

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE

PROF. DR. ULRICH BOGDAHN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*RADIOLOGISCHE ANALYSE EINER FRÜHEN POSTOPERATIVEN
TUMORPROGRESSION BEI PATIENTEN MIT GLIOBLASTOMEN-
RETROSPEKTIVE ANALYSE VON KLINISCHEN DATEN UND MR-
BILDGEBENDEN PARAMETERN VON PATIENTEN MIT EINEM PRIMÄREN UND
REZIDIVIERTEN GLIOBLASTOM*

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Dorothea Söldner, geborene Sefranek

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE

PROF. DR. ULRICH BOGDAHN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*RADIOLOGISCHE ANALYSE EINER FRÜHEN POSTOPERATIVEN
TUMORPROGRESSION BEI PATIENTEN MIT GLIOBLASTOMEN*

*RETROSPEKTIVE ANALYSE VON KLINISCHEN DATEN UND MR-
BILDGEBENDEN PARAMETERN VON PATIENTEN MIT EINEM PRIMÄREN UND
REZIDIVIERTEN GLIOBLASTOM*

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Dorothea Söldner, geborene Sefranek

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt
Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 4 |
| 1.1. Definition, Epidemiologie und WHO-Klassifikation | 4 |
| 1.2 Pathologie, Molekularbiologie und Genese | 5 |
| 1.3 Klinische Symptome | 6 |
| 1.4 Diagnostik..... | 6 |
| 1.4.1 Computertomographie..... | 7 |
| 1.4.2 Magnetresonanztomographie | 7 |
| 1.4.3 Nuklearmedizinische Methoden | 9 |
| 1.5 Allgemeine Therapie..... | 10 |
| 1.5.1 Operation..... | 10 |
| 1.5.2 Kombinierte Chemo-/ Radiotherapie | 11 |
| 1.5.3 Behandlung im Rahmen einer Studie | 12 |
| 1.5.4 Rezidivtherapie..... | 13 |
| 1.5.5 Rezidivtherapie im Rahmen einer Studie | 13 |
| 1.5.6 Symptomatische Behandlung | 14 |
| 1.6 Prognose | 14 |
| 1.7 Fragestellung und Ausblick..... | 15 |
| 2. Material und Methoden | 17 |
| 2.1 Studiendesign und Studienpopulation | 17 |
| 2.1.1 Studiendesign..... | 17 |
| 2.1.2 Studienpopulation..... | 17 |
| 2.1.3 Charakterisierung der Patienten mit einem primären Glioblastom | 18 |
| 2.1.4 Charakterisierung der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom | 21 |
| 2.2 Methoden zur Auswertung | 23 |
| 2.2.1 Erfassung der klinischen und neuropathologischen Daten..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.2.2 Bildgebende Auswertung | 25 |
| 2.2.3 Statistische Auswertung | 28 |
| 3. Ergebnisse..... | 31 |
| 3.1 Glioblastome von Primär-Patienten | 31 |
| 3.1.1 Tage zwischen der Operation und dem Beginn der Therapie | 31 |
| 3.1.2 Frühprogression anhand der vier Klassifikationsgruppen und der RANO Kriterien | 32 |
| 3.1.3 Prognoseparameter progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberleben (OS) | 35 |
| 3.1.4 Tage zwischen Operation und Therapiebeginn und Frühprogressionsklassifikationsgruppen | 37 |
| 3.1.5 Wartezeit bis zum Therapiebeginn und Prognoseparameter..... | 40 |
| 3.1.6 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und progressions-freies Überleben..... | 44 |
| 3.1.7 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und Gesamt-überleben..... | 46 |
| 3.2 Glioblastome von Rezidiv-Patienten, Ergebnisse | 48 |
| 3.2.1 Tage zwischen der Operation und dem Beginn der Rezidiv Therapie..... | 48 |
| 3.2.2 Frühprogression anhand der vier Klassifikationsgruppen und der RANO Kriterien | 49 |
| 3.2.3 Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberleben (OS) | 51 |
| 3.2.4 Tage zwischen Operation und Therapiebeginn und Früh- progressionsklassifikationsgruppen..... | 53 |
| 3.2.5 Wartezeit bis zum Therapiebeginn und Prognoseparameter..... | 55 |
| 3.2.6 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und progressions-freies Überleben..... | 59 |
| 3.2.7 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und Gesamt-überleben..... | 60 |
| 4. Diskussion | 62 |

| | |
|---|----|
| 4.1 Wartezeit bis zur Einleitung der tumorspezifischen Therapie und Auswirkungen auf die Prognose | 62 |
| 4.2 Vorkommen von Frühprogression und Auswirkungen auf die Prognose | 70 |
| 5. Schlussfolgerung und Ausblick | 76 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 77 |
| 7. Abbildungsverzeichnis | 83 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis..... | 85 |
| 9. Danksagung | 87 |

1. Einleitung

1.1. Definition, Epidemiologie und WHO-Klassifikation

Bei Hirntumoren unterscheidet man zwischen „hirneigenen“, primären ZNS Tumoren (=Gliomen) und Metastasen anderer Tumoren (1).

Gliome sind primäre Tumore des ZNS. Sie entstehen aus dem Stütz- und Nährgewebe des Nervensystems, der Glia.

Die Inzidenz beträgt etwa 5-10/100 000 Einwohner mit einem Anteil an allen Hirntumoren von über 70% (2). Die Einteilung der Gliome in vier Gruppen in der WHO Klassifikation erfolgt anhand der vier Hauptkriterien Kernatypien, Nekrosen, Mitosen und mikrovaskuläre Proliferation. Anhand dieser Kriterien kann eine Einteilung in „low-grade“ (WHO I und II) und „high-grade“ (WHO III und IV) Gliome vorgenommen werden (3).

| | |
|----------|---------------------------------|
| Grad I | Pilozytisches Astrozytom |
| Grad II | Diffuses Astrozytom |
| | Oligodendrogliom |
| | Oligoastrozytom |
| Grad III | Anaplastisches Astrozytom |
| | Anaplastisches Oligodendrogliom |
| | Anaplastisches Oligoastrozytom |
| Grad IV | Glioblastom, Gliosarkom |

Abbildung 1: WHO-Klassifikation, modifiziert nach Louis et al. 2007

Ich beschäftige mich in meiner Arbeit mit einer hochmalignen Untergruppe, den **Glioblastomen**. Diese machen 75% aller Astrozytome aus. Sie sind anhand der WHO Klassifikation dem am meisten entdifferenzierten Grad IV zuzuordnen (s. Abbildung 1) und haben trotz intensiver therapeutischer Bemühungen nur eine durchschnittliche Lebenserwartung von knapp 18 Monaten (4) (5).

Das Glioblastom selbst hat eine Inzidenz von 3/100 000 Einwohner und ist somit für ca. 50% der Gliome und 15-20 % aller Hirntumore verantwortlich (6). Es wird

unterschieden zwischen dem primären und dem sekundären Glioblastom. Das primäre Glioblastom, welches 90% aller Glioblastome ausmacht, entwickelt sich in sehr kurzer Zeit und betrifft Patienten im Durchschnittsalter von 62 Jahren und hierbei Männer im Verhältnis m 3: 1 w häufiger. Das sekundäre Glioblastom seinerseits, mit 10% aller Glioblastome deutlich seltener, entwickelt sich aus einem diffusen Astrozytom (WHO II) bzw. einem anaplastischen Astrozytom (WHO III) über eine deutlich längere Zeitspanne und betrifft ein jüngeres Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren und einer umgekehrten Geschlechterverteilung zuungunsten der Frauen (7) (8).

1.2 Pathologie, Molekularbiologie und Genese

Es werden verschiedene Risikofaktoren zum Teil kontrovers diskutiert die zur Entstehung von Glioblastomen führen können. Darunter auch der Konsum von Alkohol und Tabak, das Benutzen von Mobiltelefonen und verschiedene Infektionen, z.B. mit *Toxoplasma gondii* oder dem *Cytomegalovirus* (CMV). Aktuell einzig sicher nachgewiesen ist der Einfluss von hohen Dosen ionisierender Strahlung. Auch spielen genetische Komponenten eine Rolle für eine erhöhte Anfälligkeit, wie z. B das *Li-Fraumeni-Syndrom* (p53-Mutation) oder die *Neurofibromatose Typ 1 und 2* (9).

Auf molekulargenetischer Ebene spielen Genveränderungen in verschiedenen Signalwegen des Zellzyklus eine Rolle bei der Tumorentstehung. In 80% der Fälle ist der RTK/PI3K/PTEN Signalweg, welcher verschiedene Zellprozesse kontrolliert, verändert. Sehr häufig findet sich auch eine erhöhte Aktivität im PI3K/Akt Signalweg, welcher an Proliferation und Apoptose, und somit der Onkogenese beteiligt ist. Bei mehr als 80% der Patienten ist das p53- Tumor-Suppressorprotein inaktiviert und in 75% der Fälle ist das Rb1- Protein verändert bzw. inaktiviert (10).

Makroskopisch finden sich Glioblastome vor allem im Marklager der Großhirnlappen, häufig mit Ausbreitung in Kortex, Stammganglien und schmetterlingsförmig auf die Gegenseite. Charakteristisch ist die „bunte Schnittfläche“ der Glioblastome, hervorgerufen durch ein Nebeneinander von grau-rosa gefärbten Tumorpartien, gelblichen Nekrosebereichen, grünlichen verflüssigten Nekrosen und frischen und

älteren, rot oder schwärzlich erscheinenden Blutungen. Sowohl kleine, als auch große Tumore können von massiven Ödemen umgeben sein (11).

Mikroskopisch findet sich eine hohe Zelldichte und eine ausgeprägte Polymorphie der Zellen und ihrer Kerne. Charakteristisch sind Nekrosen mit einer Ausdehnung bis auf 80% des Tumorgewebes. Die Nekrosen sind oft strichförmig und palisadenförmig umrandet von einem Saum dicht liegender Tumorzellen (11).

Zudem finden sich ausgedehnte Gefäßproliferate mit endothelialer Hyperplasie und Hypertrophie, sowie glomerulumartige Gefäßknäuel. Als astrozytärer Tumor exprimiert das Glioblastom immunhistochemisch das Markerprotein GFAP (11).

Genetische Daten unterscheiden zwischen primären und sekundären Glioblastomen. Bei primären Glioblastomen werden EGFR-Amplifikation (36%), CDKN2A/p16- (31%) und 19q-Deletion (54%) sowie PTEN- Mutation (25-40%) gefunden, bei sekundären Glioblastomen hingegen TP53- Mutationen (65%), PTEN- Methylation (82%) und die IDH-1 Mutation (73-88%) (12).

1.3 Klinische Symptome

Hauptsymptome, die zur Diagnose eines Glioblastoms führen, sind fortschreitende neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen und epileptische Anfälle (8). Je nach Lokalisation des GBM unterscheiden sich die Symptome hinsichtlich ihrer Ausprägung: Während zum Beispiel bei einer frontalen Lokalisation kognitive Störungen und Persönlichkeitsveränderungen im Vordergrund stehen können, so findet man bei einer okzipitalen Lokalisation eher eine Halbseitenblindheit und bei einer Affektion der Pyramidenbahn eine Halbseitenschwäche jeweils auf der gegenüberliegenden Seite (13).

1.4 Diagnostik

Die erste Verdachtsdiagnose erfolgt in erster Linie mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT), bei vorliegender Kontraindikation durch die Computertomographie (CT).

1.4.1 Computertomographie

Dargestellt werden u.a. Gehirn, Ventrikelsysteme und knöcherne Schädelstrukturen. Vorteil des CTs sind die schnelle Verfügbarkeit, die geringeren Kosten im Gegensatz zum MRT und der unproblematische Einsatz bei Vorhandensein von Metallimplantaten. Nachteilig sind die im Vergleich zum MRT schlechtere Auflösung und der schlechtere Kontrast der Bilder. Das CT kommt vor allem im Akutfall zum Einsatz und spielt in unserem Kontext eine zu vernachlässigende Rolle (14).

1.4.2 Magnetresonanztomographie

Das MRT hat im Vergleich zum CT eine viel höhere Sensitivität in der Erkennung pathologischer Veränderungen im Schädel und ist somit ein „Muss“ sowohl bei der OP-Planung, als auch für den weiteren Verlauf der Behandlung. Der größte Vorteil im MRT liegt in der hohen Auflösung bis in kleinste Strukturen, dem besseren Weichteilkontrast, sowie in der Möglichkeit der Veränderung der Bildschnitteinrichtung. Nachteil hingegen, im Vergleich zum CT, ist die mangelhaftere Darbietung von Knochen und intrakraniellen Blutungen. Im MRT, wie auch im CT, wird Kontrastmittel verwendet, welches bei hoher Anreicherung im Tumorgebiet ein Indikator für eine gestörte Blut-Hirnschranke ist. Aus therapeutischer Sicht hat die gestörte Blut-Hirnschranke den Vorteil, dass Zytostatika besser an ihren Wirkort, das Tumorareal, gelangen können (14).

Die Verdachtsdiagnose „Gliom“ wird durch eine Kernspintomographie mit T1 und T2 gewichteten Aufnahmen mit- und ohne Kontrastmittel gefestigt. Das Glioblastom zeigt sich in der T1 Aufnahme häufig als signalarme, hypointense Struktur, die ringförmig kräftig Kontrastmittel (KM) anreichert (s. Abbildung 2). In den T2 und FLAIR Aufnahme imponiert das Glioblastom hyperintens (s. Abbildung 3). Es kann fokal, multifokal oder diffus infiltrierend wachsen (8) (15).

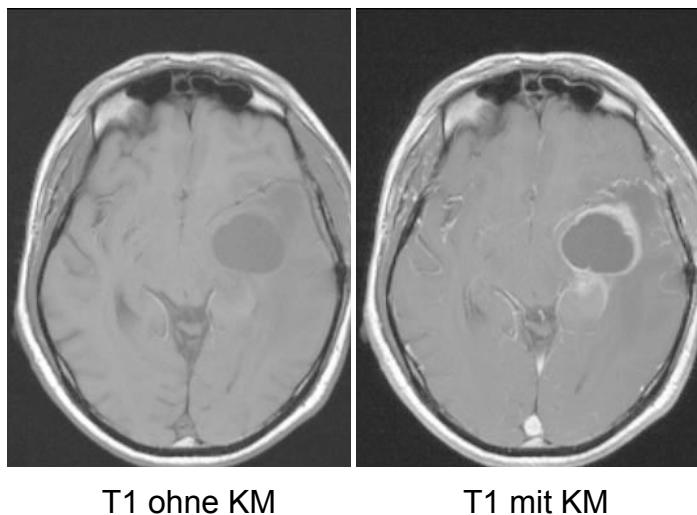


Abbildung 2: axiale MRT- Aufnahme eines Glioblastoms, T1 ohne/- und mit Kontrastmittel,
Quelle: eigene Bilder, Pat ID:55117805, Medbo Nexus

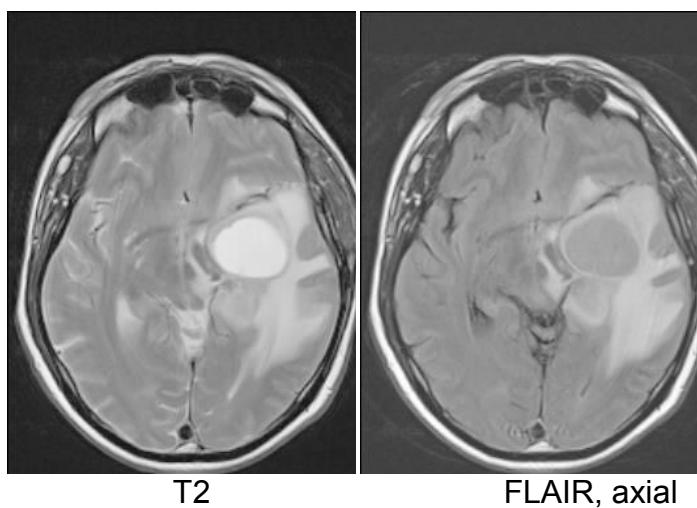


Abbildung 3: axiale MRT- Aufnahmen eines Glioblastoms der Sequenzen T2 und FLAIR,
Quelle: eigene Bilder, Pat ID55117805, Medbo Nexus

Radiologisch nicht nachweisbar sind über das Tumoralreal hinausreichende, vitale Tumorzellen, die teils das gesamte Gehirn durchsetzen können (14).

Bei der von Natur aus schlechten Prognose dauert es leider nicht allzu lange, bis auf den MRT-Verlaufsbildern ein Tumorezidiv von einer Pseudoprogression unterschieden werden muss. Als Pseudoprogression bezeichnet man ein Phänomen, welches nach Bestrahlung und Chemotherapie auftritt und meist ohne belangvolle klinische Symptome verläuft. Es ist gekennzeichnet durch zunehmende Signal-

veränderung, Ödeme und Raumforderungszeichen im bestrahlten Tumorgebiet. Ursächlich ist unter anderem eine lokale entzündliche Gewebsreaktion, bei der es durch die erhöhte Permeabilität der Gefäße zu Ödemen kommen kann. Zudem kann eine durch die Bestrahlung bedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke zu einer weiteren Kontrastmittelaufnahme führen (5).

30% der fälschlicherweise als Progression eingestuften Patienten hätten einen Pseudoprogress gehabt; in diesen Fällen sollte eine Verlängerung der laufenden Therapie dem Therapieabbruch vorgezogen werden. Bei einer Methylierung des DNA Reperaturenzyms *O⁶-Methylguanosin-Methyltransferase* (MGMT) kam es häufiger zum Pseudoprogress (16).

Besondere Beachtung wurde in dieser Arbeit auf das Phänomen der Frühprogression gelegt. Von einer solchen konnte gesprochen werden, wenn in den *baseline*- MRTs - dabei handelte es sich um die MRTs, welche vor Therapiebeginn regelmäßig durchgeführt wurden- kontrastmittelaufnehmende Areale zu sehen waren, die im postoperativen MRT noch nicht nachweisbar waren. Diese könnten auf ein frühes Rezidiv in der Zeitspanne zwischen der Operation und dem Therapiebeginn hinweisen. Inwieweit das mit einer verlängerten Zeitspanne von der Operation bis zum Therapiebeginn zusammenhang, sollte im weiteren Verlauf dieser Arbeit geklärt werden. Die genauen Methoden und Kriterien hierfür wurden später noch erläutert.

1.4.3 Nuklearmedizinische Methoden

Immer mehr an Bedeutung gewinnt die funktionelle Bildgebung in Form der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT). Beide Methoden basieren auf radioaktiv markierten Aminosäuren, die von den entsprechenden Tumorzellen vermehrt aufgenommen werden und damit auf Areale hoher metabolischer Aktivität hinweisen. Die PET verwendet derzeit *O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin* (FET) als Tracer, die SPECT *3-[¹²³I]Iod-β-methyl-L-Tyrosin* (IMT) (17).

Verwendet werden beide Verfahren vor allem bei der Biopsie- und OP Planung, sowie in der Bestrahlungsplanung bei der Festlegung des exakten Zielvolumens. Oft

geschieht dies in Verbindung mit MRT oder CT, bei denen die Kontrastmittelanreicherung oft nicht genau mit der Tumorausdehnung übereinstimmt und somit durch PET und SPECT exaktere Ergebnisse erzielt werden können (17).

Besondere Anwendung finden beide Methoden auch in der Rezidiv-Diagnostik. Oft ist es hier mit den konventionellen Verfahren sehr schwer, Rezidive von einfachen, unspezifischen, posttherapeutischen Veränderungen zu unterscheiden. Zudem werden so Tumorareale erkannt, welche im MRT oder CT kein Kontrastmittel anreichern und erst im PET/SPECT sichtbar werden (17).

Gebrauch finden sie auch in der Therapiekontrolle. Ein Ansprechen auf die Chemotherapie oder die Bestrahlung korreliert oft mit einer Änderung ihrer Anreicherung. Auch hängt das nach Resektion auf die markierte Aminosäure ansprechende Areal mit der Prognose des Patienten zusammen (17).

Nachteilig sind die hohen Kosten und der große Zeitaufwand. Eine Abwägung über Sinn und Nutzen der Anwendung der beiden nuklearmedizinischen Methoden sollte somit individuell erfolgen (1).

1.5 Allgemeine Therapie

Prinzipiell beruht die onkologische Therapie auf drei Säulen: der Operation, der Strahlentherapie und der systemischen Chemotherapie.

1.5.1 Operation

Die Resektion erfüllt einerseits einen diagnostischen Effekt, indem sie der exakten pathologischen Diagnosefindung dient. Andererseits hat sie auch einen therapeutischen Effekt, indem sie neurologische Symptome durch Reduktion der Tumormasse und des Hirndrucks verbessert. Ist eine Komplett- bzw. Teilresektion nicht möglich, dient die stereotaktische Biopsie sowohl der molekulargenetischen Sicherung, als auch der histologischen Diagnose. Eine exakte Histologie ist wichtig für die Entscheidung über weitere Therapiemaßnahmen. In verschiedenen Studien (u.a. Stummer et al. 2009) wurde darüber hinaus ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen maximaler Tumorresektion und dem Überleben der Patienten gezeigt.

Insofern strebt man heute, soweit möglich, eine maximale mikroskopische Komplettresektion der Tumore unter Funktionserhalt aller wichtigen Strukturen an. Gestützt wird die heutige Neurochirurgie dabei beispielsweise durch Verwendung der fluoreszenzgestützten Resektion mit 5- Aminolävulinsäure (5-ALA), sowie durch Neuronavigation, in dem Bestreben von maximaler Resektion bei minimaler Invasivität und Morbidität (4) (18) (19).

1.5.2 Kombinierte Chemo-/ Radiotherapie

Die Standardbehandlung erfolgt heute auf dem Boden der Publikation von Stupp et al. 2005 im *New England Journal of Medicine* und wird etwas salopp als „*Stupp-Protokoll*“ bezeichnet. Dieses Protokoll besteht aus einer kombinierten Radiochemotherapie und anschließender adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid, einer alkylierenden Chemotherapie. Die Bestrahlung erfolgt klassisch bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gray in 1,8-2 Gy Einzeldosen auf das erweiterte Tumorareal. Begleitend zur Radiatio, die typischerweise über 6 Wochen erfolgt, wird eine alkylierende Chemotherapie mit Temozolomid in einer Dosis von 75mg/m² Körperoberfläche gegeben. Anschließend erfolgen bis zu 6 Zyklen über 4 Wochen mit 200mg/m² Körperoberfläche Temozolomid an den Tagen 1-5/28. Die zusätzliche Chemotherapie mit Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie verlängerte dabei die mittlere Überlebensdauer von 12,1 auf 14,6 Monate. Die 2-Jahres Überlebensrate erhöhte sich von 10% auf 26% und die 5-Jahres Überlebensrate von 2% auf 10% (5) (6) (20) (21).

