigten. Von den Patienten, die maximal 39 Jahre alt bei Diagnosestellung waren, boten 61,7 % Anfälle, bei den 40 bis 59 Jahre alten verringerte sich dieser Anteil auf 43,9 % und bei den älteren Patienten auf 27,3 %.

Diese Zahlen machen die Assoziation zwischen Krampfanfällen, Gliomen Grad II und jüngeren Alter deutlich. Dieser Zusammenhang erklärte sowohl das signifikant längere Überleben bei der univariaten Analyse als auch das Ergebnis des Testes auf Unabhängigkeit.

Auch in der Literatur wurden Anfälle als positiver Prognosefaktor beschrieben <sup>(19, 30, 31, 89, 99, 118, 148, 149)</sup>. Allerdings wurde in diesen Studien zumeist nicht untersucht, ob

das signifikante Ergebnis nicht durch eine Assoziation mit anderen günstigen Prognosefaktoren zustande kam.

Wie schon von Chang et al. 1983 und May et al. 1991 gezeigt, überlebten Patienten mit einer initialen Aphasie auch in dieser Studie signifikant kürzer ( $p = 0,03$ ) als Patienten ohne eine Sprachstörung<sup>(19, 85)</sup>. In den Untergruppen ergaben sich nicht signifikante Trends zu einer verkürzten Überlebenszeit bei Präsentation einer Aphasie als Initialsymptom. Wichtig erscheint, daß kein Patient der Gruppe 3 dieses Erstsymptom aufwies.

In Übereinstimmung mit anderen Publikationen<sup>(119, 149)</sup> konnte auch in dieser Studie ein negativer Einfluß des hirnrorganischen Psychosyndroms als frühes Symptom auf die Überlebenszeit dokumentiert werden. Patienten mit einem Psychosyndrom hatten eine mediane Überlebenszeit von 13,2 Monaten im Vergleich zu 19,2 Monaten bei Patienten ohne dieses Symptom. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,03$ ). In den Untergruppen ergab sich ein ähnliches Verhältnis der Überlebenszeiten. Hier war der Unterschied durch die geringere Fallzahl nicht signifikant. In der Gruppe 3 trat ein hirnrorganisches Psychosyndrom als Initialsymptom nicht auf, was auf eine Assoziation dieses Symptoms zu Gliomen Grad III und IV schließen läßt. Daher konnte eine Unabhängigkeit auch nicht gezeigt werden.

Angaben über die Häufigkeit und die Wertigkeit als Prognosefaktor des Symptoms Gewichtsverlust ließen sich in der Literatur nicht finden. Bei 6,5 % der Glioblastom-Patienten wurde ein Gewichtsverlust bemerkt, in den anderen Gruppen trat dieses Symptom nicht auf. Der Gewichtsverlust erwies sich als hochsignifikanter ( $p < 0,0001$ ), negativer Prognosefaktor. Glioblastom-Patienten mit diesem Symptom hatten eine mediane Überlebenszeit von 5,2 Monaten im Vergleich zu 13,2 Monaten ohne Gewichtsverlust. Die Cox-Regression zeigte nicht nur den Gewichtsverlust als unabhängig von anderen Faktoren hochsignifikanten ( $p = 0,0003$ ) Prognosefaktor, sondern gab auch über den hohen Koeffizienten von 2,9 den großen Einfluß auf die Überlebenszeit an. Berichtet ein Patient, bei dem der Verdacht auf ein Gliom besteht, von einem Gewichtsverlust in der letzten Zeit, so handelt es sich am ehesten um ein

Glioblastom. Wenn sich histologisch ein Glioblastom bestätigt, liegt für diesen Patienten eine extrem schlechte Prognose vor, so daß auch die therapeutischen Maßnahmen daran orientiert sein sollten.

Obwohl von anderen Autoren <sup>(6, 19, 30, 51, 118, 123, 128, 149)</sup> Bewußtseinsstörungen, motorische Defizite, Sehstörungen und fokale neurologische Störungen als signifikante Prognosefaktoren beschrieben wurden, konnte hier kein Einfluß der Erstsymptome komplette Hirndrucksymptomatik, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Ataxie und Leistungsknick auf die Prognose dokumentiert werden. Dieses war am ehesten durch einen gravierenderen Einfluß anderer Faktoren bedingt.

#### 4.4.8. Therapieassoziierte Prognosefaktoren

##### 4.4.8.1. Tumorverhalten unter Radiatio

Bei 20 von 113 Patienten trat unter oder am Ende der Radiatio ein Tumorprogress auf. Diese Patienten überlebten signifikant kürzer als Patienten ohne Hinweise auf ein Rezidiv oder mit einer erreichten Tumorverkleinerung am Ende der Radiatio ( $p < 0,0001$ ). Auch beim Test auf Unabhängigkeit von anderen Faktoren ließ sich ein signifikantes Ergebnis feststellen. Bei den Gliomen Grad II trat in keinem Fall ein Tumorprogress auf. Dieser prognostische Einfluß eines Tumorprogresses war zu erwarten, da die Gliome, bei denen es unter Radiatio zu einem Tumorprogress kommt, als radioresistent einzustufen sind und daher die Radiatio keine oder eine verringerte Wirkung auf das Tumorwachstum hat. Auch andere Autoren konnten diesen prognostischen Effekt des Tumorverhaltens unter Radiatio nachweisen <sup>(42, 119, 120, 159)</sup>.

##### 4.4.8.2. Länge des Zeitintervalles zwischen letzter Operation und Radiatio

Die Länge des Zeitintervalles zwischen letzter Operation und Radiatio schwankte ganz erheblich, im Median lag sie bei 27 Tagen. Vergleicht man die Patienten, bei denen das Intervall mehr als 4 Wochen dauerte, mit Patienten, bei denen dieses Intervall maximal 4 Wochen dauerte, so ergab sich in der Kaplan-Meier-Schätzung keine prognostische Relevanz. In dem differenzierteren Verfahren der Cox-

Regression erwies sich dieser Faktor aber als unabhängig signifikant (Gesamtgruppe  $p = 0,007$ , Gruppe 1+2  $p = 0,003$ ), wobei Patienten, bei denen der zeitlicher Abstand zwischen Operation und Beginn der Radiatio länger war, auch länger überleben. Die genaue Länge des Zeitabstandes, ab dem eine günstigere Prognose begann, konnte nicht ermittelt werden. In der Literatur ließen sich zu dieser Beobachtung keine Angaben finden.

Der niedrige Koeffizient in der Cox-Regression implizierte einen eher geringen Einfluß auf die Überlebenszeit, so daß ein Abstand von 4 Wochen zwischen letzter Operation und Beginn der Radiatio sicherlich ausreichend ist; um so mehr es bei einer zu langen Dauer möglicherweise in diesem Intervall zu einem Tumorprogress käme und dadurch die Prognose deutlich schlechter werden würde (siehe auch 4.3.2.6.2.).

#### 4.5. Rezidivmuster

In der Analyse des für die Rezidivmusteranalyse ausgewählten Patientengutes konnte gezeigt werden, daß diese Untergruppe für die Gesamtheit aller Gliome Grad III und IV dieser Studie repräsentativ ist. Des weiteren konnte im Vorangegangenen eine Vergleichbarkeit der untersuchten Population mit der Literatur gezeigt werden, damit können die in die Rezidivmusteranalyse eingeschlossenen Patienten allgemein als repräsentativ angesehen werden.

##### 4.5.1. Darstellung des Rezidivmusters

In der Literatur finden sich einige Studien, die sich mit dem Rezidivmuster der Gliome Grad III und IV befassen <sup>(2, 9, 40, 44, 47, 52, 81, 84, 104, 129, 151)</sup>. Hierbei sind die Patienten unterschiedlich behandelt worden. Die Patienten in den Studien von Wallner et al. 1989 und Hochberg et al. 1980 erhielten eine Ganzhirnbestrahlung, während in den Studien von Garden et al. 1991, Hess et al. 1994 und Pu et al. 1995 eine lokalisierte Bestrahlung verabreicht wurde <sup>(40, 47, 52, 104, 151)</sup>. Löffler et al. 1990, Sneed et al. 1994 und Halligan et al. 1996 berichteten über das Rezidivmuster nach Brachytherapie <sup>(44, 81, 129)</sup>.

Wallner et al. 1989 führte eine differenzierte Studie an 34 Rezidiven von Gliomen Grad III und IV durch. Er dokumentierte 58 % aller Rezidive innerhalb von 1 cm und 78 % innerhalb von 2 cm um die praeoperative Tumorgrenze herum <sup>(151)</sup>. Hochberg und Pruitt 1980 fanden 80 % aller Rezidive von Gliomen Grad III und IV seiner Studie innerhalb von 2 cm um den Primärtumor <sup>(52)</sup>. Masey und Wallner 1990 untersuchten bei Patienten, die ein dokumentiertes 2. Rezidiv zeigten, den Abstand dieses 2. Rezidivs zum Primärtumor und fanden 66,7 % innerhalb von 2 cm um den Rand des Primärtumors <sup>(84)</sup>.

Diese Daten nach Ganzhirnbestrahlung waren vergleichbar den hier gezeigten Ergebnissen nach lokalisierter Radiatio, mit einem maximalen Abstand zwischen Primärtumorrund und äußerer Begrenzung des Rezidivs von 2 cm in 73,9 % aller Rezidive. Multizentrische Rezidive traten nach unifokalen Primärtumoren selten auf. In dieser Studie fanden sich diese in 7,3 % der Fälle, Wallner et al. 1989 konnte von keinem solchen Fall berichten.

In den veröffentlichten Studien zum Rezidivmuster nach lokaler Radiatio wurden die Patienten - vergleichbar der Bestrahlungsplanung der WCR-Klinik - im Bereich der praeoperativen Tumormasse mit einem Sicherheitssaum von 1 bis 3 cm behandelt. Pu et al. 1995 <sup>(104)</sup> berichtete, daß alle aufgetretenen Rezidive innerhalb dieses Zielvolumens lokalisiert waren, während bei Hess et al. 1994 86 % der Rezidive von 58 Patienten komplett innerhalb des Zielvolumens, 9 % teilweise außerhalb und 5% komplett außerhalb des Zielvolumens lagen. In dieser Studie befanden sich 76,1 % der Rezidive komplett innerhalb des Zielvolumens, die übrigen 23,9 % überragten das Zielvolumen mit einem unterschiedlich großen Anteil, kein Rezidiv lag gänzlich außerhalb des Zielvolumens.

Nach Brachytherapie zeigte Löffler et al. 1990 einen höheren Prozentsatz weiter entfernter Rezidive. 2 Rezidivtumoren traten innerhalb des implantierten Volumens, 8 traten im Randbereich dieses Volumens auf. Alle diese Rezidive lagen innerhalb des zuvor konventionell bestrahlten Zielvolumens. Aber 10 weitere Rezidive traten weiter als 5 cm von der Grenze des Implantationsvolumens entfernt auf. Davon waren 3

Rezidive Rückenmarksmetastasen, außerdem fand sich eine praeaurikuläre Lymphknotenmetastase. Er folgerte aber auch, daß ein Teil der entfernteren Rezidive durch die Implantationsprozedur verursacht sein könnte <sup>(81)</sup>. Zusätzlich erhöht die Implantation das Risiko für die Entstehung einer Zweitläsion <sup>(21)</sup>. Sneed et al. 1994 zeigte auch nach Brachytherapie ein Überwiegen der lokalen Tumorprogression in 77 % der Fälle <sup>(129)</sup>. Ähnlich waren die Ergebnisse bei Halligan et al. 1996, in dieser Studie fanden sich 70 % der Rezidive innerhalb von 2 cm um den Primärtumor <sup>(44)</sup>.

#### 4.5.2. Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster

Es fand sich kein statistisch signifikanter Einfluß von

- Geschlecht
- multizentrischen Tumoren
- Tumolvolumen
- Histologie
- operativem Resektionsausmaß

auf das Rezidivmuster.

Glioblastome zeigten allerdings eine geringe Tendenz, näher am Primärtumor zu rezidivieren.

Eine deutlichere Tendenz, näher am Ort des Primärtumors zu rezidivieren, fand sich jedoch bei totalresezierten Gliomen Grad III und IV im Vergleich zu subtotalresezierten. 75 % der Rezidive totalresezierter Primärtumoren lagen innerhalb von 2 cm um den Rand des Primärtumors, während dies bei den subtotalresezierten Tumoren nur 61,1 % waren. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, was möglicherweise durch die relativ kleine Gruppenstärke bedingt war. Daher wäre eine Rezidivmusteranalyse in einem größeren Kollektiv interessant, um Einflußfaktoren auf das Rezidivmuster sicherer zu bestimmen oder auszuschließen.

Die Länge des rezidivfreien Intervalls zeigt keine Assoziation zur Distanz zwischen Primärtumor und Rezidiv.

Auch Wallner et al. 1989 fand eine Tendenz zu einem geringeren Abstand zwischen Primärtumor und Rezidiv bei totalresezierten Tumoren im Vergleich zu subtotalresezierten, die nicht statistisch signifikant war. Ein Einfluß des Tumolvolumens, multizentrischer Gliome, der Histologie und der Reoperation des Rezidivs auf das Rezidivmuster konnte er ebenso nicht zeigen <sup>(151)</sup>. Hess et al. 1994 fand keinen Einfluß von Alter, Allgemeinzustand, adjuvanter Chemotherapie und chirurgischem Resektionsausmaß auf das rezidivfreie Intervall und auf das Rezidivmuster <sup>(47)</sup>.

#### 4.5.3 Einflußfaktor perifokales Ödem des Primärtumors

Das perifokale Ödem der Gliome ist durch Tumorzellen infiltriert und stellt möglicherweise eine Hochrisikoregion für ein Rezidiv dar <sup>(17, 45, 46, 52, 61, 151)</sup>, deshalb wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob das perifokale Ödem in die Bestrahlungsplanung integriert werden sollte <sup>(17, 45, 46, 151)</sup>.

Wallner et al. 1989 zeigte nach Ganzhirnbestrahlung einen signifikanten Effekt von Gliomen Grad III und IV mit einem extensiven, den Tumor um mehr als 3 cm überragenden, perifokalen Ödem auf das Rezidivmuster. Diese Tumoren rezidierten näher am Primärtumor als Gliome mit kleinen Ödemen. Unter der Vermutung, daß das perifokale Ödem einen Hochrisikobereich für ein Rezidiv darstellt, hätte man weiter entfernt liegende Rezidive bei den extensiven perifokalen Ödemen erwartet, da hiermit eine größere Zahl maligner Zellen weiter vom Tumor entfernt vorkommen und von diesen das Rezidiv ausgehen könnte <sup>(151)</sup>. Ein möglicher, aber von ihm für eher unwahrscheinlich gehaltener Erklärungsansatz für diesen Einfluß großer perifokaler Ödeme, war für Wallner die erfolgte Ganzhirnbestrahlung. Er hielt eine Analyse nach lokaler Bestrahlung für erforderlich, um diese Frage zu klären.

In dieser Studie wurde sowohl der Einfluß der Größe des Ödems als auch der einer komplett erfolgten Bestrahlung dieses Bereiches auf das Rezidivmuster analysiert. Zur Bestimmung der Ödemgröße wurden die primären diagnostischen Computertomogramme benutzt, um einen möglichen Steroideinfluß auf die Größe des Ödems zu minimieren. Mindestens 3 cm messende Ödeme zeigten eine Tendenz, näher am Primärtumor zu rezidivieren als kleine perifokale Ödeme. Bei den extensiven

Ödemen lagen 83,4 % der Rezidive innerhalb von 2 cm um den praeoperativen Tumorrund, bei den kleinen Ödemen nur 70,6 % der Fälle. Der Unterschied war statistisch knapp nicht signifikant. Damit ist der Effekt der großen perifokalen Ödeme bei lokaler Radiatio vergleichbar dem der Ganzhirnbestrahlung <sup>(151)</sup>. Die vermutete Tendenz bei großen perifokalen Ödemen zu einem weiter entfernten Rezidiv, da das tumorinfiltrierte Ödem eine Hochrisikoregion für ein Rezidiv darstellt, konnte nicht erhärtet werden. Im Gegenteil, große Ödeme zeigten ein näher am Primärtumor liegendes Rezidiv. Damit bleibt nach wie vor die lokale Tumorkontrolle das Hauptproblem in der Behandlung der Gliome Grad III und IV.