Im Rahmen dieser Studie von *Stupp*, die aktuell als Grundlage der Therapie des Glioblastoms gilt, wurde auch die Rolle des MGMT-Gens (O6-Methylguanosin-Methyltransferase) als ein prädiktiver und prognostischer Marker besser definiert. Eine Hypermethylierung des Promoters desselben Gens geht einher mit besserem Ansprechen auf alkylierende Chemotherapien wie Temozolomid und korreliert mit einer besseren Prognose und Überlebenszeit gegenüber Patienten mit unmethyliertem MGMT Status (22). Diese prognostische und prädiktive Bedeutung des MGMT Promoters führte dazu, dass viele weitere Therapiestudien diesen Marker als Ein- oder auch als ein Ausschlusskriterium in die Studienprotokolle aufnahmen.

1.5.3 Behandlung im Rahmen einer Studie

Die Patienten unserer Kohorte waren alle Teilnehmer einer Studie. Dort wurden sie entweder in die Kontrollgruppe, welche die Behandlung nach dem oben beschriebenen Stupp- Protokoll erhielt, randomisiert oder aber in die experimentelle Gruppe. Die Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

In die **CeTeG** Studie wurden Patienten u.a. mit einem neu diagnostizierten Glioblastom, sowie mit einem methylierten *MGMT*-Promotor eingeschlossen. Das Protokoll randomisierte die eine Gruppe in die Standardbehandlung nach Stupp, die andere Gruppe in eine Kombinationstherapie aus *CCNU (Lomustin)* am Tag 1/42 und *Temozolomid* an den Tagen 2-6/42. Auch hier lief parallel dazu eine Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gray. (Quelle: <http://www.kgu.de/?id=4650>, abgerufen 29.09.2014)

Das **Glarius** Protokoll inkludierte ebenfalls Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom, aber einem unmethyliertem *MGMT*- Promotor Status. Vergleichspartner war wiederum das Stupp- Protokoll. Getestet wurde die Anwendung des monoklonalen Antikörpers *Bevacizumab*, welcher gegen die Neubildung von Blutgefäßen gerichtet ist, in Kombination mit Strahlentherapie, gefolgt von *Bevacizumab* und *Irinotecan*. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2 (Stupp-Protokoll: experimenteller Arm).

(Quelle:<http://www.kgu.de/fachkliniken/zentrum-der-neurologie-und-neurochirurgie/neuroonkologie/studienzentrale/abgeschlossene-studien/glarius-studie-ml21965.html>, abgerufen am 29.09.2014).

Die **CENTRIC** Studie war ebenfalls auf die Primärtherapie ausgerichtet und schloss Patienten mit einer Methylierung des *MGMT*- Promotors ein. Während die erste Behandlungsgruppe *Temozolomid* plus *Cilengitide* begleitend zur Strahlentherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit *Temozolomid* plus *Cilengitide* erhielt, bekam die zweite Behandlungsgruppe wiederum das Stupp Protokoll. Die Einteilung erfolgte im Verhältnis 1:1. *Cilengitide* ist ein Integrin-Inhibitor. Integre sind wichtig für Proliferation, Invasion und Blutgefäßneubildung. Durch die Hemmung dieser Integre erhoffte man sich einen positiven Effekt von *Cilengitide* auf den Verlauf der Glioblastom-Erkrankung.

(Quelle:<http://www.kgu.de/fachkliniken/zentrum-der-neurologie-und-neurochirurgie/neuroonkologie/studienzentrale-/abgeschlossene-studien/centric-studie.html>, abgerufen am 29.09.2014).

1.5.4 Rezidivtherapie

Trotz der kombinierten Radio-/Chemotherapie mit Temozolomid kommt es in mehr als 90% der Fälle zu einem lokalen Tumorrezipid. Die mittlere Überlebenszeit nach einem Rezidiv beträgt durchschnittlich nur 7-9 Monate (23). Anders als bei der Primärtherapie gibt es beim Rezidiv keine klar definierte Standardtherapie (24). Bei einigen Patienten kommt eine erneute neurochirurgische Operation des Tumorareals in Frage, bei anderen eine erneute Strahlentherapie. Einen großen Stellenwert hat in dieser Situation auch die Chemotherapie, wobei jedoch oft einzelne Faktoren wie der Nutzen der belastenden Behandlung, die Begleit- und Nebenwirkungen sowie das psychische Befinden des Patienten gegeneinander abgewogen werden müssen. Eine erneute Gabe von Temozolomid, im Sinne einer *re-challenge*, ist bei Patienten zu erwägen, welche einen behandlungsfreien Zeitraum von einigen Monaten zur letzten Gabe Temozolomid hatten (25).

1.5.5 Rezidivtherapie im Rahmen einer Studie

Auch hier werden die Studien aus unserem Patientenkollektiv kurz vorgestellt.

Die **DIRECTOR-** Studie umschloss „*Patienten mit erstem Rezidiv oder erstem Progress eines Glioblastoms nach Primärtherapie mit Strahlentherapie sowie konkomitantem und adjuvantem Temodal (mind. 2 Zyklen) mit verfügbarem Gewebe für eine MGMT-Bestimmung aus dem progradienten Tumor*“. Sie basierte auf einem dosisintensivierten Einnahmeschema von Temozolomid. Die erste Patientengruppe nahm Temodal pro Zyklus an den Tagen 1-7 und 14-21/28 ein, die zweite Gruppe hingegen nahm es an den Tagen 1-21/28 zu sich. An den dazwischenliegenden Tagen erfolgte jeweils eine Therapiepause. (Quelle: <http://www.kgu.de/fachkliniken/zentrum-der-neurologie-und-neurochirurgie/neuroonkologie/studienzentrale/abgeschlossene-studien/director-studie.html>, abgerufen 29.09.2014) (26).

Anhand der **EORTC 26101** Studie wurden in vier verschiedenen Therapiearmen zum einen die Wirksamkeit von *Bevacizumab*, zum anderen auch die optimierte Theriefolge von *Lomustin* (CCNU) und *Bevacizumab* nachgewiesen. In Arm 1 erhielten die Patienten *Lomustin* und *Bevacizumab* in Kombination, in Arm 2 zunächst nur *Lomus-*

tin und bei Tumorprogress *Bevacizumab*, in Arm 3 zunächst nur *Bevacizumab* und bei Tumorprogress eine Kombination beider Medikamente und in Arm 4 nur *Lomustin* (27).

1.5.6 Symptomatische Behandlung

Da Ödeme und daraus resultierende neurologische Defizite durch den erhöhten Hirndruck eine häufige Begleiterscheinung bei Patienten mit Glioblastomen darstellen, erfolgt zudem eine tägliche antiödematóse Behandlung mit Kortikosteroiden wie z.B. *Dexamethason* (4). Krampfanfälle werden mit Antikonvulsiva, wie mit der *Valproinsäure* behandelt. Eine antiepileptische Prophylaxe ist jedoch bei Anfallsfreiheit nicht vorgesehen (14).

1.6 Prognose

Trotz guter Behandlung beträgt die mittlere Überlebenszeit nur knapp 18 Monate. Die durchschnittliche 1- Jahres Überlebensrate beträgt 17-30%, die 2- Jahres Überlebensrate etwa 9% und die 5- Jahres Überlebensrate nur noch 3%. Prognostisch günstig auf die Überlebensrate bzw. -zeit wirken sich jüngeres Alter, ein guter Allgemeinzustand, gemessen anhand des *Karnofsky Index*, die Radikalität der operativen Tumorentfernung, sowie eine Hypermethylierung des Promoters des DNA Reperaturenzyms *O⁶-Methylguanosin-Methyltransferase* (MGMT) aus. Die prognostische Bedeutung der beiden in den sekundären Glioblastomen häufig nachzuweisenden Mutationen der *Isozitratdehydrogenase* IDH 1 und IDH 2 wird aktuell noch kontrovers diskutiert (4) (8).

1.7 Fragestellung und Ausblick

In den letzten 10 Jahren zeigte sich, dass die feingewebliche Klassifizierung und Graduierung nach den WHO Kriterien nicht hinreichend genau für eine Therapiesteuerung außerhalb von Studien und für die Stratifizierung innerhalb von Studien ist. Neben der feingeweblichen Einteilung kristallisierte sich daher die Hypermethylierung des Promoters des DNA Reperaturenzyms *O⁶-Methylguanosin-Methyltransferase* (MGMT) als ein therapeutisch prädiktiver Marker heraus.

Diese weiterführenden Untersuchungen führen innerhalb klinischer Studien zusammen mit der obligatorischen zentralen Referenzhistologie zu einer nicht zu vernachlässigenden Verzögerung des Therapiebeginns von Patienten, die wünschen im Rahmen einer klinischen Studie behandelt zu werden.

Im Zentrum für Hirntumore der Universität Regensburg wird für den Beginn der Behandlung von Glioblastom-Patienten außerhalb klinischer Studien ein Zeitfenster von 3 Wochen nach der Operation angestrebt. Durch die oben beschriebenen lokalen und zentralen Zusatzuntersuchungen inklusive der Laufzeit des Materialversandes und der Zeit für Analyse und Befundübermittlung ist jedoch eine Verzögerung des Therapiebeginns in klinischen Studien auf 4-6 Wochen nach Operation nicht ungewöhnlich.

Leider sieht man immer wieder bei den *baseline*- MRTs, die vor Studienbeginn regelmäßig durchgeführt werden, kontrastmittelaufnehmende Anteile, die nach der Operation noch nicht nachweisbar waren. Hierbei könnte es sich um frühe Rezidive handeln, wobei ein Teil der Veränderungen sicherlich auch auf postoperative Reaktionen zurückzuführen ist. Eine genaue Unterscheidung ist hier bildmorphologisch nur in Annäherung möglich. Eine erneute Biopsie verbietet sich aufgrund der damit verbundenen noch weiteren Therapieverzögerung. Diese Beobachtung wirft Fragen auf, inwieweit das beobachtete mögliche Frührezidiv einen Einfluss auf die Prognose des Patienten hat.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte daher untersucht werden, bei wie vielen Patienten, die sich zu einer Studienteilnahme entschieden hatten, Hinweise zu finden waren, dass es in der Zeit von Operation bis zum Beginn der Therapie bereits zu

einem im MRT auffälligen Areal kam, bei dem es sich um ein Frührezidiv handeln könnte. Dazu sollten die *postoperativen* und *baseline*-Kernspintomographien des Schädelns miteinander verglichen und mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS) korreliert werden. Wir erhofften uns Daten die Rückschlüsse erlauben, wie viele Patienten eine Frühprogression erlitten und inwieweit diese sich auf die Prognose der Patienten auswirkte.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

2.1.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive Analyse der Daten von Studienpatienten des Zentrums für Hirntumore der Universität Regensburg mit einem primären Glioblastom WHO IV. Hauptaugenmerk wurde dabei auf die radiologischen MRT-Bildgebungsdaten prä-operatives- und post-operatives MRT, MRT vor Therapiebeginn (= *baseline*) und Verlauf-MRTs, sowie die klinischen Daten „Tage zwischen OP und Therapiebeginn“, „progressionsfreie Überlebenszeit“ (PFS) und „Gesamtüberleben“ (OS) gelegt.

2.1.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten im Alter ab 42 Jahren bei Diagnose mit Studieneinschluss seit dem Jahr 2009 zusammen. Alle Patienten sind/waren Teilnehmer an einer klinischen Studie, welche bereits im Einleitungsteil (s. 1.5.3 und 1.5.5.) vorgestellt wurde und werden/wurden am Regensburger Zentrum für Hirntumore (ZHT) behandelt. Es handelte sich sowohl um Patienten mit Erstdiagnose eines Glioblastoms, als auch um Patienten mit einem Rezidiv. Das Glioblastom wurde bei allen Patienten operiert (Teilresektion/Komplettresektion). Sowohl die Prä- als auch die Post-OP- und *baseline*-MRT Bilder lagen, wie in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert, vor. Die Patienten der Studienpopulation wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung darüber aufgeklärt, dass biologisches Material, Bildmaterial und klinische Daten für wissenschaftliche Zwecke erfasst und ausgewertet werden dürfen. Eine Patienteneinverständniserklärung darüber wurde unterschrieben und datiert. Aus diesem Grund war eine getrennte Patientenaufklärung für diese Untersuchung nicht notwendig. Ebenso liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg vor. (Geschäftszeichen: 14-101-0035, April 2014)

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren wie folgend definiert:

Absolute Einschlusskriterien:

- Patienten mit einem histologisch gesicherten, operierten Glioblastom bzw. Gliosarkom WHO IV,
- Teilnahme an einer multizentrischen Studie (CeTeG, GLARIUS, CENTRIC, DIRECTOR, EORTC 26101),
- verfügbare MRTs vor- und nach (bis 72 Stunden) der Operation, MRT vor der Therapie (*baseline*), MRT bei Tumorprogression,
- Verfügbarkeit klinischer Daten (Diagnose- und Therapieverlauf),
- Gültige Einverständniserklärung des Patienten.

Relative Einschlusskriterien:

- Vollständiger Krankheits- und Therapieverlauf von der Erstdiagnose bis zum Tod

Absolute Ausschlusskriterien:

- Fehlendes MRT nach (bis 72h) der Operation, vor der Therapie (*baseline*) und bei der Tumorprogression,
- Nicht-Verfügbarkeit klinischer Daten (Diagnose- und Therapieverlauf),
- Fehlende Einverständniserklärung des Patienten.

2.1.3 Charakterisierung der Patienten mit einem primären Glioblastom

Es erfolgte eine Charakterisierung der 22 Patienten mit einem primären Glioblastom hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung, Alter bei der Diagnosestellung, Tumorart, *Karnofsky Performance Status (KPS)*, Überlebensstatus, Art der erfolgten Operation, Behandlungsmethode und MGMT-Methylierungsstatus (s. Abbildung 4).

Die Patienten waren zu 73 % männlich und zu 27 % weiblich. Die Erstdiagnosestellung geschah in den Jahren 2009-2013. Die Patienten waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 55 Jahre alt, der jüngste Patient war 43 Jahre, der älteste 71 Jahre. 21 Patienten hatten ein Glioblastom, 1 Patient ein Gliosarkom¹. Der Karnofsky Performance Status nahm Werte zwischen 80% und 100% an. 17 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben, 5 Patienten lebten noch. In 77 % der Fälle konnte der Tumor nur teilweise neurochirurgisch entfernt werden, in 23 % der Fälle gelang eine komplette Resektion. Eine Biopsie wurde bei keinem der Patienten durchgeführt. 5 Patienten erhielten im Rahmen der CeTeG Studie das Behandlungsschema CCNU+ TZM vs. TZM, 15 Patienten Bevacizumab + Irinotecan vs. TZM im Rahmen der Glarius Studie. Die 2 Patienten der Centric Studie hingegen Cilengitide + TZM vs. TZM. 15 Patienten wiesen einen unmethylierten MGMT Promotor auf (Patienten der Glarius Studie), 7 Patienten einen methylierten (Patienten der CeTeG und Centric Studie).

| Charakteristikum, primäre GBM Patienten | Anzahl [N] | [%] |
|--|------------|--------|
| Geschlecht | | |
| männlich | 16 | 72,7 % |
| weiblich | 6 | 27,3 % |
| Datum bei Diagnosestellung | | |
| 2009 | 1 | 4,5 % |
| 2010 | 5 | 22,7 % |
| 2011 | 10 | 45,5 % |
| 2012 | 4 | 18,2 % |
| 2013 | 2 | 9,1 % |
| Alter bei Diagnosestellung | | |
| <i>Minimum 43 Jahre - Maximum 71 Jahre</i> | | |

¹Gliosarkome unterscheiden sich zwar histologisch und molekularpathologisch von Glioblastomen (11), die Prognose und Therapie bei Gliosarkomen ist jedoch dieselbe wie bei den Glioblastomen (57).

| | | |
|---|----|--------|
| Mittelwert 55 Jahre | | |
| 40-49 Jahre | 8 | 36,4 % |
| 50-59 Jahre | 9 | 40,9 % |
| 60-69 Jahre | 3 | 13,6 % |
| 70-80 Jahre | 2 | 9,1 % |
| Tumorart | | |
| Glioblastom | 21 | 95,5 % |
| Gliosarkom | 1 | 4,5 % |
| Karnofsky-Performance-Status (KPS) | | |
| 100 % | 8 | 36,4 % |
| 90 % | 11 | 50,0 % |
| 80 % | 3 | 13,6 % |
| Überlebensstatus (am 15.09.2014) | | |
| lebend | 5 | 22,7 % |
| verstorben | 17 | 77,3 % |
| Art der Operation | | |
| Biopsie | 0 | 0,00 % |
| Teilresektion | 17 | 77,3 % |
| Komplettresektion | 5 | 22,7 % |
| Behandlung | | |
| <i>CCNU+ TMZ vs. TMZ</i> | 5 | 22,7 % |
| <i>Cilengitide + TMZ vs. TMZ</i> | 2 | 9,1 % |
| <i>Bevacizumab + Irinotecan vs. TMZ</i> | 15 | 68,2 % |

| MGMT- Methylierungsstatus | | | |
|---------------------------|--|----|--------|
| nicht-methyliert | | 15 | 68,2 % |
| methyliert | | 7 | 31,8 % |

Abbildung 4: Charakterisierung der Patienten mit einem primären Glioblastom hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung, Alter bei der Diagnosestellung, Tumorart, *Karnofsky Performance Status (KPS)*, Überlebensstatus, Art der erfolgten Operation, Behandlungsmethode und MGMT-Methylierungsstatus.

2.1.4 Charakterisierung der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom

Die Charakterisierung der 14 Rezidiv-Patienten erfolgte hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung sowie bei Beginn der Rezidivbehandlung, Alter bei der Diagnose, Tumorart, *Karnofsky Performance Status (KPS)*, Überlebensstatus, Art der erfolgten Rezidiv Operation und Studienzugehörigkeit (s. Abbildung 5).

Die Patienten waren zu 57% männlich und zu 43% weiblich. Das Datum bei Erstdiagnosestellung lag in den Jahren 2009-2012. Das Jahresdatum bei Beginn der Rezidiv Behandlung lag in den Jahren 2010-2013 und entsprach jeweils dem Jahresdatum der Rezidiv Operation. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung bei 53 Jahren, mit einem Minimum bei 42 Jahren und einem Maximum bei 70 Jahren. Alle Patienten hatten ein Glioblastom, keiner ein Gliosarkom. Der Karnofsky Score lag zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Rezidiv Studie zwischen 60% und 100%. 13 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben, 1 Patient lebte noch. Bei 50% der Patienten gelang es, das Rezidiv des Glioblastoms makroskopisch vollständig zu entfernen. Bei den anderen 50% erfolgte nur eine Teilresektion. Eine Biopsie erfolgte bei keinem Patienten. Die eine Hälfte der Patienten erhielt das Behandlungsschema *TZM Standard vs. TZM Dosiseskaliert* nach der *Director* Studie, die andere Hälfte das Behandlungsschema *CCNU vs. Bevacizumab* im Rahmen der *EORTC 26101* Studie.

| Charakteristikum, Rezidiv GBM Patienten | Anzahl [N] | [%] |
|---|------------|--------|
| Geschlecht | | |
| männlich | 8 | 57,1 % |
| weiblich | 6 | 42,9 % |
| Datum bei Erstdiagnosestellung | | |
| 2009 | 2 | 14,3 % |
| 2010 | 6 | 42,9 % |
| 2011 | 5 | 35,7 % |
| 2012 | 1 | 7,1 % |
| Datum bei Beginn der Rezidivbehandlung | | |
| 2010 | 1 | 7,1 % |
| 2011 | 6 | 42,9 % |
| 2012 | 2 | 14,3 % |
| 2013 | 5 | 35,7 % |
| Alter bei Erstdiagnosestellung | | |
| <i>Minimum 42 Jahre - Maximum 70 Jahre</i> | | |
| <i>Mittelwert 53 Jahre</i> | | |
| 40-49 Jahre | 5 | 35,7 % |
| 50-59 Jahre | 6 | 42,9 % |
| 60-69 Jahre | 2 | 14,3 % |
| 70-80 Jahre | 1 | 7,1 % |
| Tumorart | | |
| Glioblastom | 14 | 100 % |

| | | |
|--|----|--------|
| Gliosarkom | 0 | 0 % |
| Karnofsky-Performance-Status (KPS) | | |
| 100 % | 2 | 14,3 % |
| 90 % | 8 | 57,1 % |
| 80 % | 1 | 7,1 % |
| 70% | 2 | 14,3 % |
| 60% | 1 | 7,1 % |
| Überlebensstatus (am 25.10.2014) | | |
| lebend | 1 | 7,1 % |
| verstorben | 13 | 92,9 % |
| Art der Operation | | |
| Teilresektion | 7 | 50 % |
| Komplettresektion | 7 | 50 % |
| Biopsie | 0 | 0 % |
| Behandlung | | |
| <i>TMZ (Standard) vs. TMZ (Dosiseskaliert)</i> | 7 | 50 % |
| <i>Bevacizumab vs. CCNU</i> | 7 | 50 % |

Abbildung 5: Charakterisierung der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung, sowie bei Beginn der Rezidivbehandlung, Alter bei der Diagnose, Tumorart, Karnofsky Performance Status (KPS), Überlebensstatus, Art der erfolgten Rezidiv Operation und Studienzugehörigkeit.

2.2 Methoden zur Auswertung

Die Auswertung von klinischen und bildgebenden Daten erfolgte pseudonymisiert. Die Verblindung geschah mit Hilfe einer durchlaufend nummerierten Liste und wurde

durch den Projektleiter durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch die Projektbeteiligten.