Die Bestrahlungsplanung war unabhängig davon, ob das perifokale Ödem in das Zielvolumen eingeschlossen war. Bei großen Ödemen war dieses nach unserer Kontrolle der CT's und Isodosenpläne überwiegend (10 von 12 Fällen) nicht der Fall, aber auch bei 16 von 34 Gliomen Grad III und IV mit kleinerem perifokalen Ödem war das Ödem nicht komplett in das Zielvolumen eingeschlossen. Im Vergleich der Rezidivmuster bei kompletter und inkompletter Ödembestrahlung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Gliome mit komplett bestrahlten Ödemen zeigten sogar einen Trend zu einem weiter vom Primärtumor entfernten Rezidiv als nicht komplett bestrahlte Ödeme. Diese Beobachtung läßt annehmen, daß die von Wallner et al. 1989 als eher unwahrscheinlicher Erklärungsansatz bewertete Vermutung, die Ganzhirnbestrahlung habe weiter entfernte Rezidive bei großen perifokalen Ödemen minimiert, nicht zutrifft.

Wesentlich erscheint auch, daß es keinen Unterschied im rezidivfreien Intervall zwischen Gliomen mit extensivem Ödem (medianes rezidivfreies Intervall 6,7 Monate) und mit kleinem Ödem gab (medianes rezidivfreies Intervall 6,6 Monate). Dieses widerspräche einer Vermutung, daß Gliome Grad III und IV mit einem ausgeprägten Ödem eine aggressivere Wachstumskinetik zeigen als Gliome mit einem kleinen Ödem und dadurch das näher am Primärtumor liegende Rezidiv entstehen würden.

#### 4.6. Erforderliches Zielvolumen bei der Radiatio von Gliomen

Ganzhirnbestrahlung war lange Zeit der Standard bei der postoperativen Behandlung von Gliomen Grad III und IV, da die Tumorzellen der Gliome die Tendenz haben, sich entlang der Nervenbahnen auf die gegenüberliegende Hemisphäre auszubreiten. Autopsiestudien zeigten ebenso maligne Zellen im perifokalen Ödem wie in entfernten Teilen des Gehirns <sup>(17, 45, 46, 61)</sup>. Ein weiterer Grund für die Ganzhirnbestrahlung war das Auftreten von multizentrischen Gliomen <sup>(38)</sup>. Noch 1991 sprechen sich Snijders-Keilholz und Mitarbeiter für eine Ganzhirnbestrahlung aus <sup>(131)</sup>.

Bloom, Garden, Halperin und Sheline stellten fest, daß die malignen Zellen in entfernteren Hirnarealen nicht zum Tod des Patienten führen, sondern daß der Tod aus dem Lokalrezidiv resultiert, welches in den meisten Fällen direkt am Ort des Primärtumors auftritt <sup>(13, 40, 45, 71, 79, 124)</sup>.

Die Ergebnisse in Hinblick auf die Überlebenszeit der Teilvolumenbestrahlung waren in der Literatur nicht schlechter als die der Ganzhirnbestrahlung <sup>(6, 36, 38, 40, 46, 93, 101, 120, 123, 127, 132)</sup>. Ramsey et. al. 1973 und Levin 1995 fanden eine bessere Überlebensrate für Gliompatienten, die eine lokalisierte Bestrahlung erhalten hatten, im Vergleich zu Ganzhirnbestrahlten <sup>(76, 108)</sup>.

In dieser Studie zeigte sich für Patienten, die eine streng lokale Bestrahlung erhalten hatten, signifikant bessere Überlebenszeiten als für Patienten, die entweder einer Hemisphären- oder einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen wurden. Dieser Einfluß des Zielvolumens auf die Überlebenszeit war unabhängig von allen anderen wesentlichen Prognosefaktoren, wie zum Beispiel Tumorhistologie, Alter, Allgemeinzustand oder Tumorzellen.

Die signifikant kürzere Überlebenszeit für großvolumig bestrahlte Patienten unter den Gliomen Grad II erscheint in diesem Zusammenhang wichtig, deren Überlebenszeit sich den anaplastischen Astrozytomen annähert. Dieser Effekt ist ein typischer Hinweis auf eine Toxizität der Behandlung <sup>(94)</sup>.

Spätschäden der Strahlentherapie treten nach Ganzhirnbestrahlung signifikant häufiger und signifikant ausgeprägter auf als nach Teilvolumenbestrahlung<sup>(4, 23, 24, 38, 74, 86, 124)</sup>. Auch die Entwicklung von kognitiven Defiziten als Spätfolge scheint häufiger und ausgeprägter nach Ganzhirnbestrahlung aufzutreten<sup>(3, 4, 6, 21, 29, 30, 74, 86, 95, 117, 118, 119, 123, 124)</sup>.

Die Fortschritte in der Tumorlokalisierung mittels CT und MRT, welche unbestritten die Identifikation der Tumormasse und ebenso die von multiplen Läsionen ermöglicht, sowie die bessere Bestrahlungsplanung führten zu einer präziseren Teilvolumenbestrahlung im letzten Jahrzehnt<sup>(52, 61, 74)</sup>.

Trotz all dieser Kenntnisse ist das optimale Zielvolumen bisher unbekannt. Es fanden sich Autoren, die immer noch für die Ganzhirnbestrahlung plädierten<sup>(131)</sup>. Andere hielten ein Zielvolumen, das den Primärtumor mit dem perifokalen Ödem und zusätzlich einen 3 cm großen Sicherheitssaum umfaßt<sup>(17, 45, 46)</sup>, für adäquat. Überwiegend wurde ein Zielvolumen, das den Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm umschließt, für ausreichend gehalten<sup>(6, 47, 132)</sup>.

Solange eine effektive lokale Tumorkontrolle nicht möglich ist, ist unter Berücksichtigung des hier demonstrierten Rezidivmusters nach lokaler Radiatio, des signifikant kürzeren Überlebens nach großvolumiger Bestrahlung und des größeren Risikos von Strahlenspätchäden ein Zielvolumen wie in der WCR-Klinik eingesetzt, als effektiv anzusehen. Das Zielvolumen wurde als die praeoperative Tumorausdehnung mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm definiert. Auch bei größerer lokaler Tumorkontrolle, wie bei der Brachytherapie, ähnelte das Rezidivmuster dem nach lokaler Radiatio. Auch ist bei großen Tumorumfängen eine Vergrößerung der Sicherheitsgrenzen nicht erforderlich, da sowohl in dieser Studie als auch in der Literatur<sup>(47, 151)</sup> kein Einfluß der Tumorgröße auf das Rezidivmuster gezeigt werden konnte.

Eine Berücksichtigung der Größe des perifokalen Ödems und ein Einbeziehen des Ödems in das Zielvolumen erscheint nicht erforderlich zu sein, da in Zusammenhang mit großen perifokalen Ödemen eher nahe am Primärtumor lokalisierte Rezidive gesehen wurden.

## 5. Zusammenfassung

Hauptziel dieser Arbeit war die Analyse des Rezidivmusters nach lokaler Radiatio, diese sollte die Grundlage zur Ermittlung des erforderlichen Zielvolumens bei der Therapie der Gliome darstellen. Zusätzlich sollte eine eingehende Analyse des Patientengutes die Vergleichbarkeit der untersuchten Population mit der Literatur zeigen.

In Hinblick auf die Verteilung der Histologien, der Alters- und Geschlechtsverteilung, des Allgemeinzustandes, der Verteilung der Tumorlokalisationen, der Anamnesedauer und der Symptomatik erwies sich eine Vergleichbarkeit des in der WCR-Klinik behandelten Patientengutes mit anderen Patientenkollektiven.

Die in diesem Kollektiv erreichten medianen Überlebenszeiten waren im Vergleich mit den Angaben der Literatur sehr gut.

Es erfolgte eine Analyse der unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten. Ein statistisch signifikanter Einfluß des operativen Resektionsausmaßes und des Einsatzes der Chemotherapie konnte nicht gezeigt werden.