2.2.1 Erfassung der klinischen und neuropathologischen Daten

Die Auswertung der klinischen Daten erfolgte durch retrospektives Aktenstudium. Die statistische Auswertung beruhte auf folgenden Parametern:

Erfasste Parameter:

a. Beschreibung der Patientenpopulation:

Name, Geburtsdatum, Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnose, Vorerkrankung(en), Karnofsky performance score (KPS) bei Therapiebeginn, O⁶-Methylguanosin-Methyltransferase (MGMT) Status, Studienzugehörigkeit, Überlebensstatus, Jahresdatum bei der Diagnose

b. Beschreibung des Krankheitsverlaufes:

Vortherapie, Datum der OP, ggf. Datum weiterer OPs, Tage zwischen OP und Therapiebeginn, Tag des ersten radiologisch gesicherten Progresses, Todesdatum

c. Beschreibung des Diagnose- und Therapieverlaufes:

Datum der Diagnose, Manifestationsort des Glioblastoms, Art des Glioblastoms (Primär/Rezidiv), Art der Operation (Komplettresektion/Teilresektion), Datum von Prä-/Post- OP MRTs, Datum vom *baseline*-MRT, Datum vom MRT des ersten Progresses, Chemotherapie: Beginn, Art(en) der Medikation, Zeitraum der Medikation(en), Anzahl an Zyklen, Strahlentherapie: Beginn, Zeitraum, Gesamtdosierung.

d. Bildgebende Parameter

(s. bildgebende Auswertung 2.2.2).

Zielparameter:

- a. Progressionsfreie Überlebenszeit: Zeitraum vom Tag der histologischen Sicherung bis zum Zeitpunkt der PD nach RANO in Tagen
- b. Überlebenszeit: Zeitraum vom Tag der histologischen Sicherung bis zum Tod des Patienten in Tagen.

Statistische Auswerteparameter:

Siehe statistische Auswertung 2.2.3

Klinikinformationssysteme (KIS):

ISH-Med (SAP; Universitätsklinikum Regensburg),
Nexus MediCare (Bezirksklinikum Regensburg).

2.2.2 Bildgebende Auswertung

Wir beurteilten die Prä-operativen und Post-operativen MRTs, sowie das *baseline*-MRT hinsichtlich der aktuell geltenden RANO Kriterien nach Hinweisen auf eine Frühprogression. RANO steht dabei für „*Response Assessment in Neuro-Oncology*“ und stellt die aktuell akzeptierten radiologischen Kriterien zur Evaluierung eines radiologischen Progresses dar.

Die RANO Kriterien unterscheiden im Hinblick auf den aktuellen Stand der Tumorerkrankung zwischen CR (*Complete Response*), PR (*Partial Response*), SD (*Stable Disease*) und PD (*Progressive Disease*). Die Kriterien sind in der Publikation von Wen et al. (28) im Detail definiert.

Für meine Dissertation war insbesondere der Nachweis einer ***Progressive disease*** (PD) zwischen *postoperativen* und *baseline*-MRT belangvoll. Hierunter war sowohl die Progression eines vorbestehenden Kontrastmittel-aufnehmenden Areals, als auch das Neuauftreten zu verstehen. Nach der RANO Klassifikation musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein, um von einer PD sprechen zu können.

- Eine mehr als 25%-ige Zunahme des Flächenmaßes aller messbaren Läsionen in der T1 Aufnahme mit Kontrastmittel (KM),
- Zunahme von T2 bzw. FLAIR-gewichteten Aufnahmen. Unser Augenmerk richtet sich hierbei auf eine eventuelle Zunahme des FLAIR-Maximaldurchmessers,
- Auftreten einer neuen Läsion,
- Übergang einer nicht messbaren in eine messbare Läsion,
- Eine Verschlechterung des klinischen Zustandes, gemessen am *Karnofsky performance score* (KPS).

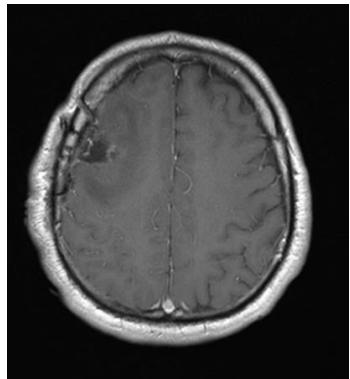
Die RANO-Kriterien machten eine formale Erfassung des Befunds möglich. Sie unterschieden jedoch nicht zwischen Therapiefolgen und einer tatsächlichen PD. Dies wäre nur durch eine erneute Biopsie möglich gewesen, die jedoch in der klinischen Praxis nicht durchgeführt wird, um eine weitere Therapieverzögerung zu vermeiden.

Daher wurde die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Frühprogression weiter klassifiziert, indem folgende Kriterien angewendet wurden, die eine Frühprogression wahrscheinlich machen. Auf Basis der RANO-Kriterien wurden sie nur auf bereits im postoperativen MRT sichtbare Läsionen angewendet. Ein neu aufgetretener Herd im *baseline*-MRT wurde in jedem Fall als Frühprogression gewertet:

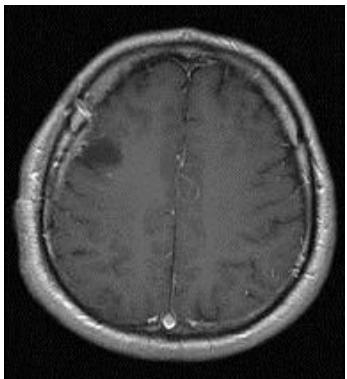
- knotige Kontrastmittelaufnahme (im Gegensatz zur gleichmäßig rahmenförmigen KM-Aufnahme) vor allem am Resektionsrand,
- zunehmende Kontrastmittelaufnahme an einer zuvor bereits anreichernden Stelle.

Im Folgenden werden die obigen Kriterien anhand von Post- MRT Bildern im Vergleich zu den *baseline*-MRTs erklärt:

1. Beispiel:



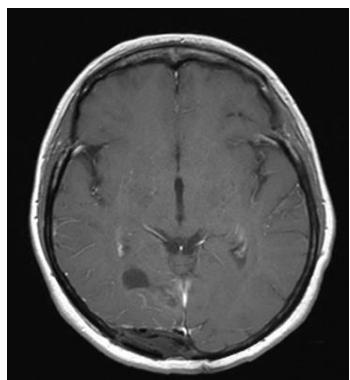
Post-OP



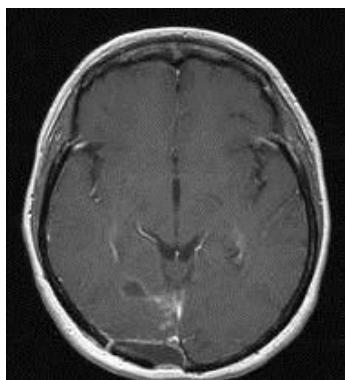
Baseline

Erklärung: Kein Anzeichen für eine Tumorprogression

2. Beispiel:



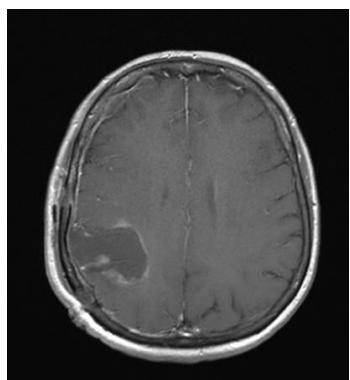
Post-OP



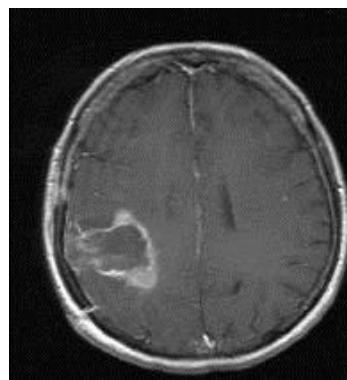
Baseline

Erklärung: Neue, zunehmende Kontrastmittelanreicherung

3. Beispiel:



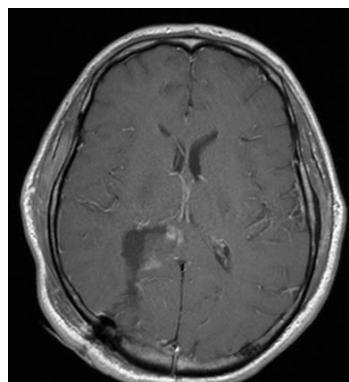
Post-OP



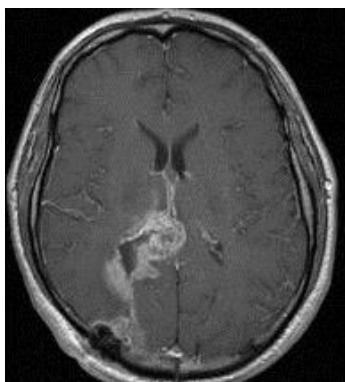
Baseline

Erklärung: Knotige, neue Kontrastmittelaufnahme am Resektionsrand, sowie zunehmende Kontrastmittelanreicherung um den Resektionsrand herum

4. Beispiel:



Post-OP



Baseline

Erklärung: Neue Läsion, sowie Kontrastmittelzunahme und neue knotige Kontrastmittelanreicherung

Auf Basis dieser Einschätzung erfolgte dann mit den RANO-Kriterien und den danach dargestellten Kriterien für Frühprogression die endgültige Einschätzung in:

- wahrscheinliche Frühprogression (Klasse 1)
- mögliche Frühprogression (Klasse 2)
- unwahrscheinliche Frühprogression (Klasse 3)
- keine Frühprogression (Klasse 4).

Diese Klassifizierung wurde schließlich für die statistische Analyse verwendet.

Die bildgebende Auswertung erfolgte in mehreren Sitzungen zusammen mit einer Neuro-Radiologin und einem Oberarzt für Neurologie.

2.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten der Patienten mit einem primären Glioblastom bzw. einem rezidivierten Glioblastom erfolgte getrennt. Das Konfidenzintervall betrug stets 95%. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt. Erreichte also die gefundene Signifikanz Werte $>0,05$ wurde die Nullhypothese, die stets besagte, dass es

keinen signifikanten Unterschied gibt, angenommen. Bei gefundenen Signifikanzen von $\leq 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese, die besagte, dass tatsächlich ein Unterschied existiert, angenommen. Die Normalverteilung der Variablen wurde im *Kolmogorov-Smirnov-Test* geprüft.

Zunächst wurde nach einem signifikanten Zusammenhang zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und den Frühprogressionsgruppen 1-4 gesucht. Für diese Korrelation zwischen einem kontinuierlichen und einem ordinalskalierten Merkmal wurde auf die Korrelation nach *Spearman* zurückgegriffen (29). Hieraufhin wurden die 1. und 4. Quartile der Wartezeit mit den Frühprogressionsgruppen 1-4 nach *Mann-Whitney* korreliert. Der *Mann-Whitney-Test* prüft dabei, ob sich zwei Gruppen hinsichtlich eines ordinalskalierten Merkmals unterscheiden, in diesem Fall hinsichtlich des Vorkommens der vier Frühprogressionsklassen in der 1. bzw. 4. Quartile der Wartezeit (29). Die durchschnittlichen Wartezeiten bis zum Therapiebeginn in den Frühprogressionsgruppen 1 und 4 wurden im t-Test für zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Danach wurde der Zusammenhang zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und der Prognose der Patienten, in Form vom progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, untersucht. Es erfolgte dazu zunächst jeweils eine *Cox-Regressionsanalyse*, um den Einfluss von verschiedenen Risikofaktoren auf die Prognose festzustellen. Das Cox Modell wird verwendet, um Einflüsse verschiedener Variablen auf die Überlebenszeit zu analysieren (30). In einem nächsten Schritt wurde die Auswirkung der Wartezeit auf die beiden Prognoseparameter PFS und OS jeweils in einer univariaten *Cox-Regressionsanalyse* untersucht. Hierauf wurde die Variable Wartezeit in zwei etwa gleich große Gruppen in Orientierung an den Mittelwert aufgeteilt und die Progressionsfreien- und Gesamtüberlebenszeiten in den beiden Gruppen miteinander verglichen und im *logrank-Test*, welcher als Standardtest in der Überlebensanalyse für Vergleiche zwischen Gruppen fungiert, auf Signifikanz geprüft (31).

Als nächstes interessierte einerseits die Interaktion zwischen den Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und dem progressionsfreien Überleben, andererseits zwischen den Frühprogressionsgruppen 1-4 und dem Gesamtüberleben. Hierzu erfolgte zunächst jeweils ein *logrank-Test*. Danach wurden nur die beiden Klassifi-

kationsgruppen 1 (= wahrscheinlicher Frühprogress) und 4 (= kein Frühprogress) herausgegriffen und die jeweiligen Mittelwerte der progressionsfreien Überlebenszeiten bzw. der Gesamtüberlebenszeiten in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen und im *logrank*-Test auf Signifikanz untersucht. Bei einem signifikanten Ergebnis erfolgte desweiteren eine multivariate Cox-Regressionsanalyse unter Einschluss von Risikofaktoren.

Patienten, die zum Stichtag 15.09.2014 (bzw. zum 25.10.2014 bei den Rezidiv-Patienten) noch lebten, wurden in den Überlebensberechnungen und den Kaplan-Meier Kurven zensiert.

Software zur statistischen Auswertung:

Die statistische Auswertung erfolgte ausschließlich mit SPSS 21.

3. Ergebnisse

3.1 Glioblastome von Primär-Patienten

Im Ergebnisteil beschäftigte ich mich zunächst mit den beiden Hauptpunkten „Zeitrahmen zwischen Operation und Therapiebeginn“ und „Vorkommen von Frühprogressionen“. Es stellte sich hierbei vor allem die Frage, welchen Einfluss diese beiden Variablen auf die Prognose der Patienten, in Form vom progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS), ausübten. Dazu wurden zunächst die Rohdaten (Zeit bis zum Therapiebeginn, Frühprogressionsklassifikationsgruppen, PFS und OS; s. Kapitel 3.1.1-3.1.4) erhoben. In einem nächsten Schritt wurde zum einen nach einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und dem Vorkommen von Frühprogressionen gesucht, zum anderen nach einer Korrelation zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und den beiden Prognoseparametern PFS und OS. Anschließend wurde noch das Vorkommen von Frühprogressionen mit den beiden Prognoseparametern PFS und OS korreliert.

3.1.1 Tage zwischen der Operation und dem Beginn der Therapie

Erstes Hauptaugenmerk wurde auf die Charakterisierung der Patienten hinsichtlich des Zeitraums zwischen der Operation und dem Beginn der Therapie gelegt. Als Beginn der Therapie wurde sowohl der erste Tag der Bestrahlung, als auch der erste Tag der Chemotherapie verstanden. Der Mittelwert lag bei 30,3 Tagen Wartezeit mit einem Minimum von 24 Tagen, einem Maximum von 40 Tagen und einer Normalverteilung der Daten bei einer Schiefe von 0,4 (s. Abbildung 6).

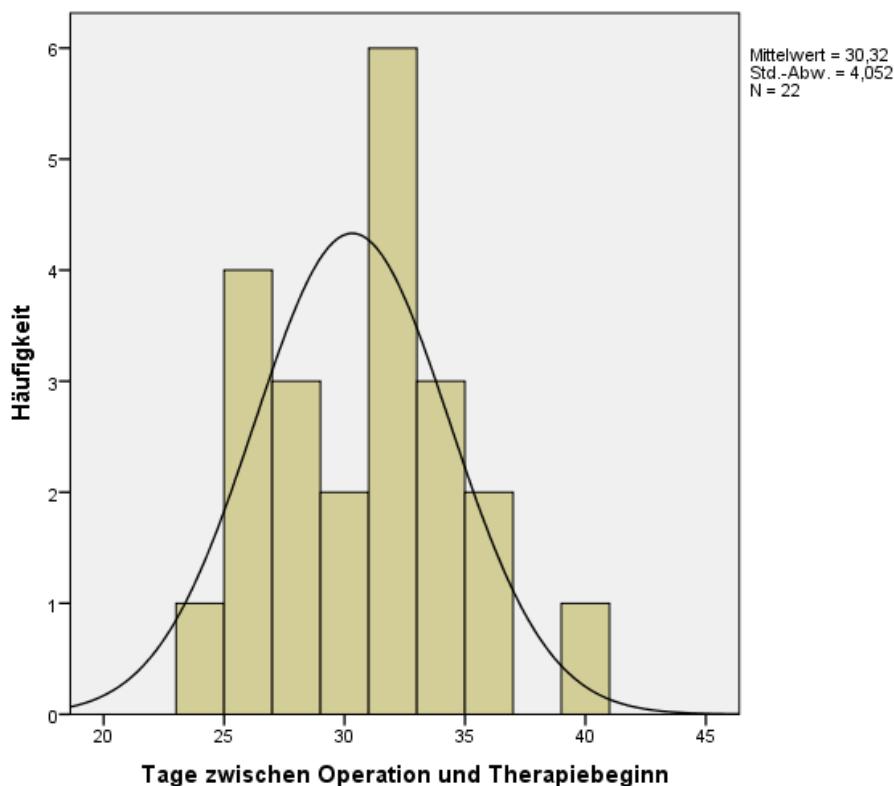


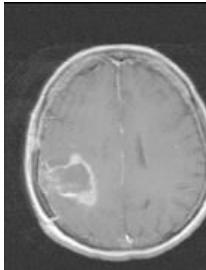
Abbildung 6: Histogramm: Durchschnittliche Anzahl an Tagen zwischen Operation und Therapiebeginn bei den Patienten mit einem primären Glioblastom, Minimum bei 24 Tagen, Maximum bei 40 Tagen, Mittelwert 30,3 Tage

3.1.2 Frühprogression anhand der vier Klassifikationsgruppen und der RANO Kriterien

Zweites Hauptaugenmerk wurde auf das Vorkommen eines „Frühprogresses“ im *baseline*- MRT gelegt. Darunter verstand man Auffälligkeiten, die die prädefinierten Kriterien aus Kapitel 2.2.2 erfüllten. Die Klassifikation als „Frühprogress“ erfolgte, wie bereits im Material- und Methodenteil beschrieben (Kapitel 2), anhand der vier gewählten Klassifikationsgruppen: 1= wahrscheinlicher Frühprogress, 2= möglicher Frühprogress, 3= unwahrscheinlicher Frühprogress und 4= kein Frühprogress. Bei 12 Patienten wurde, in Orientierung an die gewählten und im Material- und Methodenteil beschriebenen Parameter, ein wahrscheinlicher Frühprogress gefunden, bei 3 Patienten ein möglicher Frühprogress, bei 1 Patienten ein unwahrscheinlicher Frühprogress und bei 6 Patienten waren keine Anzeichen für einen Frühprogress festzustellen (s. Abbildung 7).

Wie ebenfalls bereits im Material- und Methodenteil beschrieben, erfolgte die Zuordnung der Patienten zu einer der vier Frühprogressionsklassifikationsgruppen unter anderem unter Beachtung der in den RANO Kriterien festgelegten Gesichtspunkte *Vorkommen einer neuen Läsion, Knotige Kontrastmittelaufnahme am Resektionsrand, zunehmende Kontrastmittelanreicherung an zuvor bereits anreichender Stelle und Übergang einer nicht-messbaren Läsion in eine messbare Läsion*. Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen RANO Kriterien in den *baseline*-MRTs der Patienten mit wahrscheinlicher bzw. möglicher Frühprogression.

So wurde bei zwei Patienten eine neue Läsion im *baseline*-MRT gefunden, welche im postoperativen MRT noch nicht sichtbar war. Eine knotige Kontrastmittelaufnahme am Resektionsrand konnte bei 13 Patienten festgestellt werden. Bei 8 Patienten fand sich eine zunehmende Kontrastmittelanreicherung an einer Stelle, an der sich bereits im postoperativen MRT Kontrastmittel angereichert hatte, jedoch in geringerem Ausmaß. Ein Übergang einer nicht-messbaren Läsion in eine messbare Läsion konnte bei einem Patienten gefunden werden (s. Abbildung 7).

| | Anzahl der Patienten [n] | [%] | Neue Läsion [n] | Knotige KM-Aufnahme am Resektionsrand [n] | Zunehmende KM Anreicherung [n] | Übergang nicht-messbar in messbar [n] |
|---|--------------------------|------|-----------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| Wahrscheinlicher Frühprogress  | 12 | 56,5 | 2 | 12 | 7 | 1 |

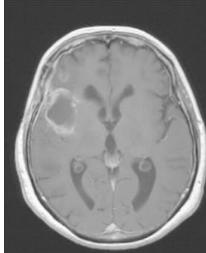
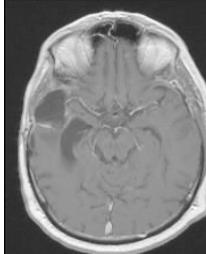
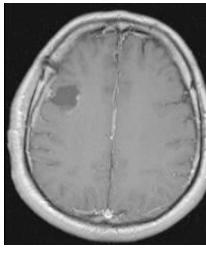
| | Anzahl der Patienten [n] | [%] | Neue Läsion [n] | Knotige KM-Aufnahme Resektionsrand [n] | Zunehmende KM Anreicherung [n] | Übergang nicht-messbar in messbar [n] |
|---|--------------------------|------|-----------------|--|--------------------------------|---------------------------------------|
| Möglicher Frühprogress  | 3 | 13,0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Unwahrscheinlicher Frühprogress  | 1 | 4,3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kein Frühprogress  | 6 | 26,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt | 22 | 100 | 2 | 13 | 8 | 1 |

Abbildung 7: Vorkommen einer wahrscheinlichen/möglichen/unwahrscheinlichen/keiner Frühprogression im baseline-MRT bei den Patienten mit einem primären Glioblastom. Zuordnung der Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche Frühprogression zu den RANO Kriterien „Neue Läsion“, „Knotige KM Aufnahme am Resektionsrand“, „Zunehmende KM Anreicherung“ und „Übergang in eine messbare Läsion“.

3.1.3 Prognoseparameter progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Als letztes Hauptaugenmerk wurden die Rohdaten der beiden Prognoseparameter „progressionsfreie Überlebenszeit“ (PFS) und „Gesamtüberleben“ (OS) aufgezeigt, deren Zusammenhang einerseits mit den Tagen bis zum Therapiebeginn und andererseits mit dem Vorkommen von Frühprogressionen in den folgenden Kapiteln analysiert werden sollte.