Zwischen operativem Eingriff und dem Beginn der Radiatio sollte ein Intervall von etwa 4 Wochen eingehalten werden, da ein früher postoperativer Beginn der Radiatio mit einer schlechteren Prognose assoziiert war. Als erforderliche Dosis bei der Radiatio ergab sich eine Gesamtdosis von 60 Gray Herddosis. Wichtig erscheint vor allem der hochsignifikante unabhängige Einfluß der Größe des Zielvolumens auf die Prognose. Patienten, die eine Großvolumenbestrahlung in Form einer Ganzhirn- oder Hemisphärenbestrahlung erhielten, überlebten unabhängig von anderen Prognosefaktoren signifikant kürzer als Patienten, die streng lokal bestrahlt wurden. Es konnte keine Assoziation zwischen Tumorgröße und Zielvolumen und kein Einfluß des Tumolvolumens auf die Überlebenszeit gezeigt werden. Das Auftreten eines Tumorprogresses unter Radiatio war erwartungsgemäß ebenso wie eine Radiatio eines Rezidivs ohne vorherige erneute operative Resektion mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert.

Gegenstand der Diskussion ist immer noch der Stellenwert und der Zeitpunkt der Radiatio (primär oder nach Auftreten eines Rezidivs) in der Therapie der Gliome Grad II. Interessant war unter diesem Gesichtspunkt die Beobachtung, daß die

Malignisierungsrate der Rezidive nicht bestrahlter Gliome Grad II bei 60 % im Gegensatz zu 42,9 % der Rezidive nach Radiatio lag und Patienten mit einem malignen Rezidiv eines Glioms Grad II vor Radiatio eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufwiesen als nach Radiatio eines Glioms Grad II. Da es sich um eine retrospektive Studie mit nur 27 Patienten handelte, konnte ein möglicher Einfluß der Radiatio auf die Malignisierungsrate nicht geklärt werden. Auch für Gliome Grad II könnte eine Bestrahlungsdosis von 60 Gray Herddosis gerechtfertigt sein, da für diese Gesamtdosis ein Trend zu einem längeren Überleben gezeigt wurde. Es gibt bisher keine prospektive randomisierte Studie, die den Stellenwert und den Zeitpunkt der Radiatio ebenso die erforderliche Gesamtdosis in der Therapie der Gliome Grad II klärt. Wünschenswert wäre eine solche Studie sicherlich auch in Hinblick auf die oben dargestellten Beobachtungen.

Die Nebenwirkungen der Radiatio waren moderat. An akuten Reaktionen trat bei 25 Patienten eine temporäre Hirndrucksymptomatik und in einem Fall ein temporäres generalisiertes Hirnödem auf. In 5 Fällen wurde eine Radionekrose histologisch gesichert, wobei 4 von diesen Patienten eine intraarterielle Chemotherapie mit ACNU erhalten haben, was einen großen Einfluß der intraarteriellen Chemotherapie auf die Entstehung dieser Spätfolge vermuten lassen könnte.

Eine Rezidivbehandlung vor allem in Form der Reoperation erscheint für alle Patienten indiziert zu sein und war mit einem signifikant längeren Überleben unabhängig von anderen Faktoren verknüpft.

Als signifikante Prognosefaktoren konnten folgende Faktoren identifiziert werden: Tumorhistologie, Alter, Allgemeinzustand nach Karnofsky vor und nach Radiatio, die Veränderung des Allgemeinzustandes unter Radiatio, temporale, parietale oder parasagittale Tumorlokalisierung, Anamnesedauer, Kopfschmerz, Krampfanfälle, hirnorganisches Psychosyndrom, Aphasie und Gewichtsverlust als Symptome bei Diagnosestellung.

Es konnte eine gute Vergleichbarkeit des unseres Patientengutes mit der Literatur gezeigt werden, was für die Repräsentativität der Rezidivmusteranalyse wesentlich war.

Bei 46 Patienten mit Gliomen Grad III und IV wurde eine Rezidivmusteranalyse nach streng lokaler Radiatio durchgeführt. In keinem Fall trat ein Rezidiv in der kontralateralen Hirnhemisphäre auf, wenn der Primärtumor auf eine Hemisphäre beschränkt war. In drei Fällen trat ein multifokales Rezidiv bei unifokalem Primärtumor auf. In 93,5 % der Fälle überschritt das Rezidiv den Primärtumor um maximal 3 cm, in 73,9 % der Fälle um maximal 2 cm und in immerhin noch 36,9 % der Fälle um maximal 1 cm. Es konnte kein Einfluß des Geschlechtes, des Tumorumfanges, des histologischen Gradings oder des operativen Resektionsausmaßes auf das Rezidivmuster gezeigt werden. Für Tumoren mit einem extensiven perifokalen Ödem ergab sich wider Erwarten eine Tendenz zu einem näher am Primärtumor liegenden Rezidiv als bei kleinen perifokalen Ödemen, die knapp das Signifikanzlevel verfehlte. Das Rezidivmuster ist ebenso unabhängig von einer kompletten Involution des perifokalen Ödems in das Zielvolumen.

Anhand der dargelegten Ergebnisse erscheint es keine Notwendigkeit zu geben, die CT-unterstützte Bestrahlungsplanung und individuell lokalisierte Therapie bei der Behandlung der Gliome Grad III und IV zu ändern. Im Gegenteil! Der Vergleich einer großvolumigen Radiatio mit einer lokalisierten Bestrahlung zeigte einen hochsignifikanten und unabhängigen Überlebenszeitvorteil bei lokaler Bestrahlung. Keines der Lokalrezidive konnte auf eine fehlerhafte Bestrahlungsplanung, insbesondere auf zu kleine Zielvolumina, zurückgeführt werden. Das Zielvolumen sollte den präoperativen Tumor mit einem Sicherheitssaum von 2 bis 3 cm beinhalten. Eine Vergrößerung des Zielvolumens bei Glioblastomen, großen Tumoren oder großen perifokalen Ödemen ist nicht erforderlich. Durch die lokalisierte und individuelle Radiatio kann man den Langzeitüberlebenden unangenehme Strahlenfolgen ersparen.

Leider ist die Rezidivrate der Gliome Grad III und IV nach wie vor sehr hoch und die Prognose ungünstig, so daß weiterhin neue Wege zur Behandlung dieser Tumoren gesucht werden müssen. Insbesondere sollte die Lebensqualität der Patienten in neuere Studien mit einbezogen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Adams, BA; Clancey, JK; Eddy, M: Malignant glioma: Current treatment perspectives. *J Neurosci Nurs*; 23: 15-9, 1991
- 2 Alexander, E 3<sup>rd</sup>; Loeffler, JS: Radiosurgery for primary malignant brain tumors. *Semin Surg Oncol*; 14: 43-52, 1998
- 3 Al-Mefty, O; Kersh, JE; Routh, A; Smith, RR: The long-term side of radiation therapy for benign brain tumors in adults (see comments). Comment in: *J Neurosurg*; 74: 1026-7, 1991
- 4 Awwad, S; Cull, A; Gregor, A: Long-term survival in adult hemispheric glioma: prognostic factors and quality of outcome. *Clin Oncol R Coll Radiol*; 2: 343-6, 1990
- 5 Bamberg, M: Nervensystem. In: Scherer, E (ed): *Strahlentherapie*. Heidelberg, Springer, pp 763-802, 1996
- 6 Bamberg, M; Hess, CF: Radiation therapy of malignant gliomas. *Onkologie*, 15: 178-189, 1992
- 7 Bauer, B: Der Einfluß von Erkrankungsalter, Tumorgrad und Karnofsky-Wert auf das Therapieergebnis. *Psychiatr Neurol Med Psychol Leipz*; 40: 621-9, 1988
- 8 Berger, MS; Deliganis, AV; Dobbins, J; Keles, GE: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*; 74: 1784-91, 1994
- 9 Berger, M; Keles, E; Ojemann, G; Deliganis, A; Dobbins, J: The effect of extent of resection on recurrence patterns in patients with hemispheric low-grade gliomas. *Proceedings of ASCO*; 12: 174, 1993
- 10 Berger, MS; Rostomily, RC: Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol*; 34: 85-101, 1997
- 11 Berger, MS; Tucker, A; Spence, A; Winn, HR: Reoperation for glioma. *Clin Neurosurg*; 39: 172-86, 1992
- 12 Blomquist, E; Carlsson, J: Strategy for planned radiotherapy of malignant gliomas: Postoperative treatment with combinations of high dose proton irradiation and tumor seeking radionuclides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 22: 259-63, 1992
- 13 Bloom, HJG: Intracranial tumors: Response and resistance to therapeutic endeavors. 1970-1980. *Int J Radiat Onco Biol Phys*; 8: 1083-113, 1982

- 14 Bracia, JA; Bracia-Salorio, JL; Ferrer, C; Ferrer, E; Algas, R; Hernandez, G: Stereotactic radiosurgery of deeply seated low grade gliomas. *Acta Neurochir Suppl Wien*; 62: 58-61, 1994
- 15 Buckner, JC; Brown, LD; Kugler, JW; Cascino, TL; Krook, JE; Mailliard, JA; Kardinal, CG; Tschetter, LK; O'Fallon, JR; Scheithauer, BW: Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma. *J Neurosurg*; 82: 430-5, 1995
- 16 Budach, V; Budach, W; Bamberg, M; Kalff, R: Die Rolle von ACNU in der Therapie maligner Gliome. In: Bamberg, M; Sack, H (eds): *Therapie primärer Hirntumoren*. München, Zuckschwert, pp 450-53, 1988
- 17 Burger, PC; Heinz, ER; Shibata, T; Kleihues, P: Topographic anatomy and CT correlation's in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*; 68: 698-704, 1988
- 18 Burger, PC; Vogel, FC; Green, SB; Strike, TA: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer*; 56: 1106-11, 1985
- 19 Chang, CH; Horton, J; Schoenfeld, D; Salazar, O; Perez-Tamayo, R; Kramer, S; Weinstein, A; Nelson, JS; Tsukada, Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer*; 52: 997-1007, 1983
- 20 Chauveinic, L; Sola-Martinez, MT; Martin-Duverneuil, M; Mazon, JJ; Faillot, T; Cornu, P; Capelle, L; Delattre, JY; Poisson, M; Baillet, F; Chiras, J: Intra arterial chemotherapy with ACNU and radiotherapy in inoperable malignant gliomas. *J Neurooncol*; 27: 141-7, 1996
- 21 Choucair, AK; Leibel, SA; Gutin, PH; Davis, RL; Silver, P; Edwards, MSB; Wilson, CB: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg*; 65: 654-8, 1986
- 22 Collet-Solberg, PF; Sernyak, H; Satin-Smith, M; Katz, LL; Sutton, L; Molloy, P; Moshang, T Jr: Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 47: 79-85, 1997
- 23 Constine, LS; Konski, A; Ekholm, S; McDonald, S; Rubin, P: Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 15: 319-30, 1988
- 24 Constine, LS; Woolf, PD; Cann, D; Mick, G; McCormick, K; Raubertas, RF; Rubin, P: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*; 328: 87-94, 1993
- 25 Corn, B; Yousem, D; Scott, C; Rotman, M; Asbell, S; Nelson, D; Martin, L; Curran, WJ: White matter changes are correlated significantly with radiation

- dose. Observations from a randomized dose escalation trail for malignant glioma (RTOG 83-02). *Cancer*; 74: 2828-35, 1994
- 26 Cox, DR: Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc B*; 34: 187-220, 1972
  - 27 Curran, WJ; Scott, CB; Horton, J: Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trails. *J Neurooncol*; 12: 219-27, 1992
  - 28 Curran, WJ; Scott, CB; Horton, J: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy oncology Group malignant glioma trails. *J Natl Cancer Inst*; May 5; 85: 704-10, 1993
  - 29 Curran, WJ; Scott, CB; Nelson, JS: A randomized trail of accelerated hyperfractionated radiation therapy and bis-chloroethyl nitrosourea for malignant glioma. A preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *Cancer*; 70: 2909-17, 1992
  - 30 Davis, LE: Presidential address: Malignant glioma-a nemesis with requires clinical and basic investigation in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 16: 1355-65, 1989
  - 31 Devaux, BC; O'Fallon, JR; Kelly, PJ: Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasm's. A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome. *J Neurosurg*; 78: 767-75, 1993
  - 32 EORTC Brain Tumor Group: Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma-final evaluation. *Eur J Cancer* 14: 851-856, 1978
  - 33 Fine, HA; Antman, KH: Review: high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of high grade astrocytomas in adults: therapeutic rationale and clinical experience. *Bone Marrow Transplantation*; 10: 315-21, 1992
  - 34 Fine, H; Dear, K; Loeffler, J; Black, P; Canellos, J: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*; 71: 2585-97, 1993
  - 35 Frankel, SA; German, WI: Glioblastoma multiforme: review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment. *J Neurosurg*; 15: 489-503, 1958
  - 36 Franklin, CI: Radiation in the treatment of high grade malignant gliomas in Queensland. *Australas Radiol*; 35: 253-6, 1991
  - 37 Franklin, CI: Does extent of surgery make a difference in high grade malignant glioma? *Australas Radiol*; 36: 44-7, 1992

- 38 Fritz, P; Becker, F; Kuttig, H; zum Winkel, K: Ergebnisse der lokalen Strahlentherapie und modifizierten Ganzhirnbestrahlung von Astrozytomen. *Strahlenther Onkol*; 165: 571-7, 1989
- 39 Fulton, DS; Urtasun, RC; Scott-Brown, I; Johnson, ES; Mielke, B; Curry, B; Huyser-Wierenga, D; Hanson, J; Feldstein, M: Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neurooncol*; 14: 63-72, 1992
- 40 Garden, AS; Maor, MH; Yung, WK; Bruner, JM; Woo, SY; Moser, RP; Lee, YY: Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol*; 20: 99-110, 1991
- 41 Gaspar, LE; Fischer, BJ; MacDonald, D R; Leber, DV; Halperin, EC; Schold, C jr; Cairncross, JG: Malignant glioma-timing of response to radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*; Vol. 25: 877-9, 1993
- 42 Green, SB; Wood, OR; Shapiro, WR: Resection of malignant glioma: The prognostic importance of residual tumor size as measured on CT scans. A brain tumor cooperative group (BTCG) study. *ASCO Proc*; 6: 267, 1987
- 43 Forsyth, PA; Kelly, PJ; Cascino, TL; Scheithauer, BW; Shaw, EG; Dinapoli, RP; Atkinson, EJ: Radiation necrosis or glioma recurrence: is computer-assisted stereotactic biopsy useful? *J Neurosurg*; 82: 436-44, 1995
- 44 Halligan, JB; Stelzer, KJ; Rostomily, RC; Spence, AM; Griffin, TW; Berger, MS: Operation and permanent low activity <sup>125</sup>I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 35: 541-7, 1996
- 45 Halperin, EC; Bentel, G; Heinz, ER; Burger, PC: Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: Analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 17: 1347-50, 1989
- 46 Halperin, EC; Burger, PC; Bullard, DE: The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 15: 505-9, 1988
- 47 Hess, CF; Schaaf, JC; Kortmann, RD; Schabet, M; Bamberg, M: Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiotherapy Oncol*; 30: 146-49, 1994
- 48 Heuser, K: Chemotherapie bei malignen Gliomen. *Neurochirurgica Stuttg*; 33 Suppl 1: 20 -2, 1990
- 49 Hidebrand, J; Thomas, DG: Report of a workshop sponsored by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) on the treatment of primary malignant brain tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 54: 182-3, 1991

- 50 Hinkelbein, W; Bruggmoser, G; Schmidt, M; Wannemacher: Kurzzeitbestrahlung des Glioblastoms mit hohen Einzeldosen. *Strahlentherapie*; 160: 301-8, 1984
- 51 Hirakawa, K; Suzuki, K; Ueda, S; Nakagawa, Y; Yoshino, E; Ibayashi, N; Hayashi, K: Multivariate analysis of factors affecting post operative survival in malignant astrocytoma. *J Neuro Oncol*; 2: 331-40, 1984
- 52 Hochberg, F; Pruitt, A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*; 30: 907 -911, 1980
- 53 Höllerhage, HG; Zumkeller, M; Becker, M; Dietz, H: Influence of type and extent of surgery on early results and survival time in glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir Wien*; 113: 31-7, 1991
- 54 Jellinger, K: Histologische Klassifikation und therapiebedingte Veränderungen. In: Krausenek, P (eds), Mertens, HG: *Therapie maligner Neoplasien des Gehirns*. perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 1983
- 55 Jellinger, K; Voth, D; Podreka, I; Grisold, W; Flament, H; Vollmer, R; Weiss, R: Ergebnisse der Kombinationsbehandlung maligner Gliome. *Nervenarzt*; 52: 41-50, 1981
- 56 Jose, B; Duncan, A; Paris, K; Lindberg, RD; Spanos, WJ: Glioblastoma multiforme in adults: results of treatment. *J Ky Med Assoc*; 88: 650-2, 1990
- 57 Kallio, M: Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. *Acta Neurol Scand*; 81: 541-9, 1990
- 58 Kallio, M; Sankila, R; Jääskeläinen, J; Karjalainen, S; Hakulinen, T: A population-based study on the incidence and survival rates of 3857 glioma patients diagnosed from 1953 to 1984. *Cancer* 68: 1394-400, 1991
- 59 Kaplan, E.L.; Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J*; 53: 458-81, 1958
- 60 Keim, H; Potthoff, PC; Schmidt, K; Schiebusch, M; Neiss, A; Trott, KR: Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiother Oncol*; 9: 21-6, 1987
- 61 Kelly, PJ; Daumas-Duport, C; Kispert, DB; Kall, BA; Scheithauer, BW; Illig, JJ: Imaging-based stereotactic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*; 66: 865-74, 1987
- 62 Kim, L; Hochberg, FH; Thornton, AF; Harsh, GR 4<sup>th</sup>; Patel, H; Finkelstein, D; Louis, DN: Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. *J Neurosurg*; 85: 602-7, 1996