Die **progressionsfreie Überlebenszeit** erstreckte sich vom Tag der ersten Operation des Glioblastoms bis zum Tag des Auftretens des ersten radiologisch gesicherten Progresses nach den RANO Kriterien. Alle 22 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Auswertung einen Tumorprogress. Der Mittelwert lag bei einem progressionsfreien Intervall von 281 Tagen, mit einem minimalen Wert von 26 Tagen, einem maximalen Wert von 703 Tagen und einer Normalverteilung der Daten bei einer Schiefe von 0,82 (s. Abbildung 8).

Das **Gesamtüberleben** erstreckte sich vom Tag der ersten Operation bis zum Todestag. 17 Patienten waren bereits verstorben, 5 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch. Daher wurde stets das Gesamtüberleben zum Stichtag 15.09.2014 untersucht und die noch lebenden fünf Patienten zensiert. Der Mittelwert der zensierten Überlebenszeiten betrug 610 Tage, mit Minimum bzw. Maximum bei 190 bzw. 1314 Tagen und einer Normalverteilung der Daten bei einer Schiefe von 0,51 (s. Abbildung 9).

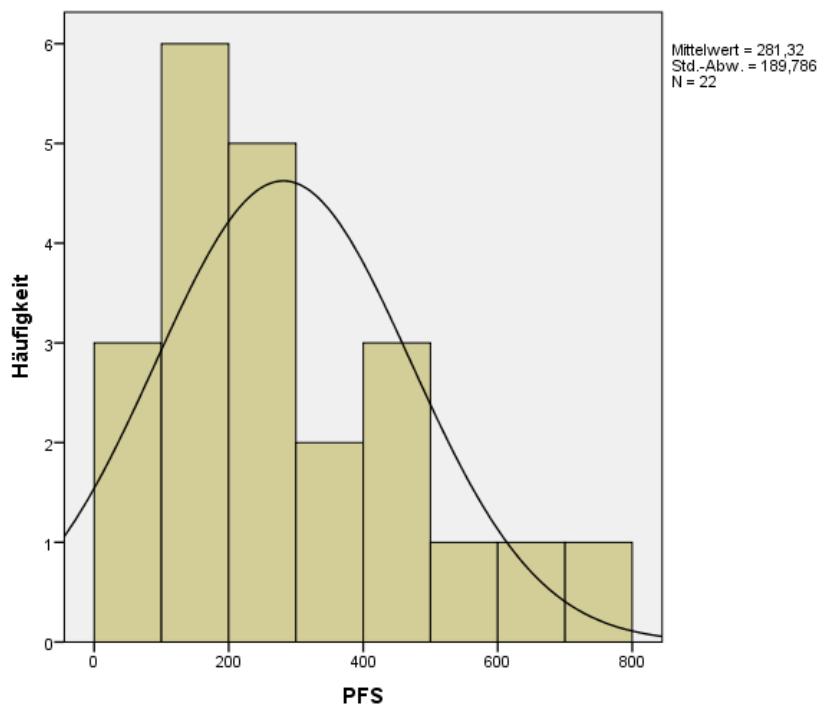


Abbildung 8: Durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der Patienten mit einem primären Glioblastom, Mittelwert: 281 Tage, Minima/Maxima bei 26 bzw. 703 Tagen.

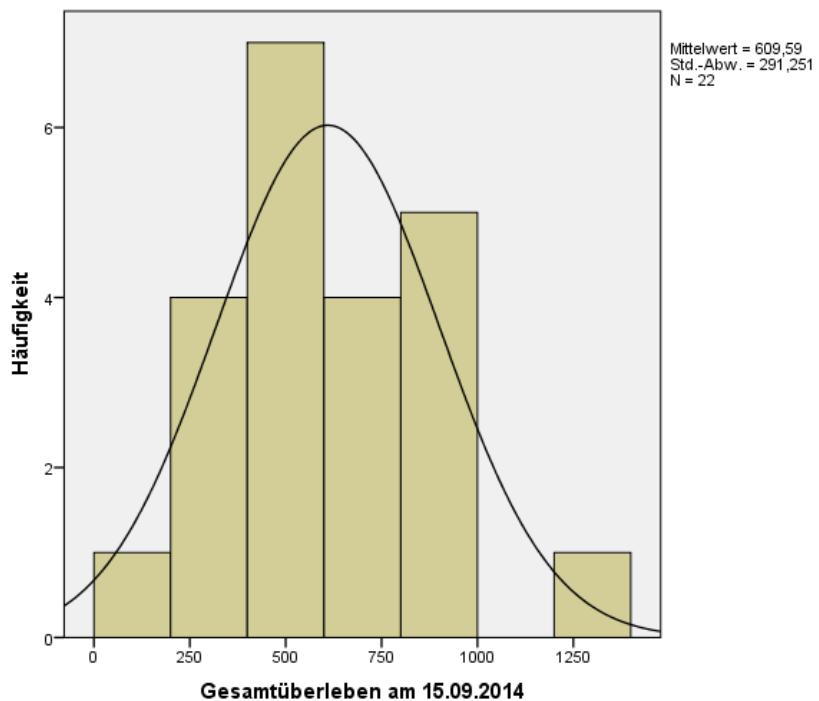


Abbildung 9: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit (zensiert zum 15.09.2014) der Patienten mit einem primären Glioblastom, Mittelwert: 610 Tage, Minima/Maxima bei 190 bzw. 1314 Tagen.

3.1.4 Tage zwischen Operation und Therapiebeginn und Frühprogressionsklassifikationsgruppen

Nachdem nun die Rohdaten Wartezeit bis zum Therapiebeginn, Frühprogressionsklassen und die Prognoseparameter PFS und OS analysiert waren, erfolgte in einem nächsten Schritt die statistische Korrelation dieser Variablen.

Zunächst wurde die Frage gestellt, inwieweit die Wartezeit bis zur Einleitung der tumorspezifischen Therapie einen Einfluss auf das Auftreten eines frühen Progresses im *baseline*-MRT hatte, welche dann im zweiten Schritt möglicherweise Einfluss auf die Prognose der Patienten nahm. Die Kreuztabelle in Abbildung 10 veranschaulicht die Rohdaten, aufgetragen als wahrscheinliche, mögliche, unwahrscheinliche, keine Frühprogression mit der Wartezeit in den 4 Quartilen 24-26 Tage, 27-30 Tage, 31-32 Tage und 33-40 Tage.

| | Quartile Wartezeit | | | | Gesamt |
|--------------------------------------|--------------------|------------|------------|------------|--------|
| | 24-26 Tage | 27-30 Tage | 31-32 Tage | 33-40 Tage | |
| 1= wahrscheinliche Frühprogression | 1 | 3 | 5 | 3 | 12 |
| 2= mögliche Frühprogression | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| 3= unwahrscheinliche Frühprogression | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 4= keine Frühprogression | 3 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| Gesamt | 5 | 5 | 6 | 6 | 22 |

Abbildung 10: Frühprogression, aufgetragen in den vier Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche/unwahrscheinliche/keine Frühprogression und Wartezeit, aufgetragen in den 4 Quartilen 24-26 Tage, 27-30 Tage, 31-32 Tage und 33-40 Tage. Vermehrtes Vorkommen keiner Frühprogression bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit, gehäuftes Vorkommen einer wahrscheinlichen Frühprogression bei den Patienten mit der längeren Wartezeit.

Man konnte hierbei zum einen eine Häufung der Patienten im Bereich der kurzen Wartezeit und keinen Hinweisen auf eine Frühprogression und zum anderen im Bereich der hohen Wartezeit und den sicheren Hinweisen auf eine Frühprogression vermuten.

Die weitergehende statistische Analyse in Form einer Korrelation nach *Spearman* zwischen den Tagen bis zum Therapiebeginn und den Frühprogressionsgruppen lieferte jedoch keine statistisch signifikante Korrelation ($p=0,294$).

Um den Zusammenhang zwischen der Wartezeit und dem Frühprogressionsvorkommen noch genauer zu untersuchen, erfolgte in einem nächsten Schritt im *Mann-Whitney Test* eine Korrelation zwischen der 1. Quartile (24-26 Tage) und der 4. Quartile (33-40 Tage) der Wartezeit bis zum Therapiestart mit den Frühprogressionsgruppen 1-4. Doch auch dieser Vergleich zwischen den Patientengruppen mit der kürzesten bzw. längsten Wartezeit, eingeteilt in der 1. bzw. 4. Quartile, lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p= 0,247$).

Für eine genauere Analyse wurden schließlich nur diejenigen Patienten herausgegriffen, die eine wahrscheinliche Frühprogression ($N=12$) bzw. keine Frühprogression ($N=6$) hatten und die durchschnittlichen Wartezeiten bis zum Therapiebeginn in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass diejenigen Patienten, die eine wahrscheinliche Frühprogression im *baseline*-MRT aufwiesen, durchschnittlich 31 Tage auf den Beginn der tumorspezifischen Therapie gewartet hatten, 3 Tage länger als diejenigen Patienten, bei denen keine Frühprogression im *baseline*-MRT festgestellt werden konnte. Diese Tatsache soll später im Diskussionsteil noch diskutiert werden. Abbildung 11 verdeutlichte eben diesen Unterschied der durchschnittlichen Wartezeiten bei den Patienten mit wahrscheinlichem bzw. keinem Frühprogress. Der Median der Wartezeiten im Boxplot der Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression lag höher (= 31 Tage) als der Median der Patienten ohne Frühprogression (= 28 Tage).

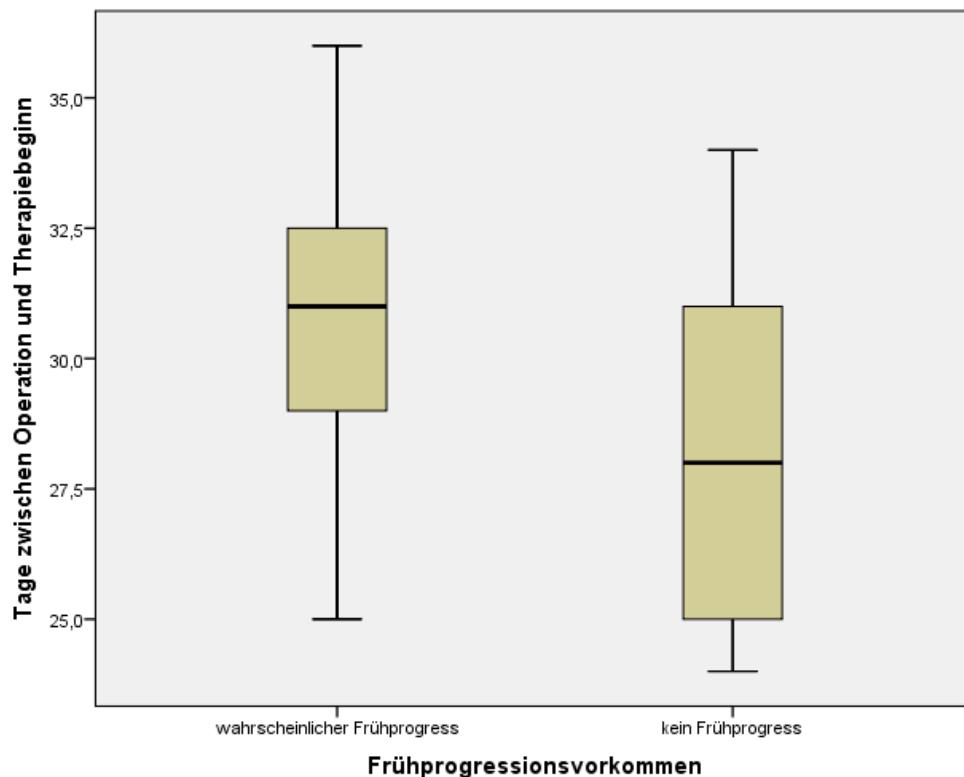


Abbildung 11: Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,162$, t -Test) zu längerer Wartezeit bei Patienten mit sicheren Zeichen einer frühen Progression. Bei den Patienten ohne sichere Hinweise auf eine Frühprogression betrug die Wartezeit im Mittel 28 Tage, wohingegen die Patienten mit sicheren Hinweisen auf eine frühe Progression 31 Tage warten mussten.

Der Trend hin zu einer durchschnittlich längeren Wartezeit bei den Patienten mit sicheren Zeichen für eine Frühprogression im Vergleich zu den Patienten ohne Frühprogression wurde mithilfe des t -Tests für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Die im t -Test gefundene Signifikanz betrug 0,162, somit bestand also zwischen den Mittelwerten der Wartezeit bis zum Therapiebeginn in den Gruppen mit wahrscheinlicher und ohne Frühprogression kein signifikanter Unterschied. Dennoch war eine Tendenz erkennbar dahingehend, dass die Patienten ohne Frühprogression eine kürzere Wartezeit hatten als die Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression.

Zusammengefasst fanden sich keine statistisch belastbaren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Tagen bis zum Therapiebeginn und dem vermehrten Vorkommen von Frühprogressionen.

3.1.5 Wartezeit bis zum Therapiebeginn und Prognoseparameter

Nachdem im letzten Unterkapitel nach einem Zusammenhang zwischen der Wartezeit und dem Vorkommen von Frühprogressionen gesucht wurde, stellte sich im folgenden Abschnitt nun die Frage, inwieweit die bisherigen Überlegungen zur Wartezeit bis zur Therapieeinleitung auch einen Einfluss auf die Prognose (in Form von PFS und OS) der Patienten hatten. Dazu wurden zunächst allgemeine Prognosefaktoren wie Resektionsausmaß, Alter, Geschlecht, klinischer Allgemeinzustand (gemessen anhand des *Karnofsky-Scores*) und *MGMT-Methylierungsstatus* auf einen Zusammenhang mit den oben genannten Prognoseparametern Zeit bis zum ersten Rezidiv (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS) hin untersucht. In einem zweiten Schritt wurden der für unsere Fragestellung relevante Faktor Wartezeit bis zur Therapieeinleitung und die beiden Prognoseparameter PFS und OS miteinander korreliert und analysiert.

Um zu eruieren, ob Resektionsausmaß, Alter, Geschlecht, Karnofsky-Status und MGMT- Methylierungsstatus mit der Prognose der Patienten in Form von PFS und OS zusammenhingen, erfolgte zunächst jeweils eine *Cox-Regression* dieser Faktoren mit den beiden Prognoseparametern progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben. Diese Regression ergab zum einen, dass das Resektionsausmaß (Teil- bzw. Komplettresektion) mit dem Gesamtüberleben zusammenhang ($p=0,03$ *Cox-Regression, Hazard Ratio*= 4,1 für Patienten mit Teilresektion), nicht jedoch mit der progressionsfreien Überlebenszeit. Zum anderen fand man einen Zusammenhang zwischen dem *Karnofsky-Performance-Status (KPS)*, welcher sich in der Patientengruppe der Primär-Patienten zwischen 80 % und 100 % bewegte, und der progressionsfreien Überlebenszeit ($p=0,008$, *Hazard-Ratio*= 9,5 für KPS= 80% i. Vgl. zu KPS= 100 %), allerdings nicht mit der Gesamtüberlebenszeit. Weder das Alter, noch das Geschlecht, noch der MGMT- Methylierungsstatus korrelierten mit den Parametern PFS und OS.

Auf die festgestellte signifikante *Cox-Regression* einerseits zwischen dem Resektionsausmaß und dem Gesamtüberleben, andererseits zwischen dem Karnofsky-Status und der progressionsfreien Überlebenszeit wird in den Kapiteln 3.1.6 und 3.1.7 im Rahmen der multivariaten Analyse zurückgegriffen.

Im nächsten Schritt wurde nach einem Zusammenhang zwischen dem Faktor Wartezeit bis zum Therapiebeginn und den Prognoseparametern PFS und OS gesucht. Dazu erfolgte jeweils eine *Cox-Regression*. Es konnte hierbei jedoch weder eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Wartezeit bis zur tumorspezifischen Therapie und dem progressionsfreien Überleben ($p=0,819$), noch zwischen der Wartezeit und dem Gesamtüberleben ($p=0,556$) festgestellt werden. Die beiden Streudiagramme (s. Abbildungen 12+13) zeigen auch visuell keine Korrelation, was die These des fehlenden Zusammenhangs zwischen der Wartezeit und den Prognoseparametern stützte.

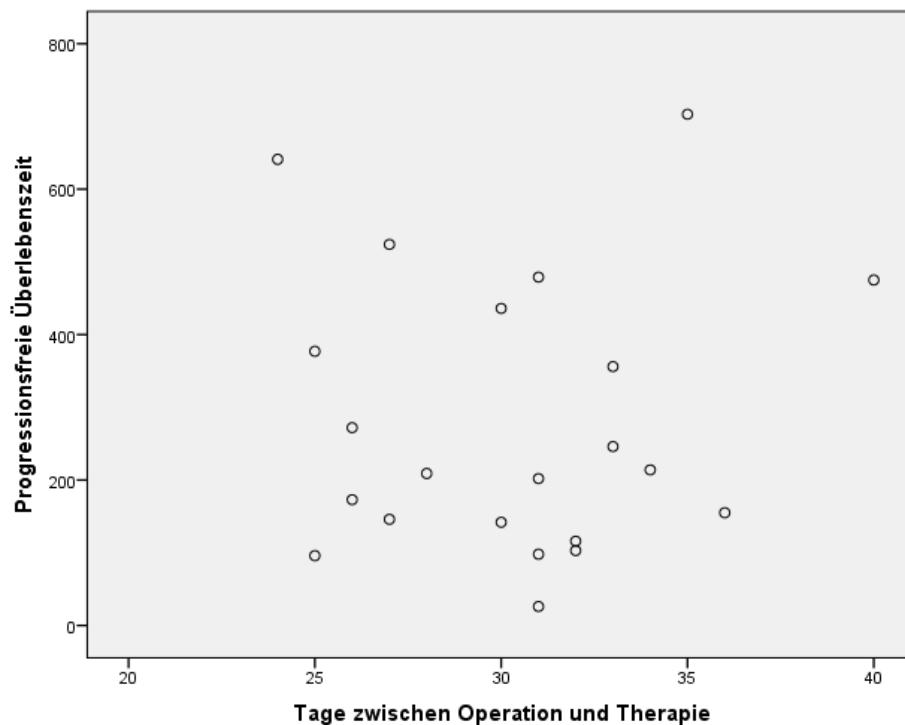


Abbildung 12: Streudiagramm ohne ersichtliche Tendenz und ohne statistische Signifikanz ($p=0,819$, *Cox-Regression*) zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und dem progressionsfreien Überleben.

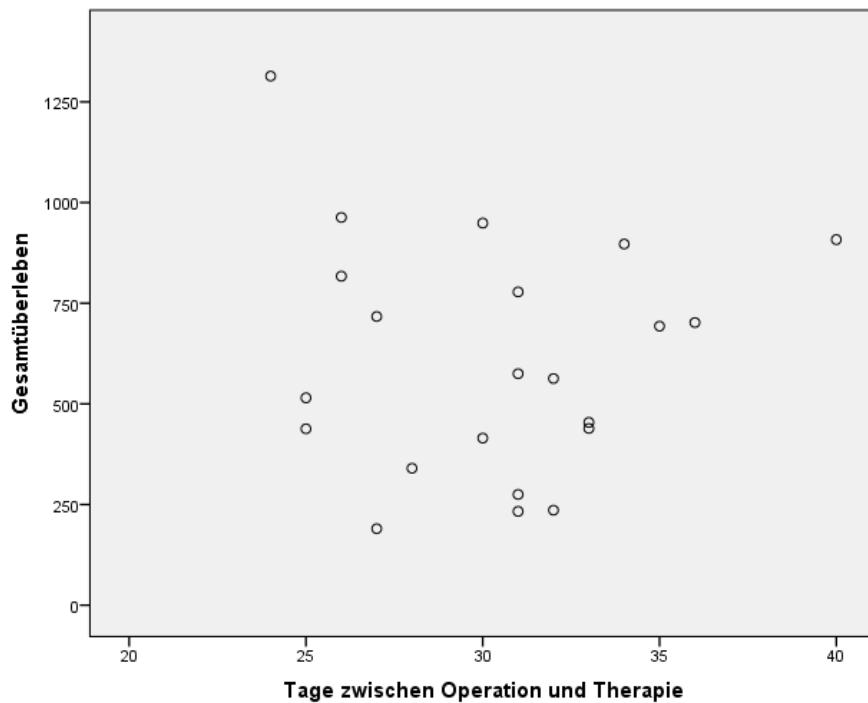


Abbildung 13: Streudiagramm ohne ersichtliche Tendenz und ohne statistische Signifikanz ($p=0,556$, Cox-Regression) zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und dem Gesamtüberleben.

Daraufhin wurden die Patienten in Anlehnung an den Mittelwert der durchschnittlichen Wartezeit bis zum Therapiebeginn in zwei Gruppen (1. Gruppe: 24-30 Tage Wartezeit und 2. Gruppe: 31-40 Tage Wartezeit) eingeteilt und die Mittelwerte der progressionsfreien Überlebenszeiten und der Gesamtüberlebenszeiten in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen.

Dabei konnte festgestellt werden, dass die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit in der Gruppe mit der kürzeren Wartezeit von 24-30 Tagen bis zum Therapiebeginn um 38 Tage länger war (PFS: 302 Tage) als in der Gruppe mit der längeren Wartezeit von 31-40 Tagen (PFS: 264 Tage) (s. Kaplan-Meier, Abbildung 14). Ebenso stellte sich heraus, dass auch das Gesamtüberleben in der Gruppe mit der kürzeren Wartezeit im Schnitt um 103 Tage länger war (666 Tage im Vergleich zu 563 Tagen) als in der Patientengruppe mit der längeren Wartezeit (s. Kaplan-Meier, Abbildung 15). Diese Tendenz war aber nicht signifikant. Der logrank-Test lieferte weder für die PFS ($p=0,840$), noch für die OS ($p=0,623$) in den beiden Gruppen nach Wartezeit signifikante Ergebnisse.