- 63 Kirby, S; Macdonald, D; Fisher, B; Gaspar, L; Cairncross, G: Pre-radiation chemotherapy for malignant glioma in adults. *Can J Neurol Sci*; 23: 123-7, 1996
- 64 Kleihues, P; Burger, PC; Scheithauer, BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*; 3: 255-68, 1993
- 65 Kornbilth, PL; Walker, M: Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg*; 68: 1-17, 1988
- 66 Kortman, RD; Jany, R; Klier, R; Hess, CF; Bamberg, M: Limited volume irradiation of the brain: reproducibility of field alignment in conventional fractionated radiotherapy. ECCO 6, Firenze 1991. *Eur J Cancer*; Suppl 2: 189, 1991
- 67 Kreth, FW; Warnke, PC; Scheremet, R; Ostertag, CB: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*; 78: 762-6, 1993
- 68 Kyritsis, AP; Yung, WK; Bruner, J; Gleason, MJ; Levin, VA: The treatment of anaplastic oligodendrogliomas and mixed gliomas. *Neurosurgery*; 32: 365-70, 1993
- 69 Laramore, GE; Diener-West, M; Griffin, TW; Nelson, JS; Griem, ML; Thomas, FJ; Hendrickson, FR; Griffin, BR; Myriantopoulos, LC; Saxton, J: Randomized neutron dose searching study for malignant gliomas of the brain: Results of an RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 14: 1093-1102, 1988
- 70 Larson, DA; Gutin, PH; Leibel, SA; Phillips, TL; Sneed, PK; Wara, WN: Stereotatic irradiation of brain tumors. *Cancer*; 65: 792-9, 1990
- 71 Larson, DA; Wara, WM: Radiotherapy of primary malignant brain tumors. *Semin Surg Oncol*; 14: 34-42, 1998
- 72 Laws, ER; Taylor, WF; Clifton, MB; Okazaki, H: Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg*; 61: 665-73, 1984
- 73 Leibel, SA; Gutin, PH; Wara, MD: Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125 source for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 17: 1129-39, 1989
- 74 Leibel, SA; Sheline, GE: Radiotherapy in the treatment of cerebral astrocytomas. In: Thomas, DG, ed. *Johns Hopkins series in Contemporary Medicine and Public Health: Neuro-oncology: Primary malignant brain tumors*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, pp 193-221, 1990
- 75 Leibel, SA; Sheline, GE; Wara, WM; Boldrey, EB; Nielsen, SE: The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer*; 36: 1781-9, 1975

- 76 Levin, VA; Prados, MR; Wara, WM; Davis, RL; Gutin, PH; Phillips, TL; Lamborn, K; Wilson, CB: Radiation therapy and bromodeoxyuridine chemotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 32: 75-83, 1995
- 77 Levin, VA; Sheline, GE; Gutin, PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita, VT jr; Hellman, S; Rosenberg, SA: *Cancer: principles and practice of oncology*. 3. Edithion, eds. Philadelphia, Lippincott, pp 1557-611, 1989
- 78 Levin, VA; Silver, P; Hannigan, J; Wara, WM; Gutin, PH; Davis, RL; Wilson, CB: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PVC) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18: 321-4, 1990
- 79 Liang, BC; Weil, M: Locoregional approaches to therapy with gliomas as the paradigm. *Curr Opin Oncol*; 10: 201-6, 1998
- 80 Lin, JC; Jan, JS: Postoperative radiotherapy for malignant gliomas. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*; 50: 454-62, 1992
- 81 Loeffler, JS; Alexander, E III; Hochberg, FH: Clinical patterns of failure following interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 19: 1455-62, 1990
- 82 Loeffler, JS; Alexander, EA III; Shea, WM et al : Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Nat Cancer Inst*; 82: 1918-21, 1990
- 83 Loeffler, JS; Alexander, III E; Shea, M; Wen, P; Fine, HA; Kooy, HM: Radiosurgery as part of the initial management of patients with high-grade gliomas. *J Clin Oncol*; 1379 -85, 1992
- 84 Massey, V; Wallner, KE: Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18: 395-8, 1990
- 85 May, C; Dühmke, E: Radiation therapy of CNS-tumors in Kiel University Hospital 1970-1979. *Onkologie* 14: 498-506, 1991
- 86 McCormack, BM; Miller, DC; Budzilovich, GN; Vorhees, GJ; Ransohoff, J: Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery*; 31: 636-42, 1992
- 87 McKeran, RO; Willams, ES; Thornton Jones, H: The epidemiology of brain tumors. In: Thomas, DG (ed.) *Johns Hopkins series in Contemporary Medicine and Public Health: Neuro-oncology: Primary malignant brain tumors*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, pp 134-40, 1990
- 88 Medberry, CA; Straus, KL; Steinberg, SM; Cotelingam, JD; Fisher, WS: Low grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 15: 837-41, 1988

- 89 Miller, PJ; Hassanein, RS; Giri, PG; Kimler, BF; O'Boynick, P; Evans, RG: Univariate statistical analysis of high-grade gliomas: the relationship of radiation dose and other prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 19: 275-80, 1990
- 90 Mortimer, JE; Crowley, J; Eyre, H; Weiden, P; Eltringham, J; Stuckey, WJ: A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial Cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A southwest oncology group study. *Cancer*; 69: 1220-3, 1992
- 91 Murray, KJ; Nelson, DF; Isaacson, S; Scott, C; Fischbach, JA; Porter, A; Farnan, N; Curran, W: Quality adjusted survival analysis of malignant glioma patients treated with twice-daily radiation (RT) and carmustine: a report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 83-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 31: 453-9, 1995
- 92 Nazzaro, JM; Neuwelt, EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg*; 73: 331-44, 1990
- 93 Nelson, DF; Curran, WJ; Scott, C; Nelson, F; Weinstein, AS; Ahmad, K; Constantine, LS; Murray, K; Powlis, WD; Mohiuddin, M; Fischbach, J: Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl-nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Group Protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 25: 193-207, 1993
- 94 Nelson, DF; Diener-West, M; Pajak, TF; Horton, J; Rubin, P; Sause, WT.: Maligne Gliome-Neuere Ergebnisse klinischer Studien der amerikanischen Radiation Therapy Oncology Group. In: Bamberg, M; Sack, H (eds): *Therapie primärer Hirntumoren*. München, Zuckschwert, pp 92-101, 1988
- 95 Neuwelt, EA; Crossen, JR: The need to assess neurobehavioral side-effects of cranial radiation therapy in adults. *Proceedings of ASCO*; 12: 182, 1993
- 96 Nicolato, A; Gerosa, MA; Fina, P; Iuzzolino, P; Giorgiutti, F; Bricolo, A: Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol*; 44: 208-21; discussion 221-2, 1995
- 97 Nishio, S; Morioka, T; Inamura, T; Takeshita, I; Fukui, M; Sasaki, M; Nakamura, K; Wakisaka S: Radiation-induced brain tumors: potential late complications of radiation therapy for brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*; 140: 763-70, 1998
- 98 Ostertag, CB: Stereotaktische Radiochirurgie. *Nervenarzt*; 65: 660-9, 1994