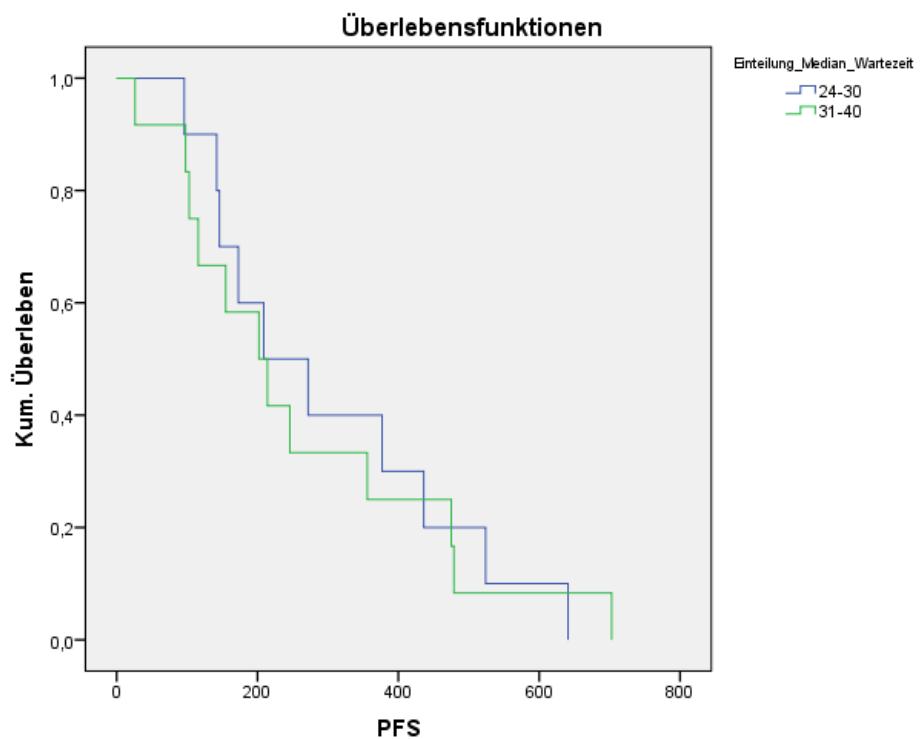


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: progressionsfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit 24-30 Tagen Wartezeit (blaue Linie) bzw. mit 31-40 Tage Wartezeit (grüne Linie): Nicht signifikante Tendenz ($p=0,840$ logrank) zu einer längeren PFS bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit

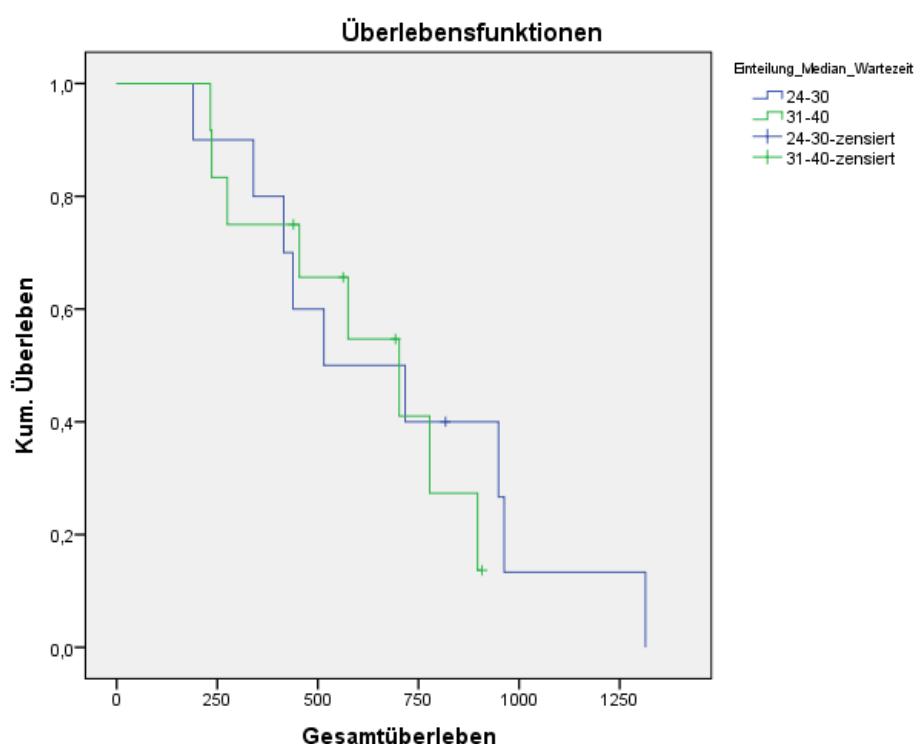


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bei den Patienten mit 24-30 Tagen Wartezeit (blaue Linie) bzw. mit 31-40 Tagen Wartezeit (grüne Linie): Nicht signifikante Tendenz ($p=0,623$ logrank) zu einer längeren OS bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit

Insgesamt wurde also festgestellt, dass es zwar eine Tendenz hin zu einer besseren Prognose bei einer kürzeren Wartezeit gab, diese statistisch aber nicht signifikant war.

3.1.6 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und progressionsfreies Überleben

Nachdem im letzten Abschnitt nach einem Zusammenhang zwischen den Tagen bis zur Therapieeinleitung und der Prognose gesucht wurde, wurde nun als nächstes ebenso nach einem Zusammenhang zwischen den Frühprogressionsklassifikationsgruppen und der Prognose (in Form von PFS und OS) gesucht.

Das Kriterium „Frühprogressionsgruppen 1-4“ wurde hierbei zunächst in einem ersten Schritt mit dem progressionsfreien Überleben im *logrank*-Test korreliert, wobei kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte ($p=0,102$).

Um diesen Zusammenhang noch genauer zu klassifizieren, wurden in einem nächsten Schritt die Mittelwerte der progressionsfreien Überlebenszeiten der Patienten mit wahrscheinlichem Frühprogress und ohne Frühprogression miteinander verglichen. Bei den 12 Patienten mit wahrscheinlichem Frühprogress vergingen im Schnitt 189 Tage bis zum ersten radiologisch gesicherten Progress, bei den 6 Patienten ohne Frühprogress vergingen im Schnitt 403 Tage, was einen Differenzbetrag von 214 Tagen ausmacht. Die Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 16) diente der graphischen Veranschaulichung und zeigte bei den Patienten ohne Frühprogression (grüne Linie) eine längere progressionsfreie Überlebenszeit.

Ob der Unterschied der Mittelwerte in den beiden Gruppen bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit signifikant war, prüfte der *logrank*-Test, anhand dessen eine Signifikanz von $p=0,002$ gefunden werden konnte. Insofern bestand tatsächlich ein signifikanter Unterschied zwischen dem progressionsfreiem Überleben in den beiden Gruppen mit wahrscheinlicher (=1) und ohne Frühprogression (=4). Die Patienten mit wahrscheinlichem Frühprogress hatten im Schnitt eine signifikant kürzere progressionsfreie Zeit im Vergleich zu den Patienten ohne

Frühprogression. Die *Cox-Regression* ergab für die Patienten mit einem wahrscheinlichen Frühprogress eine *Hazard-Ratio* von 3,25 im Vergleich zu den Patienten ohne Frühprogression ($p=0,033$). Desweiteren erfolgte eine multivariate *Cox-Regression* unter Einschluss des unter 3.1.5 getesteten Einflussfaktors *Karnofsky-Performance-Status*, woraufhin $p= 0,059$ betrug, also nicht mehr signifikant war.

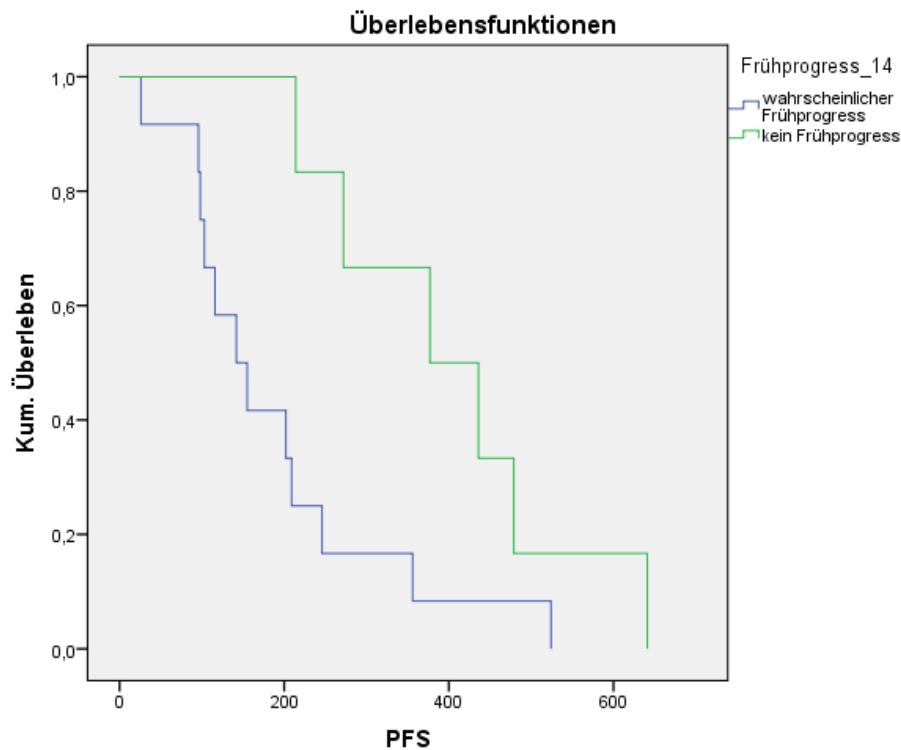


Abbildung 16: Kaplan-Meier: Durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeiten bei den Patienten mit wahrscheinlicher (189 Tage, blau) und keiner Frühprogression (403 Tage, grün). Die Patienten mit Frühprogression hatten im Schnitt 214 Tage früher den ersten Progress im Vergleich zu den Patienten ohne Frühprogression, $p= 0,002$ (log-rank), Hazard-Ratio= 3,25

Zusammenfassend war festzuhalten, dass die Patienten ohne Frühprogression statistisch signifikant eine längere Zeit ohne Progress lebten als Patienten mit Frühprogression in der *baseline*- Bildgebung, jedoch in der *Cox-Regression* unter Einschluss des Prognosefaktors *Karnofsky-Index* dieses Ergebnis nicht mehr signifikant war.

3.1.7 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und Gesamtüberleben

Ebenso wie im letzten Schritt (3.1.6) das progressionsfreie Überleben mit dem Kriterium „Frühprogression“ korreliert wurde, sollte dies auch mit dem zweiten Prognoseparameter „Gesamtüberleben“ geschehen.

In einem ersten Schritt wurden die Frühprogressionsklassen 1,2,3 und 4 mit dem Gesamtüberleben im *logrank*-Test korreliert. Dabei wurde eine signifikante Korrelation gefunden ($p=0,004$). Auch unter Einschluss des im Kapitel 3.1.5 gefundenen Risikofaktors „Resektionsausmaß“ zeigte sich auch in der *Cox-Regression* eine signifikante Korrelation ($p= 0,029$).

Um diesen gefundenen Zusammenhang noch genauer zu klassifizieren, wurden die Mittelwerte der Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression und ohne Frühprogression miteinander verglichen und anschließend auf Signifikanz geprüft.

Nach Vergleich der Mittelwerte wurde festgestellt, dass die Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression im Durchschnitt 455 Tage gelebt haben, wohingegen die Patienten ohne Frühprogression im Schnitt 890 Tage gelebt haben, was eine Differenz von 435 Tagen ausmachte. Diese Feststellung wurde sehr gut in der Kaplan-Meier- Kurve ersichtlich (Abbildung 17). Mithilfe des *logrank*-Tests wurde dieser Unterschied auf Signifikanz geprüft. Auch hier bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gesamtüberlebenszeiten in den Gruppen mit wahrscheinlicher Frühprogression und ohne Frühprogression ($p=0,005$). Die *Cox-Regression* gab für die Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression bezüglich der OS eine Hazard-Ratio von 14,67 an ($p=0,012$). Unter Einschluss des Risikofaktors „Resektionsausmaß“ ergab sich in der multivariaten Analyse ein p von 0,014 und eine HR von 13,4, dieser Risikofaktor übte somit keinen Einfluss auf die Signifikanz des Ergebnisses aus.

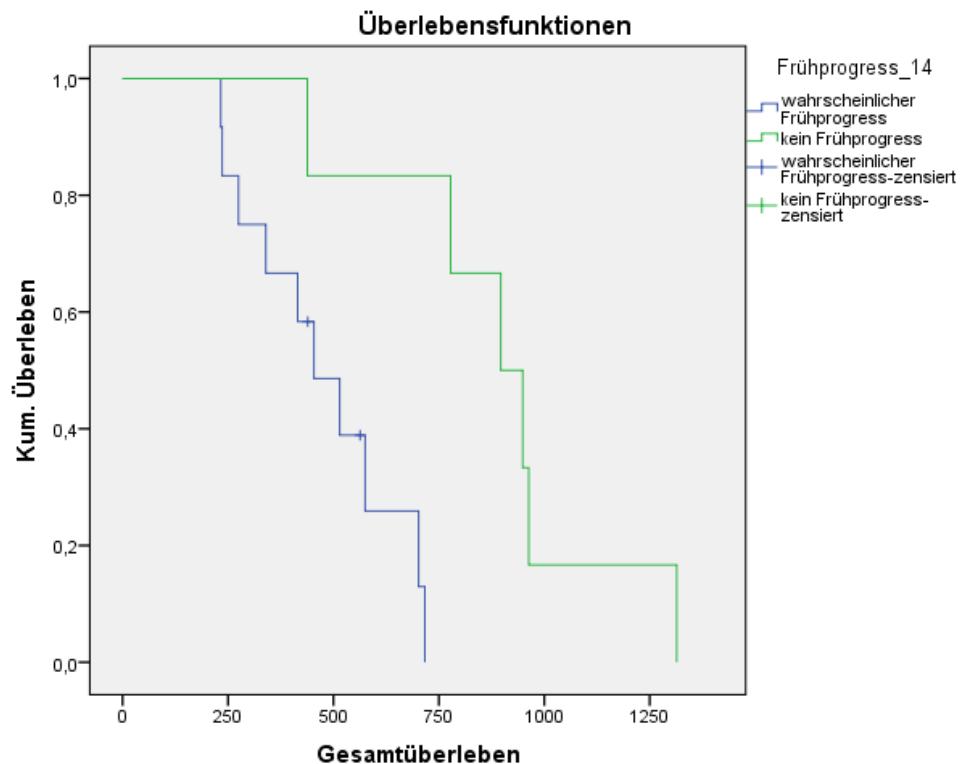


Abbildung 17: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeiten bei den Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression (blau) bzw. ohne Frühprogression (grün), signifikante Tendenz ($p=0,005$ logrank) hin zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten ohne Frühprogression, multivariate Cox-Regression: $HR=13,4$

Es wurde festgestellt, dass das vermehrte Vorkommen von Frühprogressionen statistisch signifikant mit einer schlechteren Gesamtüberlebenszeit vergesellschaftet war.

3.2 Glioblastome von Rezidiv-Patienten, Ergebnisse

Die Auswertung über die Daten der Patienten mit einem primären bzw. mit einem rezidivierenden Glioblastom erfolgte getrennt. Im folgenden Kapitel wurden die Ergebnisse für die Patienten mit einem rezidierten Glioblastom präsentiert. Dabei wurden ebenso zunächst die Rohdaten „Tage zwischen OP und Therapie“, „Frühprogressionsvorkommen und RANO Kriterien“ und die Prognoseparameter „progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben“ präsentiert und in den darauf folgenden Schritten miteinander korreliert.

3.2.1 Tage zwischen der Operation und dem Beginn der Rezidiv Therapie

Als erstes erfolgte eine Charakterisierung der Patienten hinsichtlich des Zeitraums an Tagen zwischen der Rezidiv Operation und dem Beginn der Rezidiv Chemotherapie.

Der Mittelwert lag bei 33,6 Tagen Wartezeit mit Minima und Maxima bei 15 bzw. 56 Tagen, bei einer Normalverteilung der Daten mit einer Schiefe von 0,357 (Abb. 18).

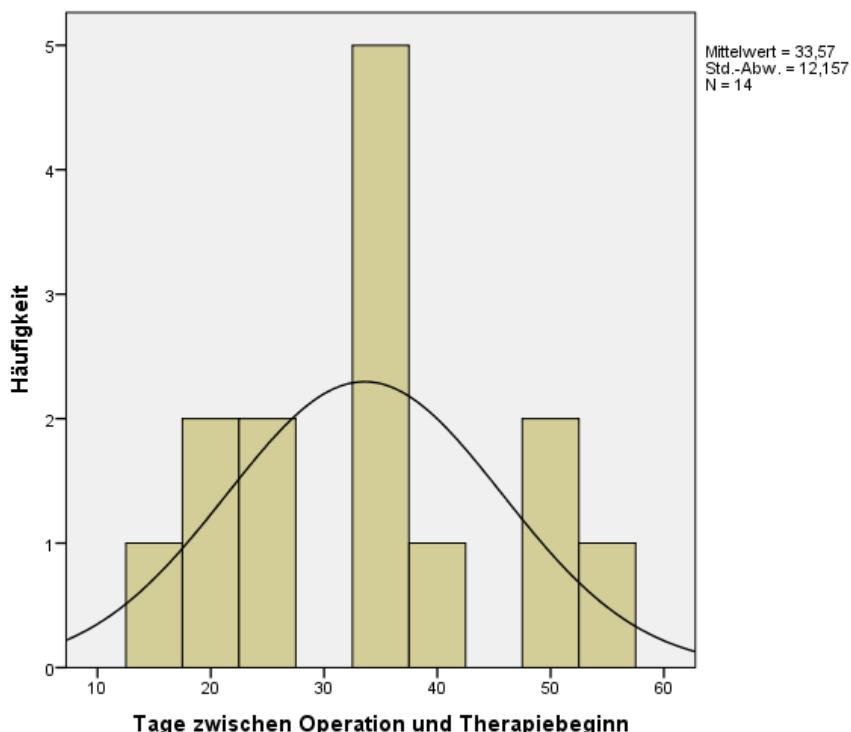


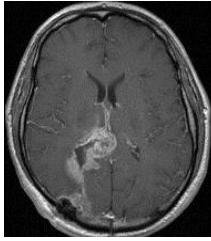
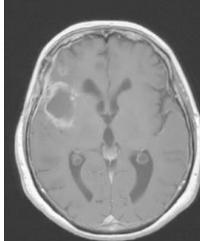
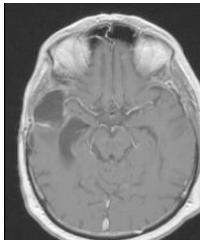
Abbildung 18: Histogramm: Durchschnittliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn bei den Patienten mit einem Glioblastom Rezidiv, Mittelwert 33,6 Tagen, Minima/Maxima bei 15 bzw. 56 Tagen

3.2.2 Frühprogression anhand der vier Klassifikationsgruppen und der RANO Kriterien

Zweites Hauptaugenmerk wurde auch bei den Rezidiv-Patienten auf das Vorkommen eines „Frühprogresses“ im *baseline*- MRT gelegt. Die Klassifikation als „Frühprogress“ erfolgte auch hier anhand der gewählten vier Klassifikationsgruppen: 1= wahrscheinlicher Frühprogress, 2= möglicher Frühprogress, 3= unwahrscheinlicher Frühprogress und 4= kein Frühprogress. Bei 5 Patienten konnte man, in Orientierung an die gewählten und im Material und Methoden Teil beschriebenen Parameter, einen wahrscheinlichen Frühprogress finden, bei 3 Patienten einen möglichen Frühprogress, bei 1 Patienten einen unwahrscheinlichen Frühprogress und bei 5 Patienten waren keine Anzeichen für einen Frühprogress festzustellen (s. Abbildung 19).

Wie ebenfalls bereits im Kapitel 3 bzw. im Material- und Methodenteil beschrieben, erfolgte die Zuordnung der Patienten zu einer der vier Frühprogressionsklassifikationsgruppen unter anderem unter Beachtung der in den RANO Kriterien festgelegten Gesichtspunkte *Vorkommen einer neuen Läsion, Knotige Kontrastmittel-aufnahme am Resektionsrand, zunehmende Kontrastmittelanreicherung an zuvor bereits anreichernder Stelle und Übergang einer nicht-messbaren Läsion in eine messbare Läsion*. Nachfolgende Abbildung 19 zeigte die Anzahl der zutreffenden RANO Kriterien bei den Patienten mit wahrscheinlicher bzw. möglicher Frühprogression.

Bei 2 Patienten konnte eine neue Läsion im *baseline*-MRT gefunden werden, welche im postoperativen MRT noch nicht sichtbar war. Eine knotige Kontrastmittelaufnahme am Resektionsrand wurde bei 4 Patienten festgestellt. Bei 5 Patienten fand sich eine zunehmende Kontrastmittelanreicherung an einer Stelle, an der sich bereits im postoperativen MRT Kontrastmittel angereichert hatte, jedoch in geringerem Ausmaß. Ein Übergang einer nicht-messbaren Läsion in eine messbare Läsion konnte bei keinem Patienten gefunden werden (s. Abbildung 19).

| | Anzahl der Patienten [n] | [%] | Neue Läsion [n] | Knotige KM-Aufnahme am Resektionsrand [n] | Zunehmende KM-Anreicherung [n] | Übergang nicht-messbar in messbar [n] |
|---|--------------------------|------|-----------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| Wahrscheinlicher Frühprogress  | 5 | 35,7 | 1 | 3 | 5 | 0 |
| Möglicher Frühprogress  | 3 | 21,4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Unwahrscheinlicher Frühprogress  | 1 | 7,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

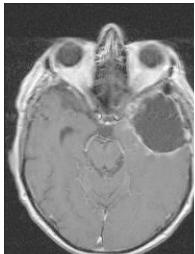
| | | | | | | |
|---|----|------|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| Kein Frühprogress  | 5 | 35,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt | 14 | 100 | 2 | 4 | 5 | 0 |

Abbildung 19: Vorkommen einer wahrscheinlichen/möglichen/unwahrscheinlichen/keiner Frühprogression im baseline-MRT bei den Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom. Zuordnung der Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche Frühprogression zu den RANO Kriterien „Neue Läsion“, „Knotige KM Aufnahme am Resektionsrand“, „Zunehmende KM Anreicherung“ und „Übergang in eine messbare Läsion“.

3.2.3 Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Als letztes Hauptaugenmerk wurden die Rohdaten der beiden Prognoseparameter „progressionsfreie Überlebenszeit“ (PFS) und „Gesamtüberleben“ (OS) aufgezeigt, deren Zusammenhang einerseits mit den Tagen bis zum Therapiebeginn und andererseits mit dem Vorkommen einer Frühprogression in den folgenden Kapiteln analysiert werden sollte.

Die **progressionsfreie Überlebenszeit** erstreckte sich vom Tag der Operation des Glioblastom Rezidivs bis zum Tag des Auftretens des ersten radiologisch gesicherten Progresses nach den RANO Kriterien. Alle 14 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Auswertung einen Progress erlitten. Der Median lag bei 102 Tagen, das Minimum bei 70 Tagen und der maximale Wert bei 413 Tagen. Die Daten waren normalverteilt. (s. Abbildung 20).

Das **Gesamtüberleben** erstreckte sich vom Tag der allerersten Operation des Glioblastoms bis zum Todestag. 13 Patienten waren bereits verstorben, 1 Patient

lebte noch. Daher wurde das Gesamtüberleben stets zum Stichtag 25.10.2014 untersucht und der noch lebende Patient zensiert. Die Daten waren normalverteilt, die Schiefe betrug 0,008. Der Mittelwert der Überlebenszeiten inklusive des zensierten Patienten betrug 929 Tage, mit Minima und Maxima bei 407 bzw. 1389 Tagen (s. Abbildung 21).

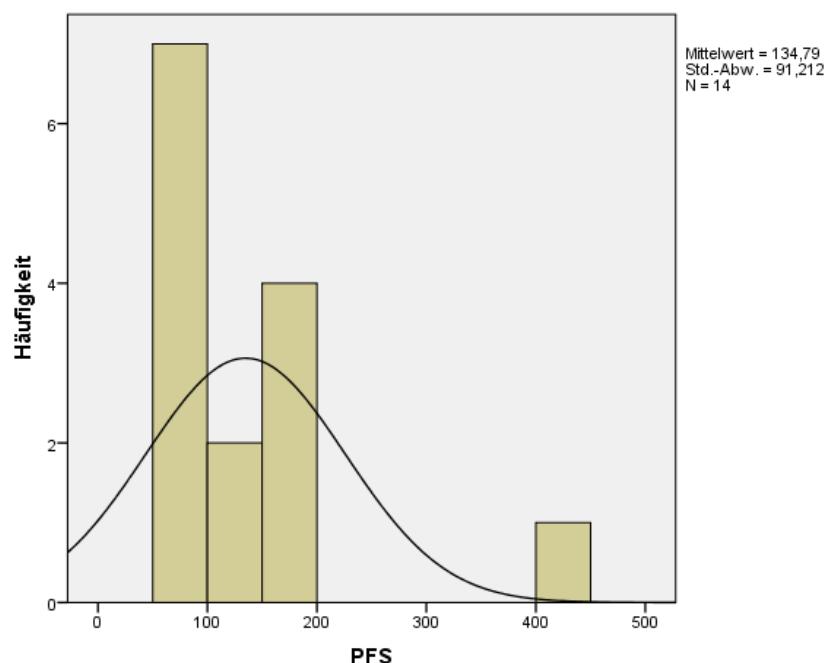


Abbildung 20: Durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom, Mittelwert: 102 Tage, Minima/Maxima bei 70 bzw. 413 Tagen

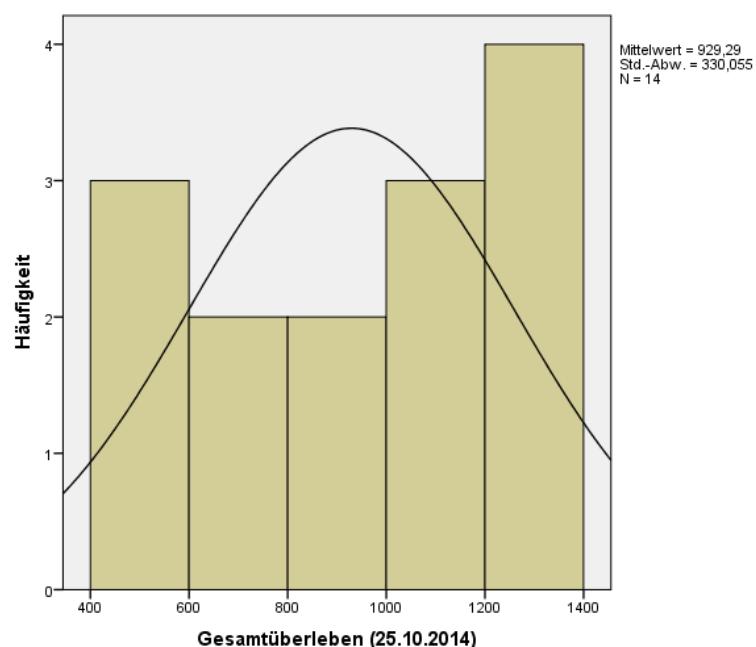


Abbildung 21: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit (zensiert zum 25.10.2014) der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom, Mittelwert: 929 Tage, Minima/Maxima bei 407 bzw. 1389 Tagen.

3.2.4 Tage zwischen Operation und Therapiebeginn und Frühprogressionsklassifikationsgruppen

Nachdem nun die Rohdaten Wartezeit bis zum Therapiebeginn, Frühprogressionsklassen und die Prognoseparameter PFS und OS dargelegt wurden, erfolgte in einem nächsten Schritt die statistische Korrelation dieser Variablen.

Zunächst wurde die Frage gestellt, inwieweit die Wartezeit bis zur Einleitung der tumorspezifischen Therapie einen Einfluss auf das Auftreten eines frühen Progresses im *baseline*-MRT hatte, welche dann im zweiten Schritt möglicherweise Einfluss auf die Prognose der Patienten nahm. Die Kreuztabelle in Abbildung 22 veranschaulichte die Rohdaten, aufgetragen als wahrscheinliche, mögliche, unwahrscheinliche, keine Frühprogression mit der Wartezeit in den 4 Quartilen Wartezeit 15-23 Tage, 24-33 Tage, 34-42 Tage und 43-56 Tage.

| | Perzentile Wartezeit | | | | Gesamt |
|--------------------------------------|----------------------|------------|------------|------------|--------|
| | 15-23 Tage | 24-33 Tage | 34-42 Tage | 43-56 Tage | |
| 1= wahrscheinliche Frühprogression | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 |
| 2= mögliche Frühprogression | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 3= unwahrscheinliche Frühprogression | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 4= keine Frühprogression | 2 | 2 | 0 | 1 | 5 |
| Gesamt | 3 | 5 | 3 | 3 | 14 |

Abbildung 22: Frühprogression, aufgetragen in den vier Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche/unwahrscheinliche/keine Frühprogression und Wartezeit, aufgetragen in den 4 Quartilen 15-23 Tage, 24-33 Tage, 34-42 Tage und 43-56 Tage, gehäuftes Vorkommen keiner Frühprogression bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit.

Man konnte hierbei eine Häufung der Patienten im Bereich der kurzen Wartezeit und keinen Hinweisen auf eine Frühprogression vermuten.

Die weitergehende statistische Analyse in Form einer Korrelation nach *Spearman* zwischen den Tagen bis zum Therapiebeginn und den Frühprogressionsgruppen lieferte keine statistisch signifikante Korrelation ($p=0,687$).

Um den Zusammenhang zwischen der Wartezeit und dem Frühprogressionsvorkommen noch genauer zu untersuchen, erfolgte in einem nächsten Schritt im *Mann-Whitney Test* eine Korrelation zwischen der 1. Quartile (15-23 Tage) und der 4. Quartile (43-56 Tage) der Wartezeit bis zum Therapiestart mit den Frühprogressionsgruppen 1-4. Doch auch dieser Vergleich zwischen den Patientengruppen mit der kürzesten bzw. längsten Wartezeit, eingeteilt in der 1. bzw. 4. Quartile, lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p= 0,69$).

Für eine genauere Analyse wurden schließlich nur diejenigen 10 Patienten herausgegriffen, die eine wahrscheinliche Frühprogression ($N=5$) bzw. keine Frühprogression ($N=5$) hatten und die durchschnittlichen Wartezeiten bis zum Therapiebeginn in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass diejenigen Patienten, die eine wahrscheinliche Frühprogression im *baseline*-MRT aufwiesen, durchschnittlich 33 Tage auf den Beginn der tumorspezifischen Therapie gewartet hatten, 3,4 Tage länger als die Patienten, bei denen keine Frühprogression im *baseline*-MRT festgestellt werden konnte. Abbildung 23 verdeutlicht eben diesen Unterschied der durchschnittlichen Wartezeiten bei den Patienten mit wahrscheinlichem bzw. keinem Frühprogress. Der Median der Wartezeiten im Boxplot der Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression lag höher (=33 Tage) als der Median der Patienten ohne Frühprogression (=29,6 Tage).

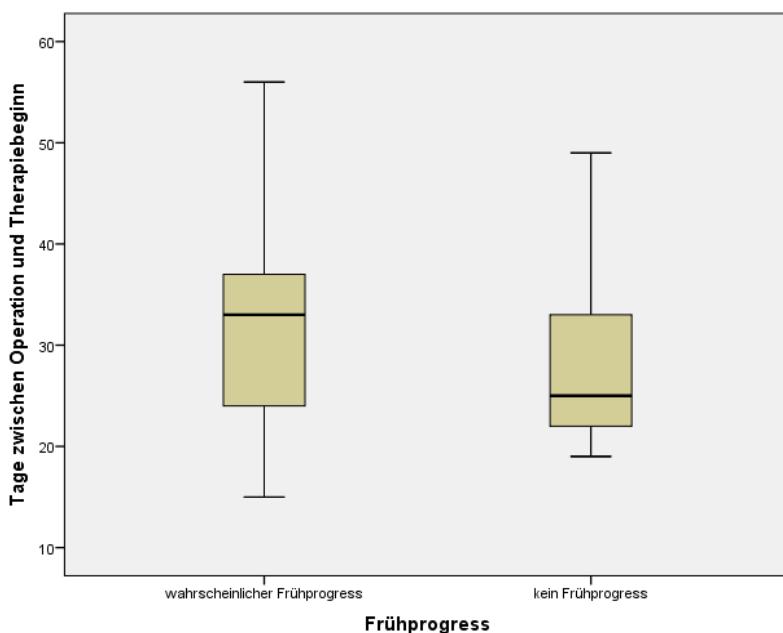


Abbildung 23: Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,708$, t-Test) zu längerer Wartezeit bei Patienten mit sicheren Zeichen einer frühen Progression. Bei den Patienten ohne sichere Hinweise auf eine Frühprogression betrug die Wartezeit im Mittel 29,6 Tage, wohingegen die Patienten mit sicheren Hinweisen auf eine frühe Progression 33 Tage warten mussten.

Der Trend hin zu einer durchschnittlich längeren Wartezeit bei den Patienten mit sicheren Zeichen für eine Frühprogression im Vergleich zu den Patienten ohne Frühprogression wurde mithilfe des *t*-Tests für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Die im *t*-Test gefundene Signifikanz betrug 0,708, somit bestand also zwischen den Mittelwerten der Wartezeit bis zum Therapiebeginn in den Gruppen mit wahrscheinlicher und ohne Frühprogression kein signifikanter Unterschied. Dennoch war eine Tendenz erkennbar dahingehend, dass die Patienten ohne Frühprogression eine kürzere Wartezeit hatten als die Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression.

Zusammengefasst fanden sich keine statistisch belastbaren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Tagen bis zum Therapiebeginn und dem vermehrten Auftreten von Frühprogressionen.

3.2.5 Wartezeit bis zum Therapiebeginn und Prognoseparameter

Nachdem im letzten Abschnitt (3.2.4) nach einem Zusammenhang zwischen der Wartezeit und dem Vorkommen von Frühprogressionen gesucht wurde, stellte sich im folgenden Abschnitt nun die Frage, inwieweit die bisherigen Überlegungen zur Wartezeit bis zur Therapieeinleitung auch einen Einfluss auf die Prognose (in Form von PFS und OS) der Patienten hatten. Dazu wurden zunächst allgemeine Prognosefaktoren wie Resektionsausmaß, Alter, Geschlecht und klinischer Allgemeinzustand (gemessen anhand des *Karnofsky-Score*) auf einen Zusammenhang mit den oben genannten Prognoseparametern Zeit bis zum ersten Rezidiv (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS) hin untersucht. In einem zweiten Schritt wurde der für unsere Fragestellung relevante Faktor Wartezeit bis zur Therapieeinleitung und die beiden Prognoseparameter PFS und OS miteinander korreliert und analysiert.

Um zu eruieren, ob Resektionsausmaß, Alter, Geschlecht und Karnofsky-Status mit der Prognose der Patienten, in Form von PFS und OS, zusammenhingen, erfolgte eine *Cox-Regression* zwischen diesen Faktoren mit den Prognoseparametern progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben. Die *Cox-Regression* ergab bei

keinem dieser vier Faktoren ein signifikantes Ergebnis, sodass diese vier Prognosefaktoren im weiteren Verlauf vernachlässigt werden durften.

Im nächsten Schritt wurde nach einem Zusammenhang zwischen dem für uns interessanten Faktor Wartezeit bis zum Therapiebeginn und den Prognoseparametern PFS und OS gesucht. Dazu erfolgte jeweils eine *Cox-Regression*. Es konnte hierbei weder eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Wartezeit bis zur tumorspezifischen Therapie und dem progressionsfreien Überleben ($p=0,196$) festgestellt werden (s. Streudiagramm Abbildung 24), noch zwischen der Wartezeit und dem Gesamtüberleben ($p=0,174$, s. Streudiagramm Abbildung 25).

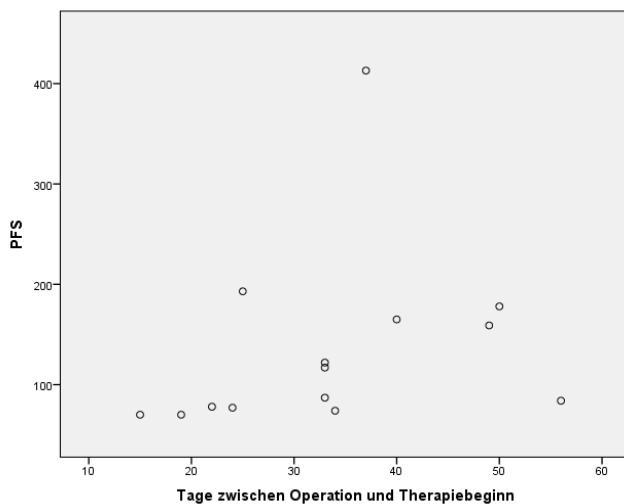


Abbildung 24: Streudiagramm: nicht-signifikante Korrelation zwischen dem Zeitraum zwischen OP und Therapie und der progressionsfreien Überlebenszeit ($p=0,196$ Cox-Regression)

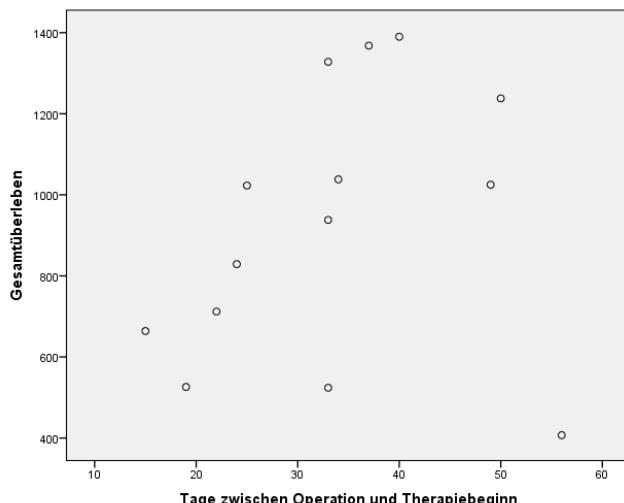


Abbildung 25: Streudiagramm: nicht-signifikante Korrelation zwischen dem Zeitraum zwischen OP und Therapie und dem Gesamtüberleben ($p=0,174$ Cox-Regression)

Daraufhin wurden die Patienten in Anlehnung an den Mittelwert der Wartezeiten bis zum Therapiebeginn in zwei Gruppen (1. Gruppe: 15-33 Tage Wartezeit und 2. Gruppe: 34-56 Tage Wartezeit) eingeteilt und die Mittelwerte der progressionsfreien Überlebenszeiten und der Gesamtüberlebenszeiten in diesen beiden Gruppen miteinander verglichen.

Hier fand man heraus, dass die Patienten mit der längeren Wartezeit eine um 77 Tage längere Zeit ohne Progress hatten (179 Tage vs. 102 Tage) (s. Kaplan Meier Kurve Abbildung 26). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens fand man eine längere OS bei den Patienten mit der längeren Zeitspanne zwischen der Operation und der Therapie (1078 Tage im Vergleich zu 818 Tagen) (s. Abbildung 27).

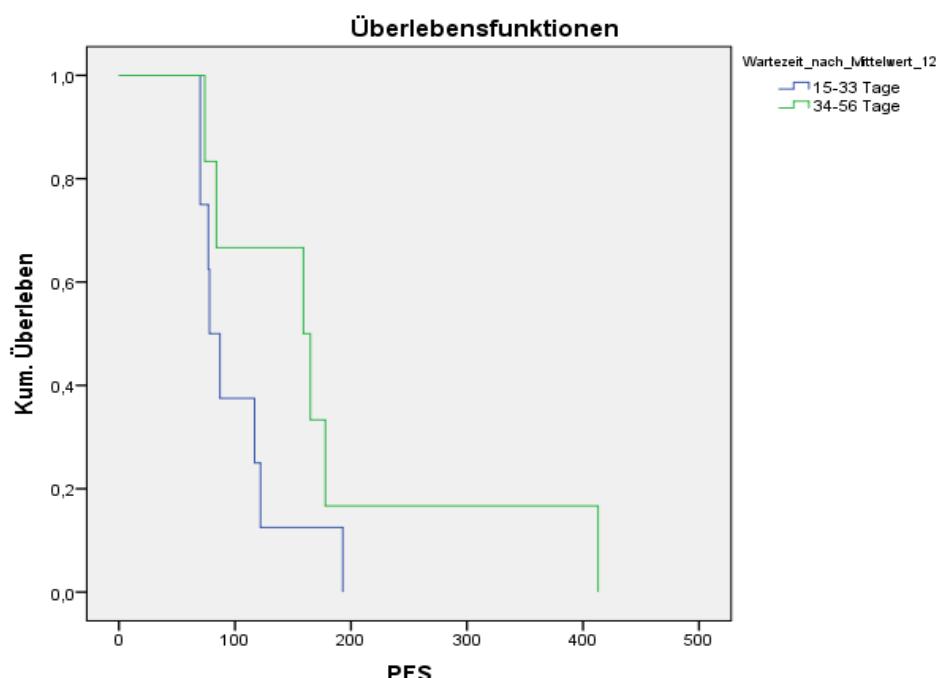


Abbildung 26: Durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeiten bei den Patienten mit Wartezeiten von 15-33 Tagen (blaue Linie) bzw. Wartezeiten von 34-56 Tagen (grüne Linie), nicht-signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit bei den Patienten aus der Gruppe mit der längeren Wartezeit ($p=0,179$ logrank)

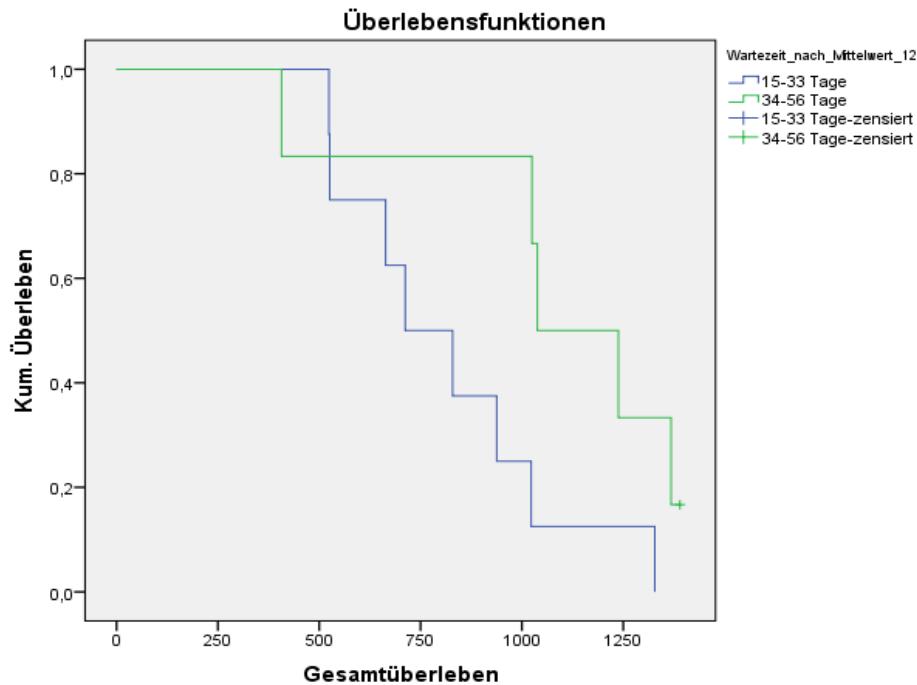


Abbildung 27: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeiten bei den Patienten mit Wartezeiten von 15-33 Tagen (blaue Linie) bzw. Wartezeiten von 34-56 Tagen (grüne Linie), nicht-signifikant längere Überlebenszeit bei den Patienten aus der Gruppe mit der längeren Wartezeit ($p=0,053$ log rank)

Zusammenfassend konnte somit also festgehalten werden, dass die Patienten aus der Gruppe mit der längeren Wartezeit zu einem späteren Zeitpunkt einen Progress erlitten hatten und später starben, ihre Prognose war somit besser als die der Patienten aus der Gruppe mit der kürzeren Wartezeit. Ob diese Tendenz jedoch tatsächlich signifikant war oder nicht, wurde nachfolgend geprüft. Der *logrank*-Test lieferte weder für die PFS ($p=0,179$), noch für die OS ($p=0,053$) signifikante Ergebnisse.