- 99 Paoletti, P; Butti, G; Knerich, R; Gaetani, P; Assietti, R: Chemotherapy for malignant gliomas of the brain: a review of ten-years experience. *Acta neurochir (Wien)*; 103: 35-46, 1990
- 100 Papavero, L; Loew, F; Jaksche, H: Intracarotid infusion of ACNU and BCNU as adjuvant therapy of malignant gliomas. Clinical aspects and critical considerations. *Acta Neurochir* 85: 128-37, 1987
- 101 Payne, DG; Simpson, WJ; Keen, C; Platts, ME.: Malignant astrocytoma hyperfractionated and standard radiotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer*; 50: 2301 -6, 1982
- 102 Philippon, JH; Clemenceau, SH; Fauchon, FH; Foncin, JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery*; 32: 554-9, 1993
- 103 Prados, MD; Wara, WM; Edwards, MS; Larson, DA; Lamborn, K; Levin, A: The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 32: 85-91, 1995
- 104 Pu, A; Sandler, H; Radany, E; Blaivas, M; Page, MA; Greenberg, HS; Junck, L; Ross, DA: Low grade gliomas: preliminary analysis of failure patterns among patients treated using 3-D conformal external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 31: 461-6, 1995
- 105 Radhakrishnan, K; Mokri, B; Parisi, JE; O'Fallon, WM; Sunku, J; Kurland, LT: The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*; 37: 67-73, 1995
- 106 Rajan, B; Ross, G; Lim, CC; Ashley, S; Goode, D; Traish, D; Brada, M: Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosourea chemotherapy. *Eur J Cancer*; 30A: 1809-15, 1994
- 107 Rampling, R: Modern aspects of radiation therapy for glial tumors of the brain. *Forum (Genova)*; 8: 289-301, 1998
- 108 Ramsey, RG; Brand, WN: Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*; 39: 197-202, 1973
- 109 Roncadin, M; Arcicasa, R; Bortolus, R; Mascarin, M; Innocente, R; Boz, G; De Paoli, A; Franchin, G; Bassimignano, G; Sator, G; Trovò, MG: Simultaneous, continuous BCNU and CDDP infusion and radiotherapy for high-grade gliomas. *Proceedings of ASCO*; 12: 180, 1993
- 110 Roosen, N; Kiwit, JCW; Lins, E; Schirmer, M; Bock, W: Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization grade IV gliomas of the brain. *Cancer*; 64: 1984-94, 1989

- 111 Rostomily, RC; Spence, AM; Duong, D; McCormick, K; Bland, M; Berger, M: Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery*; 35: 378-88, 1994
- 112 Rudoler, S; Corn, BW; Werner-Wasik, M; Flanders, A; Preston, PE; Tupchong, L; Curran, WJ Jr: Patterns of tumors progression after radiotherapy for low-grade gliomas: analysis from the computed tomography/magnetic resonance imaging era. *Am J Clin Oncol*; 21: 23-7 1998
- 113 Salazar, O; Rubin, P; Feldstein, M; Pizzutiello, R: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 5: 1733-40, 1979
- 114 Salzman, M: Surgical resection of malignant brain tumors: who benefits? *Oncology Williston Park*; 2: 47-56, 59-60, 63, 1988
- 115 Salminen, E; Nuutinen, JM; Huhtala, S: Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer*; 32A: 1918-23, 1996
- 116 Schiffer, D: Classification and biology of astrocytic gliomas. *Forum (Genova)*; 8: 244-55, 1998
- 117 Schultheiss, TE; Kun, LE; Ang, KK; Stephens, LC: Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 31: 1093-112, 1995
- 118 Shapiro, WR: Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trails taught us? *Sem Oncol*; 13: 38-45, 1986
- 119 Shapiro, WR: Chemotherapy of malignant gliomas: studies of the BTCCG. *Rev Neurol Paris*; 148: 428-34, 1992
- 120 Shapiro, W; Green, S; Burger, P; Mahaley, MS; Selker, RG; VanGilder, JC; Robertson, JT; Ransohoff, J; Mealey, J; Strike, TA; Pistenmaa, DA: Randomized trial of three chemotherapy regimes and two radiotherapy regimes in postoperative treatment of malignant gliomas. *J Neurosurg*; 71: 1-9, 1989
- 121 Shapiro, WR; Green, SB; Burger, PC; ; Selker, RG; VanGilder, JC; Robertson, JT; Mealey, J; Ransohoff, J; Mahaley, MS: A randomized comparison of intraarterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg*; 76: 772-81, 1992
- 122 Shaw, EG: The low-grade glioma debate: evidence defending the position of early radiation therapy. *Clin Neurosurg*; 42: 488-94, 1995
- 123 Sheline, GE: Radiotherapy for high grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18: 793-803, 1990

- 124 Sheline, GE; Wara, WM; Smith, V: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 6: 1215-28, 1980
- 125 Shenouda, G; Souhami, L; Freeman, CR; Hazel, J; Lehnert, S; Joseph, L: Accelerated fractionation for high-grade cerebral astrocytomas. Preliminary treatment results. *Cancer*; 67: 2247-52, 1991
- 126 Shibamoto, Y; Nishimura, Y; Tsutsui, K; Sasai, K; Takahashi, M; Abe, M: Comparison of accelerated hyperfractionated radiotherapy and conventional radiotherapy for supratentorial malignant glioma. *Jpn Clin Oncol*; 27: 31-6, 1997
- 127 Shibamoto, Y; Yamashita, J; Takahashi, M; Yamasaki, T; Kikuchi, H; Abe, M: Supratentorial malignant glioma: An analysis of radiation therapy in 178 cases. *Radiother Oncol*; 18: 9-17, 1990
- 128 Smith, DF; Hutton, JL; Sandemann, D; Foy, PM; Shaw, MDM; Williams, IR; Chadwick, DW: The prognosis of primary intracerebral tumors presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 54: 915-20, 1991
- 129 Sneed, PK; Gutin, PH; Larson, DA; Malec, MK; Phillips, TL; Prados, MD; Scharfen, CO; Weaver, KA; Wara, WM: Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 29: 719-27, 1994
- 130 Sneed, PK; Prados, MD; McDermott, MW; Larson, DA; Malec, MK; Lamborn, KR; Davis, RL; Weaver, KA; Wara, WM; Phillips, TL, Gutin, PH: Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. *Neurosurgery*; 36: 898-903; discussion 903-4, 1995
- 131 Snijders-Keilholz, A; Voormolen, JH; Hermans, J; Padberg, GW; Davelaar, J; Leer, JW: Should all patients with malignant astrocytoma have postoperative radiotherapy? *Acta Neurochir Wien*; 108: 15-21, 1991
- 132 Staar, S; Müller, RP; Kocher, M: Ergebnisse der postoperativen modifizierten Ganzhirnbestrahlung und lokalen Strahlentherapie von Glioblastomen und Astrozytomen Grad III. *Röntgendiagnostik*, 80: 212, 1994
- 133 Stea, B; Rossman, K; Kittelson, J; Lulu, B; Shetter, A; Cassady, JR; Hamilton, A: A comparison of survival between Radiosurgery and stereotactic implants for malignant astrocytomas. *Acta Neurochir Suppl Wien*; 62: 47-54, 1994
- 134 Sturm, V; Müller, RP: Strahlenchirurgie in der Behandlung von intrakraniellen Tumoren und Gefäßmißbildungen. *Dt. Ärztebl*; 94: A-1566-71, 1997
- 135 Sullivan, FJ; Herscher, LL; Cook, JA; Smith, J; Steinberg, SM; Epstein, AH; Oldfield, EH; Goffman, TE; Kinsella, TJ; Mitchell, JB, Glatstein, E: National Cancer Institute (phase II) study of high-grade glioma treated with accelerated