Insgesamt konnte also festgestellt werden, dass es hier zwar, im Gegensatz zu den Ergebnissen für die Patienten mit einem primären Glioblastom, eine Tendenz hin zu einer schlechteren Prognose bei einer kürzeren Wartezeit gab, diese jedoch statistisch nicht signifikant war.

3.2.6 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und progressionsfreies Überleben

Nachdem im letzten Abschnitt nach einem Zusammenhang zwischen den Tagen bis zur Therapieeinleitung und der Prognose gesucht wurde, wurde nun als nächstes ebenso nach einem Zusammenhang zwischen den Frühprogressionsklassifikationsgruppen und der Prognose (in Form von PFS und OS) gesucht.

Das Kriterium „Frühprogress“ wurde hierbei zunächst in einem ersten Schritt mit dem progressionsfreien Überleben im *logrank*-Test korreliert, wobei kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte ($p=0,922$).

Um diesen Zusammenhang noch genauer zu klassifizieren, wurden in einem nächsten Schritt die Mittelwerte der progressionsfreien Überlebenszeiten der Patienten mit wahrscheinlichem Frühprogress und ohne Frühprogress miteinander verglichen. Bei den 5 Patienten mit wahrscheinlichem Frühprogress vergingen im Schnitt 146 Tage bis zum ersten radiologisch gesicherten Progress, bei den 5 Patienten ohne Frühprogress vergingen im Schnitt 124 Tage, was einen Differenzbetrag von 22 Tagen ausmachte.

Ob der Unterschied der Mittelwerte in den beiden Gruppen bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit signifikant war, prüfte der *logrank*-Test, anhand dessen eine Signifikanz von $p=0,951$ gefunden werden konnte. Insofern bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den progressionsfreien Überlebenszeiten in den beiden Gruppen mit wahrscheinlicher (=1) und ohne Frühprogression (=4).

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass es im Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Frühprogression keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeiten gab.

3.2.7 Frühprogressionsklassifikationsgruppen 1-4 und Gesamtüberleben

Ebenso wie im letzten Schritt (3.2.6) das progressionsfreie Überleben mit dem Hauptkriterium „Frühprogression“ korreliert wurde, sollte dies auch mit dem Prognoseparameter „Gesamtüberleben“ geschehen.

In einem ersten Schritt wurden die Frühprogressionsklassen 1,2,3 und 4 mit dem Gesamtüberleben im *logrank*-Test korreliert. Dabei fand man auch hier, wie im letzten Abschnitt beim PFS, keine signifikante Korrelation ($p=0,510$).

Um dies noch genauer zu klassifizieren, wurden die Mittelwerte der Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression und ohne Frühprogression miteinander verglichen und anschließend auf Signifikanz geprüft.

Nach Vergleich der Mittelwerte wurde festgestellt, dass die Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression im Durchschnitt 919 Tage gelebt hatten, wohingegen die Patienten ohne Frühprogression im Schnitt 845 Tage gelebt hatten, was eine Differenz von 74 Tagen ausmachte. Die Kaplan-Meier-Kurve (s. Abbildung 28) veranschaulichte diese Tatsache.

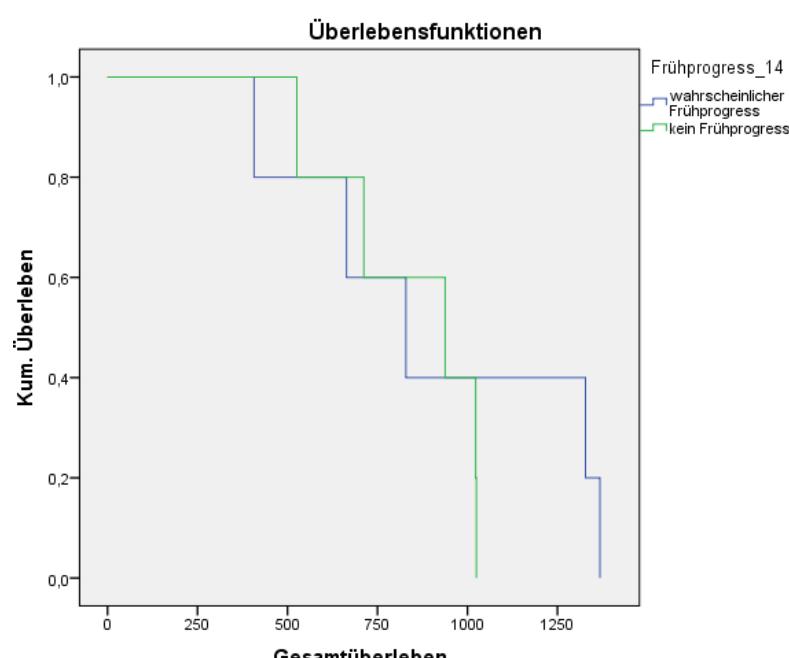


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: Nicht signifikanter ($p=0,501$ *logrank*) Unterschied der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression (blaue Linie) und ohne Frühprogression (grüne Linie)

Mithilfe des *logrank*-Tests wurde dieser Unterschied der Mittelwerte auf Signifikanz geprüft. Hier bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeiten in den Gruppen mit wahrscheinlicher Frühprogression und ohne Frühprogression ($p=0,501$).

Es wurde festgestellt, dass das vermehrte Vorkommen von Frühprogressionen statistisch nicht signifikant mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit vergesellschaftet war.

4. Diskussion

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung, inwieweit ein verzögerter Therapiebeginn im Rahmen von klinischen Studien eine Auswirkung auf den Nachweis einer frühen Tumorprogression schon vor Therapieeinleitung mit einer entsprechenden schlechteren Prognose, gemessen am PFS und OS, hatte. Außerdem wurde die Auswirkung einer Therapieverzögerung auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht.

Dabei wurden Primär und Rezidiv-Patienten stets getrennt behandelt und ausgewertet, da sich die Therapie und die Prognose bei Rezidiv-Patienten stark von der bei Patienten mit primären Glioblastomen unterscheidet (32).

Im Folgenden sollte nun zuerst die Thematik der Zeit zwischen Operation und Therapiebeginn und deren Einfluss auf Frühprogression und Prognose thematisiert werden, woraufhin auf die Frühprogression und deren Auswirkungen eingegangen wurde.

4.1 Wartezeit bis zur Einleitung der tumorspezifischen Therapie und Auswirkungen auf die Prognose

Welchen Einfluss der Zeitraum zwischen Operation und Einleitung der tumorspezifischen Therapie auf das Vorkommen von Frühprogressionen und die Prognose der Patienten hatte, sollte in diesem Unterkapitel diskutiert werden. Die klinische Studienlage wurde dazu kurz dargestellt und im Anschluss auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit den Ergebnissen aus den Kapiteln 3.1 und 3.2 hin untersucht und diskutiert.

Die Thematik des Einflusses der verzögerten Wartezeit bis zum Therapiebeginn wurde bereits in vielen Studien erläutert. Die meisten Studien bezogen sich dabei jedoch auf eine verzögerte Wartezeit bis zum Therapiebeginn bei Brustkrebs (33). Bei diesen Tumoren konnte unter anderem ein Zusammenhang zwischen einer verlängerten Wartezeit und dem vermehrten Vorkommen von Lokalrezidiven festgestellt werden (34) (35). Es existierten nur einige wenige Studien über dieselbe Thematik bei Glioblastomen. Die Wartezeit in den besagten vorhandenen Glioblastom Studien bezog sich dabei stets auf den Zeitraum zwischen dem Tag der Opera-

tion bis zum Beginn der *Strahlentherapie*. In meiner Auswertung erstreckte sich der Zeitrahmen bei den Primär-Patienten bis zum Beginn der kombinierten *Strahlenchemotherapie*, bei den Rezidiv Patienten bis zum Beginn der Rezidiv *Chemotherapie*. Dieser Unterschied erklärte sich darin, dass zum Zeitpunkt der unten beschriebenen Studien die kombinierte Strahlenchemotherapie nach Stupp (21) noch nicht überall Anwendung fand.

Die relevanten fünf Studien werden im Folgenden kurz vorgestellt. Im Anschluss veranschaulicht Abbildung 29 Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser Studien.

Blumenthal et al. publizierte 2009 eine multizentrische, großangelegte Studie mit 2855 Glioblastom Patienten Nordamerikas aus den Jahren 1975 bis 2003. Die mittlere Wartezeit betrug 21 Tage. Ein Vergleich der Gruppen mit Wartezeiten <2 Wochen, >2-3 Wochen, >3-4 Wochen und >4 Wochen ergab, dass das Gesamtüberleben in der Gruppe mit der längsten Wartezeit von > 4 Wochen signifikant höher lag als in der Gruppe mit der kürzesten Wartezeit von <2 Wochen. (12,5 Monate versus 9,2 Monate, $p<0,0001$, HR=0,84). Des Weiteren konnte er zeigen, dass das Gesamtüberleben von der jeweiligen RPA-Klasse² abhängig war ($p=\leq 0,0001$, HR=1,7-4,4 Kategorie IV-VI i. Vgl. zu III). Wie auch in meiner Arbeit erfolgt, suchte *Blumenthal* nach einem Zusammenhang zwischen einer zeitlich früheren Tumorprogression (PFS) bei einer verzögerten Wartezeit. Dabei konnte er keinen Zusammenhang feststellen. Er betonte zudem, dass eine zu frühe Bestrahlung nach der Operation gar schädlich sein könne, da die nach der Resektion entstehende Hypoxie und die Ödeme die Radiosensitivität herabsetzen würden (36).

Do et al. publizierte 2000 eine Studie mit 182 Patienten und Einschluss aus den Jahren 1979-1995. Er klassifizierte dabei zwei verschiedene Wartezeiten: Einerseits die Zeit vom Zeitpunkt der Resektion bis zum Beginn der Strahlentherapie (mittlere Wartezeit 26 Tage), andererseits vom Zeitpunkt der Vorstellung in der Strahlentherapeutischen Abteilung zur Behandlungsplanung zum Beginn der wirklichen Behandlung (mittlere Wartezeit 15 Tage). Dabei korrelierte jedoch nur die Wartezeit vom Zeitpunkt der Vorstellung in der Strahlentherapie bis zum wirklichen Behandlungsbeginn signifikant mit dem Gesamtüberleben. Diese Korrelation gibt jedoch keine Aussage über die für uns interessante Korrelation zwischen dem Zeitrahmen

² Zuordnung von Glioblastompatienten zu den Klassen III- VI anhand der vier Variablen Alter, Karnofsky-Status, Art der Resektion (Teil- bzw. Komplettresektion) und Ausfall/bzw.-kein Ausfall neurologischer Funktionen (58)

vom Tag der Operation bis zum Therapiebeginn und dem Gesamtüberleben. Zudem fand *Do* heraus, dass höheres Alter ($HR=1,04/\text{Jahr}$) und niedrigere Strahlungsdosis ($HR=1,03/\text{Gy}$) signifikant mit einer schlechteren Überlebensprognose korrelierten. Zu beachten ist, dass in diese Studie sowohl Patienten mit Gliomen nach WHO III, als auch nach IV eingingen (37).

Irwin et al. konnte in seiner 2007 publizierten Studie über 170 Patienten aus den Jahren 1993-2003 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Therapieverzögerung, welche durchschnittlich 35 Tage betrug, und dem Gesamtüberleben feststellen. So würde eine 6-wöchige Verspätung (2 Wochen im Vergleich zu 8 Wochen) das Gesamtüberleben um 11 Wochen verkürzen. Jede einzelne Woche an Verspätung würde das Sterberisiko um 8,9% erhöhen ($HR=1,089/\text{Woche Wartezeit}$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte ebenso, dass das Gesamtüberleben von den Variablen Alter, Karnofsky Index und der Strahlungsdosis abhängig war. Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen einem höheren Karnofsky Status und einer Therapieverzögerung, da für die Patienten in schlechterer Verfassung die Therapie schneller eingeleitet wurde. Hier muss man wiederum anmerken, dass die Auswertung ebenfalls über Gliome nach WHO III und IV erfolgte (38).

Lai et al. untersuchte in seiner 2010 publizierten Studie denselben Zusammenhang. Die 1375 Patienten wurden in den Jahren 1991-2002 rekrutiert. Die durchschnittliche Wartezeit betrug 15 Tage. Die Patienten waren alle älter als 65 Jahre. Diejenigen Patienten, die nur eine Biopsie bekommen hatten, wurden im Schnitt 6 Tage früher bestrahlt. Ein Zusammenhang zwischen Therapieverzögerung und Gesamtüberleben wurde nicht festgestellt. Allerdings hatten ein höherer sozio-ökonomischer Status, eine Komplettresektion und eine durchgeführte Chemotherapie einen signifikant positiven Effekt auf die Überlebenszeit, wohingegen höheres Alter einen negativen hatte (39).

Die Studie von *Gliński* fand eine durchschnittliche Wartezeit von 37 Tagen bei 308 Patienten mit Gliomen nach WHO III und IV. Eine verlängerte Wartezeit von >37 Tagen war bei den >40-jährigen Patienten statistisch signifikant mit einer schlechteren 2-Jahres Überlebensrate assoziiert ($HR=1,54$, $p=0,007$) (40).

Ein Vergleich dieser fünf Studien zeigte, dass sich die Ergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Therapieverzögerung und Auswirkung auf die Prognose

kontrovers widersprachen. Abbildung 29 soll die Ergebnisse dieser fünf Studien und meiner Patienten nochmals veranschaulichen.

| | <i>Blumenthal</i> | <i>Do</i> | <i>Irwin</i> | <i>Lai</i> | <i>Glinski</i> | <i>Primär</i> | <i>Rezidiv</i> |
|---|--|--|---|---|--|--|-------------------|
| N | 2855 | 182 | 170 | 1375 | 308 | 22 | 14 |
| Mittlere Wartezeit [Tage] | 21 | 26 | 35 | 15 | 37 | 30 | 34 |
| Ort und Zeitraum | USA/ KAN 1975-2003 | Australien 1979-1995 | Neuseeland 1993-2003 | USA 1991-2002 | Polen 1995 - 2005 | Rgb, D 2009-2013 | Rgb, D 2009-2012 |
| Mittleres Alter [Jahre] | 57 | 57 | 59 | 72 | 73% >40J | 55 | 53 |
| Therapie | Radiatio, je nach Studie meist in Kombination mit Chemo | Radiatio | Radiatio, selten Chemo | Radiatio, teils adjuvante Chemo | Radiatio | Radio-chemo nach Stupp oder Studien-protokoll | Studien-protokoll |
| Mittlere OS [Monate] | 11 | 8,5 | 7,8 | 9,3-5,6 (je nach Resektionsart) | 2J- OS: 17% (24% bei ≤37d, 14% bei >37d) | 20 | 30,5 |
| Einfluss auf die OS (multivariat, signifikant) | ↓ RPA Klasse HR=1,7-4,4 | ↑Alter HR= 1,04/y, ↑RT- Dosis HR= 0,97/ Gy | ↑Alter HR=1,02/y, ↑KPS HR=0,9, RT- Dosis↑ HR=0,96/ Gy | ↑Alter HR=1,27- 1,7/y, ↑sozio- ökon.Status HR=0,79, Komplett- resektion HR=0,74, Chemo HR=0,91 | Alter≥40y, HR=2,78/ i. Vgl. <40y | Komplett- resektion (Primär- Pat.) HR=0,24 Frühpro- gression HR=14,7 (univariat) | - |
| Effekt der Wartezeit auf OS (signifikant) | Verspätung verbessert Überlebenszeit: 12,5 Monate (>4 Wochen) vs. 9,2 Monate (≤2 Wochen) HR= 0,84 p=0,004, p=0,03 | Verlängerte Wartezeit ab Tag der Vorstellung in RT- Ambulanz bis RT-Start ↓ OS, HR=1,02/d p=0,03 | Pro Woche Wartezeit HR=1,089, p=0,01 | - | Wartezeit > 37 d (vs.≤ 37d) HR=1,54, p=0,007 | - | - |
| Besonderheit | KPS 20-100 %, kein Einfluss von Wartezeit auf PFS | Gliome nach WHO III + IV eingeschlossen | Gliome nach WHO III + IV eingeschlossen | Patienten ≥65 Jahre | Gliome nach WHO III + IV eingeschlossen | - | - |

Abbildung 29: Darstellung der Ergebnisse der Studien von *Blumenthal*, *Do*, *Irwin*, *Lai* und *Glinski* und meiner Auswertung

Eine Zusammenfassung und kritische Beurteilung der vier Studien von *Blumenthal, Do, Irwin* und *Lai* veröffentlichte *Lawrence* im Jahr 2010. Er führte zudem drei Gründe an, warum die Strahlentherapie möglichst frühzeitig begonnen werden sollte. Einerseits wies er auf die *Gompertz* Kurve hin, nach welcher kleinere Tumore sensibler auf die Radiotherapie reagieren sollten. Bei der Resektion sei der Tumor auf ein minimales Volumen reduziert worden, welches sich dann mit jedem postoperativen Tag vergrößere und somit von Tag zu Tag immer unsensibler für die Strahlentherapie werden würde. Zudem wies er auf die Tatsache hin, dass kleinere Tumore leichter zu bestrahlen seien als größere. In Anbetracht der sehr kurzen Verdopplungszeit von Glioblastomen von 17 Tagen sollte man also sobald wie möglich bestrahlen. Außerdem sollte man möglichst frühzeitig mit der Strahlentherapie beginnen, um den Tumor vor der Infiltration von Nachbarstrukturen aufzuhalten (41).

Andererseits wies *Lawrence*, sowie auch *Gliński* (40) daraufhin, dass, bedingt durch die erfolgte Operation und die Verletzung der Vaskularisierung, eine Hypoxie im Tumoralreal entstanden sei. Sauerstoff sei aber bei der Bestrahlung zwingend nötig für die Bildung freier Radikale, welche die DNA in den verbliebenen Tumorzellen zerstören sollten. Insofern müsste man nach der Resektion solange warten, bis das Tumorgewebe wieder einigermaßen revaskularisiert ist, um einer Hypoxie-bedingten Resistenz gegenüber der Bestrahlung vorzubeugen. Eine sofortige Strahlentherapie direkt im Anschluss an die Operation sei in Anbetracht der Tatsache der Hypoxie somit also auch nicht unbedingt wünschenswert (41).

Gliński sah als Gründe für die Therapieverzögerung die im Vergleich zu früher komplexer gewordene Bestrahlungsplanung und die steigende Nachfrage nach der Strahlentherapie. Diese Verzögerung würde jedoch sowohl bei den Ärzten, die für ihre Patienten in Anbetracht der fatalen Prognose von Glioblastomen einen möglichst schnellen Therapiebeginn wünschen, als auch bei den Patienten selbst Angstgefühle auslösen und somit auch einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (40).

Insgesamt kam *Lawrence* nach Vergleich der vier Studien zu dem Schluss, dass eine Therapieverzögerung um bis zu 6 Wochen vertretbar, vielleicht sogar günstig sei. Eine Verzögerung über 6 Wochen hinaus sei jedoch nicht mehr vertretbar. Die

Studien bezogen sich jedoch alle auf die Ära vor der nun überall gebräuchlichen Anwendung der kombinierten Radio-/Chemotherapie nach *Stupp* und müssten durch neue Studien bestätigt werden (41).

Ein kritischer Vergleich meiner Arbeit mit diesen oben beschriebenen Studien zeigte, dass die durchschnittliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn mit 30 Tagen bei den Primär-Patienten bzw. 34 Tagen bei den Rezidiv-Patienten sicherlich länger war als die vom *Zentrum für Hirntumore Regensburg* angestrebten 3 Wochen Wartezeit und länger war als in den Studien von *Blumenthal* (21 Tage), *Do* (26 Tage) und *Lai* (15 Tage), jedoch kürzer als in den Studien von *Irwin* (35 Tage) und *Glinski* (37 Tage). In Anbetracht der Anzahl der Patienten in den fünf vorgestellten Studien, die sich über 170 bis 2855 Patienten erstreckte, sollte angemerkt werden, dass meine Patientenpopulation mit insgesamt 36 Patienten wahrscheinlich zu klein für ein aussagekräftiges Ergebnis sein könnte. Ein Einschluss von Patienten aus anderen Zentren wurde daher geplant und wird in der Folgezeit auch noch durchgeführt werden. Außerdem variierten die Tage zwischen der OP und dem Therapiebeginn bei den Primär-Patienten nur zwischen 24 und 40 Tagen, sodass Vergleiche zwischen „Extremwerten“, wie zum Beispiel bei *Irwin* zwischen Wartezeiten von 2- bzw. 8 Wochen, nicht erfolgen konnten. Ebenso lagen die 1. (24-26 Tage) und 4. Quartile (33-40 Tage) der Wartezeiten bei den Primär-Patienten relativ nahe beieinander, sodass ein sinnvoller Vergleich der Patienten aus diesen beiden äußeren Quartilen im Bezug auf verschiedene Parameter in Frage gestellt werden muss. Sinnvoller und besser war dies bei den Rezidiv-Patienten (1.Quartile: 15-23 Tage und 4. Quartile: 43-56 Tage) mit einem Unterschied zwischen den beiden Perzentilendpunkten von 20 Tagen. Allerdings befanden sich aufgrund der geringen Patientenzahl ($N=14$) nur jeweils 3 Patienten in diesen beiden äußeren Perzentilen.

Die Auswirkung einer verzögerten Wartezeit auf das dadurch eventuell vermehrte Vorkommen von Frühprogressionen wurde leider in keiner der fünf Studien thematisiert. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle nochmals, dass sowohl bei den Primär-GBM-Patienten, als auch bei den Patienten mit einem Rezidiv, ein vermehrtes Auftreten keiner Frühprogression bei einer kürzeren Wartezeit gefunden werden konnte und die Patienten mit Frühprogressionen im Schnitt einige Tage länger gewartet hatten (s. 3.1.4, 3.2.4). Diese wenigen Tage mögen zwar nicht lange

erscheinen, man sollte aber stets das schnelle Wachstum von Glioblastomen im Hinterkopf behalten.