- hyperfractionated radiation and iododeoxyuridine: results in anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 30: 583-90, 1994
- 136 Takakura, K; Abe, H; Tanaka, R; Kitamura, K; Mio, T; Takeuchi, K; Yamamoto, S; Kageyama, N; Hano, H; Mogami, H; Nishimoto, A; Uozumi, T; Matsuta, M; Nomura, K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant gliomas. *J Neurosurg*; 64: 53-57, 1986
- 137 Thomas, DGT; McKeran, RO: Clinical manifestations of brain tumors. In: Thomas, DG, ed. *Johns Hopkins series in Contemporary Medicine and Public Health: Neuro-oncology: Primary malignant brain tumors*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, pp 141-147, 1990
- 138 Thomas, R; James, N; Guerrero, D; Ashley, S; Gregor, A; Brada, M: Hypofractionated radiotherapy as palliative treatment in poor prognosis patients with high grade glioma. *Radiother Oncol*; 33: 113-6, 1994
- 139 Tola, MR; Casetta, I; Granieri, E; Pinna, L; Veronesi, V; Tamarozzi, R; Trapella, G; Monetti, VC; Paolino, E; Govoni, V: Intracranial gliomas in Ferrara, Italy, 1976 to 1991. *Acta Neurol Scand*; 90: 312-7, 1994
- 140 Tonn, JC; Roosen, K; Schachenmayr, W: Brain necroses after intraarterial chemotherapy and irradiation of malignant gliomas-a complication of both ACNU and BCNU? *J Neuro-Oncol*; 11: 241-2, 1991
- 141 Tonn, JC; Schönmayr, R; Rap, ZM; Schachenmayr, W: Autoptic findings after regional ACNU therapy and irradiation in malignant gliomas. *Reg Cancer Treat*; 2: 285-91, 1989
- 142 Trautmann, TG; Shaw, EG: Supratentorial low-grade glioma: is there a role for radiation therapy? *Ann Acad Med Singapore*; 25: 392-6, 1996
- 143 Tsuboi, K; Yoshii, Y; Hyodo, A; Takada, K; Nose, T: Leucoencephalopathy associated with intra-arterial ACNU in patients with gliomas. *J Neurooncol*; 23: 223-31, 1995
- 144 Tupchong, L; Engin, K; Canty, A; Kramer, S: Postoperative radiation therapy in low-grade astrocytoma. *Proceedings of ASCO*; 12: 179, 1993
- 145 Vecht, CJ; Avezaat, CJ; van Putten, WL; Eijkenboom, WMH; Stefanko, SZ: The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53: 466-71, 1990
- 146 Voth, D; Ali-Hami, S; Hüwel, N: Ergebnisse der Chemotherapie mit ACNU bei malignen Gliomen. In: Bamberg, M; Sack, H (eds): *Therapie primärer Hirntumoren*. München, Zuckschwert, pp 441-445, 1988

- 147 Wagner, W; Schüller, N; Willich, N; Schober, O; Palcovic, S; Morgenroth, C; Bartenstein, P; Prott, FJ; Niewöhner, U: Intraoperative Strahlentherapie (IORT) maligner Hirntumoren. *Strahlentherapie und Onkologie*; 171: 154-64, 1995
- 148 Walker, MD; Alexander, E; Hunt, WE; MacCarty, CS; Mahaley, MS jr; Mealy, J; Norwell, HA; Owens, G; Ransohoff, J; Wilson, CB; Gehan, EA, Strike, TA: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg*; 49: 333-343, 1978
- 149 Walker, MD; Green, SB; Byar, DP; Alexander, E; Batzdorf, U; Brooks, WH; Hunt, WE; MacCarty, CS; Mahaley, MS jr; Mealy, J; Owens, G; Ransohoff, J; Robertson, JT; Shapiro, WR; Smith, KR; Wilson, CB; Strike, TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*; 303: 1323-9, 1980
- 150 Walker, M; Strike, T; Sheline, G: An analysis of dose effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 5: 1725-31, 1979
- 151 Wallner, KE; Galicich, JH; Krol, G; Arbit, E; Malkin, MG.: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 16: 1405-9, 1989
- 152 Wallner, KE; Galicich, JH; Malkin, MG: Inability of computed tomography appearance of recurrent astrocytoma to predict survival following reoperation. *J Clin Oncol*; 7: 1492-6, 1989
- 153 Warnke, PC; Berlis, A; Weyerbrock, A; Ostertag, CB: Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*; 68: 90-2, 1997
- 154 Watne, K; Hannisdal, E; Nome, O; Hager, B; Wester, K: Combined intra-arterial chemotherapy followed by radiation in astrocytomas. *J Neurooncol*; 14: 73-80, 1992
- 155 Wen, PY; Fine, HA; Black, PM; Shrieve, DC; Alexander, E 3<sup>rd</sup>; Loeffler, JS: High-grade astrocytomas. *Neurol Clin*; 13: 875-900, 1995
- 156 Whittle, JR; Denholm, SW; Elshunnar, K: CT-guided stereotactic neurosurgery using the Brown-Roberts-Wells system: experience with 125 procedures. *Aust NZ J Surg*; 61: 919-928, 1991
- 157 Whitton, AC; Bloom, HJ: Low grade glioma of the cerebral hemispheres in adults: a retrospective analysis of 88 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18: 783-6, 1990
- 158 Winger, MJ; Macdonald, DR; Schold, SC jr; Craincross, JG: Selection bias in clinical trials of anaplastic glioma. *Ann Neurol*; 26: 531-4, 1989

- 159 Wood, JR; Green, SB; Shapiro, WR: The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol*; 6: 338-43, 1988
- 160 Yamasaki, T; Kikuchi, H: Three-dimensional analysis of regrowth pattern in recurrent supratentorial glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma with special reference to prognosis. *Gan No Rinsho*; 35: 1261-71, 1989
- 161 Yousem, D; Corn, B; Scott, C; Rotman, M; Asbell, S; Nelson, D; Martin, L; Curran, W: White matter changes are significantly correlated with RT dose: observations from a randomized dose escalation trial for malignant glioma (RTOG 83-02). *Proceedings of the 35rd Annual ASTRO Meeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 27: Suppl. 1: 206, 1993
- 162 Zampieri, P; Meneghini, F; Grigoletto, F; Gerosa, M; Licata, C; Casentini, L; Longatti, PL; Padoan, A; Mingrino, S: Risk factors for cerebral glioma in adults: a case-control study in an Italian population. *J Neurooncol*; 19: 61-7, 1994
- 163 Zülch, KJ: *Histological typing of tumors of the central nervous system. International Histological Classification of Tumors; No 21; WHO; Geneva, 1979*

## **Danksagung**

Am Ende meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. von Lieven für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates bedanken. Herrn Dr. Aydin bin ich für die Betreuung und Diskussionsbereitschaft dankbar. Auch möchte ich Herrn Prof. Böker für die Übernahme des Koreferates wie auch Herrn Dr. Bödeker für statistische Beratung und Auswertung meiner Daten meinen Dank aussprechen.

Meinen Eltern und Michael bin ich für immer wieder erfolgte Motivation und Inspiration bei der Fertigstellung dieser Arbeit dankbar.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Ina Sillenberg  
Anschrift: Bergiusstr. 8  
40880 Ratingen  
Geburtsdatum: 19.10.1967  
Geburtsort: Wesel  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern: Friedrich Sillenberg, Diplom-Ingenieur  
Dr. med. Rosemarie Sillenberg, Ärztin

### Schulbildung und Studium der Humanmedizin:

08/1973 bis 07/1977 Katholische Grundschule, Wesel  
08/1977 bis 07/1986 Konrad-Duden-Gymnasium, Wesel,  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife  
10/1986 bis 03/1987 Freie Universität Berlin  
04/1987 bis 04/1993 Justus-Liebig-Universität, Gießen  
Abschluß: 3. Staatsexamen am 27.04.93  
05/1993 bis 12/1993 Praktischer Teil meiner Dissertation

### Ärztliche Tätigkeit:

01.01.94 bis 30.06.95 Diakonissenkrankenhaus Stuttgart, Prof. Dr. Heidemann  
Ärztin im Praktikum Allgemeine Innere und Hämatologie, Onkologie  
01.07.95 bis 30.09.95 Praxis für Allgemeinmedizin  
Ausbildungsassistentin Dr. Rosemarie Sillenberg  
01.10.95 bis 30.04.96 Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Bottrop  
Assistenzärztin Dr. Debusmann  
01.5.96 bis 31.10.96 Marienhospital Wesel, Gastroenterologie  
Assistenzärztin Dr. Brandt  
01.11.96 bis 14.7.97 Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Bottrop  
Assistenzärztin Dr. Debusmann  
Seit dem 15.07.97 Knappschaftskrankenhaus Bottrop, Nephrologie  
Assistenzärztin Dr. Debusmann