Anzumerken ist außerdem, dass das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnosestellung in meiner Patientenpopulation (Primär-Patienten: 55 Jahre, Rezidiv-Patienten: 53 Jahre) etwas niedriger lag, als in den Vergleichsstudien angegeben (*Blumenthal/Do*: 57 Jahre, *Irwin* 59 Jahre, *Lai* 72 Jahre). Die Studie von *Lai* allerdings betrachtete speziell ältere Patienten (>65 Jahre), eine Trennung nach Alter fand in meiner Arbeit jedoch aufgrund der kleinen Patientenpopulation keine Anwendung.

Ebenfalls sollte der Tatsache Beachtung geschenkt werden, dass die Patienten meiner Arbeit keine einheitliche Therapieform erhalten hatten, sondern die Therapie in einer der fünf multizentrischen Studien erfolgte. Falls die Primär-Patienten im Rahmen der Therapierandomisierung in die Kontrollgruppe gelost wurden, hatten sie die Standardtherapie nach Stupp (21) erhalten. Eine Strahlentherapie hingegen erfolgte bei allen Patienten mit einem primären Glioblastom, bei den Rezidiv-Patienten nur je nach Abwägung und Beschluss in der Neuroonkologischen Fallkonferenz. Inwiefern die verschiedenen Therapieformen der Studien alleine einen Einfluss auf die Prognoseparameter PFS und OS hatten, bleibt dahin gestellt. Die Therapischemata der Patienten aus den fünf oben vorgestellten Studien zur Thematik der verzögerten Wartezeit variierten ebenso. Im Hinterkopf sollte somit behalten werden, dass eventuell auch die Wahl der Therapieform einen Einfluss auf die Prognose ausübte, diese Auswirkung hier jedoch nicht miterfasst werden konnte.

Nach einem Zusammenhang zwischen der Therapieverzögerung und dem für meine Arbeit wichtigen progressionsfreien Überleben wurde nur bei *Blumenthal* gesucht. Er listete jedoch nicht, wie in meiner Arbeit geschehen, die absoluten Tage bis zum Progress eines jeden Patienten auf, sondern listete anhand von drei Gruppen nur die Anzahl an Patienten auf, die einen Progress während der Bestrahlung, innerhalb von einem Monat nach der Bestrahlung und innerhalb von zwei Monaten nach der Bestrahlung erlitten hatten (insgesamt nur 2086 von 2855 Patienten, 73%), was einen Vergleich mit meiner Arbeit sehr schwierig macht. Er konnte dabei unter anderem feststellen, dass noch während der Bestrahlungsphase eine größere Anzahl derjenigen Patienten einen Progress erlitten hatte, die weniger als 2 Wochen gewartet hatten, im Vergleich zu den Patienten mit einer Wartezeit von über 4 Wochen und

begründete dies mit einem anderen Behandlungsvorgehen bei Patienten mit schlechterem Ausgangsniveau (36). Dahingegen wurde bei meinen Patienten nach Aufteilung der Wartezeit in 2 Gruppen nach dem Median (24-30 Tage vs. 31-40 Tage) eine längere progressionsfreie Überlebenszeit bei den Patienten gefunden, die kürzer gewartet hatten, wenn auch dieses Ergebnis nicht signifikant war (s. 3.1.5)

Der Zusammenhang zwischen einer verzögerten Therapieeinleitung und dem Gesamtüberleben wurde jedoch in allen Studien thematisiert, wobei drei Studien eine signifikante Korrelation fanden. Während die mit 2855 Patienten am größten angelegte Studie von *Blumenthal* eine gar verlängerte Gesamtüberlebenszeit bei einer Wartezeit von >4 Wochen feststellen konnte (36), konnten auf der anderen Seite *Irwin* und *Glinski* einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Therapieverzögerung und einem kürzeren Gesamtüberleben finden. Auch meine Auswertung sah bei den Primär-Patienten einen jedoch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen einer längeren Wartezeit und einem kürzeren Gesamtüberleben. Beachtet werden musste, dass diese beiden Studien von *Irwin* und *Glinski* im Vergleich zur Studie von *Blumenthal* relativ klein angelegt waren (N=170 bzw. 308 Patienten) und die Studie von *Irwin* sich nur auf die Patienten eines einzigen Zentrums bezog. Außerdem schlossen sie neben den für meine Arbeit relevanten Glioblastom Patienten auch die für mich nicht relevanten Patienten mit einem Gliom WHO III ein (38) (40).

Erwähnt werden sollte im Hinblick auf das durchschnittlich längere Gesamtüberleben meiner Patienten (Primär: 20 M, Rezidiv: 30,5 M; *Blumenthal*: 11 M, *Do*: 8,5 M, *Irwin*: 7,8 M, *Lai*: 9,3-5,6 M) an dieser Stelle außerdem, dass die Studienprotokolle meiner Patienten einen bestimmten Karnofsky-Status bei Therapiebeginn voraussetzten und Patienten mit schlechterem KPS Ausgangsniveau von vornherein an der Teilnahme ausschlossen. Somit bewegten sich die KPS Werte bei den Primär-Patienten zwischen 80-100%, bei den Rezidiv-Patienten zwischen 60-100%. Bei *Blumenthal* et al. variierten die KPS Werte zwischen 20 und 100 %. Auf diese Tatsache soll im Kapitel 4.2. noch genauer eingegangen werden.

Insgesamt konnte somit also keine definitive Aussage über die Auswirkungen von Therapieverzögerungen getroffen werden, da sich sowohl die Studien selbst widersprachen, als sich auch meine Arbeit teils mit den Ergebnissen der vorgestellten

Studien deckte und teils denen der Studien widersprach. Dennoch wurde ersichtlich, dass die Wartezeiten bis zur Therapieeinleitung oftmals deutlich über den in Regensburg angestrebten 3 Wochen Wartezeit lagen. In Angesicht der Betrachtung der Biologie von Glioblastomen, welche eine rasche Verdopplungszeit aufweisen und sehr schnell in Nachbarstrukturen infiltrierend wachsen, scheint es sicherlich erstrebenswert, nicht allzu viel Zeit bis zur Therapieeinleitung verstreichen zu lassen, zumal jede verlängerte Wartezeit auch einen vermehrten psychischen Stress für die Patienten bedeutet, welche in Anbetracht ihrer fatalen Prognose mit Sicherheit einen raschen Behandlungsbeginn einer untätigen Wartezeit vorziehen würden.

4.2 Vorkommen von Frühprogression und Auswirkungen auf die Prognose

Als nächstes wurde die Thematik der Frühprogression erläutert, wobei zunächst zwei relevante Studien vorgestellt werden, welche dann auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit meinen Ergebnissen diskutiert werden.

Das Thema Frühprogression wurde ebenso wie die Thematik der verzögerten Wartezeit schon in verschiedenen Studien untersucht. Als Frühprogression wurden auch in diesen Studien Veränderungen im Tumorgebiet in der Zeit zwischen der Operation und dem Therapiebeginn definiert. Nach ausführlicher Recherche fanden sich zwei relevante Studien, welche folgend vorgestellt werden:

Farace et al. untersuchte 2012 dieses Phänomen der Frühprogression bei einem Kollektiv von 37 Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom. Es wurden, wie auch in meiner Arbeit, die postoperativen MRT Bilder mit den MRTs verglichen, welche vor Beginn der kombinierten Strahlen-/Chemotherapie angefertigt wurden (=*baseline*-MRTs). Der Gesamtzeitraum bis zum Therapiebeginn lag bei durchschnittlich 29,9 Tagen. Neben den im Einleitungsteil beschriebenen, gängigen MRT Sequenzen fanden, um bei einer Kontrastmittelzunahme im Tumorgebiet besser zwischen postoperativ bedingten Veränderungen und möglichem Tumorprogress unterscheiden zu können, im postoperativen MRT die Diffusions- und im *baseline*-MRT die Perfusions-gewichtete Bildgebung Verwendung. Eine Kontrastmittelzu-

nahme konnte im *baseline*-MRT bei 17 von 37 (46%) Patienten gefunden werden. Die MRTs dieser 17 Patienten wurden weiter mittels Diffusions- und Perfusionssbildgebung untersucht. Bei 3 der 17 Patienten deutete das postoperative Diffusions-MRT aufgrund einer Minderdiffusion im Tumorgebiet eher auf eine postoperativ bedingte Veränderung als auf eine Tumorfrühprogression hin. Bei 11 der genannten 17 Patienten wurde im *baseline*-Perfusions- MRT eine Hyperperfusion gefunden, was als sicherer Hinweis auf einen Progress gedeutet werden konnte. Insgesamt konnten somit, unter Beachtung der drei Kriterien „Abwesenheit von Minderdiffusion im Post-OP Diffusions- MRT“, „neue KM Aufnahme im *baseline*-MRT“ und „Hyperperfusion im *baseline*-Perfusions- MRT“, 11 von 37 Patienten (30%) als „sicher“ progradient eingestuft werden. Das Gesamtüberleben in der Gruppe ohne neue KM Aufnahme im *baseline*-MRT war nicht signifikant länger im Vergleich zur Gruppe mit vorhandener, neuer KM Aufnahme im Tumorareal (662 Tage vs. 511 Tage, $p= 0,19$). Die Patienten mit zusätzlicher Hyperperfusion zur neuen Kontrastmittelaufnahme lebten dahingegen im Schnitt statistisch signifikant kürzer im Vergleich zu den Patienten ohne Hyperperfusion und ohne neue Kontrastmittelaufnahme (465 Tage vs. 645 Tage, $p=0,06$ Gehan-Wilcoxon Test) (42).

Farace wies mehrmals auf die große Bedeutung einer nochmaligen Bildgebung vor Beginn der Therapie hin, welche bis heute kein Standard ist, und forderte eine Erneuerung bzw. Erweiterung der RANO Kriterien. Nur so könnten frühe Läsionen vor Beginn der Therapie entdeckt werden, von denen ansonsten geglaubt werden könnte, sie seien erst während der Therapie entstanden und so die Gefahr bestehe, dass das wirkliche Therapieansprechen unterschätzt werden würde. Außerdem könnte später ein postoperativer Infarkt so fälschlicherweise für eine Therapiefolge gehalten werden und eine neue Läsion gar fälschlich als Pseudoprogress eingestuft werden. Ebenso wäre eine Bildgebung in Form eines MRTs vor Beginn der Strahlentherapie sehr sinnvoll für deren genaue Planung (42) (43).

Ein Vergleich mit meiner Arbeit zeigte, dass *Farace* einen sicheren Frühprogress in insgesamt 30% der Fälle finden konnte. Dies deckte sich mit der in meiner Arbeit gefundenen Frühprogressionsrate von 36% für die Rezidiv-Patienten, jedoch nicht für die Primär-Patienten. Das Frühprogressionsvorkommen in 55% der Fälle in meiner

Patientengruppe könnte man sich aber dadurch erklären, dass wir bei unserer Auswertung nur auf die gängigen MRT Sequenzen T1, T2 und FLAIR zurückgegriffen hatten, *Farace* jedoch zusätzlich auf das Diffusions- und Perfusion-MRT, was zur Folge hatte, dass einzelne Kontrastmittelaufnehmende Areale einiger Patienten nicht als Frühprogression gewertet wurden, sondern als postoperative Folgen gedeutet wurden, sodass *Farace* nicht wie ursprünglich 46% der Patienten als frühprogressiv einstufte, sondern lediglich 30%. Die durchschnittliche Wartezeit bis zur Therapieeinleitung betrug bei *Farace* 30 Tage, was sich in etwa mit den Wartezeiten unserer Patienten deckte und somit einen guten Vergleich zuließ. Eine neue Kontrastmittelaufnahme und eine gleichzeitige Anwesenheit einer Hyperperfusion im *baseline*-MRT korrelierten signifikant mit einer schlechteren Überlebensprognose, ebenso korrelierte eine alleinige neue Kontrastmittelaufnahme mit einer kürzeren Überlebenszeit, jedoch nicht signifikant. Dies entsprach den Ergebnissen der signifikanten Korrelation zwischen dem vermehrten Vorkommen von Frühprogressionen und der schlechteren Überlebensprognose für die Primär-Patienten meiner Arbeit.

Ebenso wurde das Thema „Frühprogression“ bei *Pirzkall et al.* (2009) thematisiert. Die prä- und postoperativen, sowie die *baseline*-MRTs von 32 Glioblastom Patienten wurden ebenfalls unter Zuhilfenahme von Diffusions-/ und Perfusionssbildung, sowie von MR-Spektroskopie untersucht und miteinander verglichen. Die durchschnittliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn betrug 32,5 Tage. Bei 25 der 32 Patienten (78%) konnten im *baseline*-MRT neue kontrastmittelaufnehmende Areale festgestellt werden. Wie *Farace* vergleicht auch hier *Pirzkall* die *baseline*-MRTs mit den diffusionsgewichteten, postoperativen Aufnahmen, um zwischen Tumorprogress und postoperativen Veränderungen bei vorhandener Hypodiffusion unterscheiden zu können. Bei 8 der oben genannten 25 Patienten (32%) wurde eine Minderdiffusion im verdächtigen, neu kontrastmittelaufnehmenden Areal gefunden. Somit wurde bei diesen Patienten eher von postoperativen Veränderungen als von Tumorprogress ausgegangen. Bei den restlichen 17 der verdächtigen 25 Patienten konnte aber von einem Tumorprogress im *baseline*-MRT gesprochen werden. Insgesamt waren also 17 von 32 Patienten noch vor Therapiebeginn progredient (53%). Die mittlere Überlebenszeit bei den Patienten ohne Tumorfrühprogress betrug 24 Monate, was statistisch signifikant um 9,6 Monate länger war als die Überlebenszeit bei den Patienten

mit Frühprogress (14,6 Monate) (Mann-Whitney-Test $p=0,022$). *Pirzkall* wies hier außerdem auf die große Bedeutung der Diffusionsgewichteten Bildgebung im postoperativen MRT hin. Ohne Diffusionswichtung hätte man nach Vergleich der postoperativen und der *baseline* Bilder annehmen können, dass sich bei allen 25 Patienten die neu Kontrastmittelaufnehmenden Areale um einen Progress handelten, anstatt nur bei den 17 Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Wartezeit und Tumorprogress konnte desweiteren nicht festgestellt werden (44).

Nach Vergleich mit den Ergebnissen meiner Studie wurde festgestellt, dass *Pirzkall* einen Frühprogress in 53% der Fälle fand, was sich in etwa mit der Frühprogressionsrate von 55% für die Primär-Patienten meiner Studie deckte. Auch hier wurde ein relativ kleines Kollektiv von nur 32 Patienten untersucht, dessen durchschnittliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn mit 32,5 Tagen in etwa der durchschnittlichen Wartezeit unseres Kollektivs entsprach. Wie sowohl in der davor beschriebenen Studie von *Farace*, als auch in meiner Arbeit, korrelierte ebenfalls bei *Pirzkall* das Vorkommen von Frühprogressionen signifikant mit einer schlechteren Überlebensprognose. Sowohl *Farace*, also auch *Pirzkall* wendeten neben den gängigen MRT-Sequenzen T1, T2 und FLAIR die Diffusions- und die Perfusionsbildgebung an, wodurch neu Kontrastmittelaufnehmende Areale im *baseline*-MRT genauer klassifiziert werden konnten und in einzelnen Fällen Frühprogressionen trotz vorhandener, neuer KM Aufnahmen ausgeschlossen werden konnten.

Auch *Smith et al.* (2005) empfahl die postoperative, diffusionsgewichtete Bildgebung in Kombination mit einer MRT Bildgebung vor Therapiebeginn. Nur so könnten im *baseline*-MRT, nach Vergleich mit der postoperativen Diffusionsbildgebung, die Patienten mit einem wahren Frühprogress entlarvt werden, d.h. alle Patienten, die im *baseline*-MRT neue Kontrastmittelaufnehmende Areale zeigten, ohne eine Minder-diffusion derselben Areale im Post-OP MRT aufgewiesen zu haben. Falls dieser Vergleich so nicht geschehen würde, würden weitaus mehr Patienten als progradient eingestuft werden, was wiederum zu „aggressiveren“ Therapieformen führen könnte, welche oft von höherer Morbidität begleitet seien und somit einen negativen Einfluss auf die Patienten hätten (45).

Insgesamt gesehen wurde in den beiden Studien und in meiner Auswertung eine beachtliche Prozentzahl an Frühprogressionen festgestellt. Während *Farace* eine Häufigkeit von 30% angibt und *Pirzkall* eine von 53%, werden in unserer Auswertung,

nach Zusammenfassung der Patienten mit wahrscheinlicher und möglicher Frühprogression, gar Raten von 68% (Primär-Patienten) bzw. 57 % (Rezidiv-Patienten) erreicht. Zudem bestand sowohl in den beiden vorgestellten Studien, wie auch in meiner Arbeit, eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorkommen von Frühprogressionen und einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit. Die in meiner Arbeit neben dem Gesamtüberleben als Prognoseparameter erhobene progressionsfreie Überlebenszeit, welche bei den Patienten mit primären Glioblastomen und Nachweis von Frühprogressionen signifikant kürzer war als bei den Patienten ohne Frühprogressionsnachweis, wurde in den beiden oben beschriebenen Studien nicht ermittelt. Die progressionsfreie Überlebenszeit korrelierte jedoch bekanntlich, wie unter anderem in der multizentrischen Studie von *Han et al.* beschrieben (46) und auch für die Primär-GBM Patienten ($p=0,001$ *Spearman*) und Patienten mit einem rezidivierten GBM ($p=0,028$ *Spearman*) ermittelt, mit dem Gesamtüberleben. So könnten also in Anbetracht der Korrelation zwischen den Frühprogressionsvorkommen und den verkürzten Gesamtüberlebenszeiten auch Vermutungen darüber getroffen werden, dass die progressionsfreien Überlebenszeiten in den beiden Studien sich ähnlich verhalten haben müssten, was wiederum heißen sollte, dass Patienten mit Frühprogressionen vermutlich zeitlich früher einen Progress hatten. Diese Tatsache ließe sich durch die Biologie der Glioblastome erklären, die ständig und nahezu unbremst, zumindest mikroskopisch, weiterwachsen. Hätte man also schon im *baseline*-MRT einen verdächtigen Frühprogress, d.h. meist den Beginn eines „Progresses“ entdeckt, so läge die Wahrscheinlichkeit höher, zu einem früheren Zeitpunkt die radiologische Diagnose eines sicheren, radiologischen Progresses stellen zu können, als bei Fehlen eines solchen Progressansatzes. Dadurch erklärt werden könnte u.a. auch die Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Frühprogressionen und der verkürzten Gesamtüberlebensprognose, da ja die progressionsfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben, wie oben beschrieben, voneinander abhängig sind.

Allgemein sollte nochmals kurz darauf hingewiesen werden, dass das mittlere Gesamtüberleben (d.h. vom Datum der Erstoperation bis zum Todesdatum) bei den Primären GBM Patienten im Schnitt 610 Tage (20 Monate) und bei den Rezidiv-Patienten 929 Tage (30,5 Monate) betrug, womit das Gesamtüberleben, wie auch schon in Kapitel 4.1. erwähnt, vor allem bei den Rezidiv-Patienten sehr weit über

dem Durchschnitt lag (Adamson et al.: 14 Monate (47), Kanu et al.: 12 Monate (48), Ashby et al.: 9,4 Monate (49)). Teilweise erklärt werden kann dies vermutlich dadurch, dass die Patienten beim Einschluss in eine der fünf Studien keinen zu niedrigen *Karnofsky-Performance-Score* (KPS) aufweisen durften (Primär GBM Patienten: KPS $\geq 70\%$, Rezidiv-Patienten der Director Studie: KPS $\geq 60\%$). Ein höherer KPS Status war bekanntlich mit einer besseren Prognose vergesellschaftet (50). So wurde in der *Cox-Regressionsanalyse* (s. Kapitel 3.1.5) für die Primär-Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigeren KPS Status und einer kürzeren PFS festgestellt (HR= 9,5, für KPS=80% im Vergleich zu 100%). Leider war aus den oben genannten Arbeiten zur Gesamtüberlebenszeit nicht genau zu eruieren, welchen Zeitraum das Gesamtüberleben in diesen Studien genau umfasst hatte, sodass sich auch in diesem Zusammenhang einige Verschiebungen ergeben könnten. Außerdem muss man beim Gesamtüberleben immer daran denken, dass Patienten mit fataler Prognose oft nicht mehr die maximal mögliche Therapie erhalten hatten und sich diese Tatsache sicherlich auch auf das Gesamtüberleben ausgewirkt hatte.

Die Detektion verdächtiger Areale im *baseline*-MRT, noch vor Einleitung der tumorspezifischen Therapie, erlaubte also schon früh Rückschlüsse auf die Überlebensprognose der Patienten. Hätten wir bei unserer Auswertung ebenfalls auf die erweiterten MRT Sequenzen Diffusions- und Perfusionsbildgebung zurückgegriffen, so wären bei der Auswertung vielleicht ebenso, wie in den beiden von *Farace* und *Pirzkall* vorgestellten Studien, weniger Patienten als „frühprogredient“ klassifiziert worden. Nichtsdestotrotz- die Frühprogressionsraten erreichten in den vorgestellten zwei Studien und in meiner Arbeit stolze Prozentzahlen von > 30% und waren in jedem Fall statistisch signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert- eine beachtliche Prozentzahl und Tatsache, vor allem in Anbetracht der Gegebenheit der fehlenden obligaten *baseline*- Bildgebung außerhalb von klinischen Studie zur Detektion von besagten Frühprogressionen.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Dissertation bestätigte, dass das Vorkommen von Frühprogressionen im *baseline*-MRT keine Seltenheit darstellt. In 68% der Fälle konnte bei den Primär-Patienten eine wahrscheinliche bzw. mögliche Frühprogression festgestellt werden, bei den Rezidiv-Patienten in 57% der Fälle. Diese hohen Prozentzahlen weisen auf die mögliche klinische Relevanz hin. Durch Einführung einer obligaten *baseline*-Bildgebung würden solche Veränderungen noch vor Beginn der Therapie erkannt werden und die Therapie könnte eventuell danach ausgerichtet werden. Außerdem könnte man so schon zu einem frühen Zeitpunkt eine etwaige Aussage über die Prognose treffen, zumal ja das Vorkommen einer Frühprogression mit einer kürzeren progressionsfreien Überlebenszeit und einem kürzeren Gesamtüberleben korrelierte.

Die Wartezeit bis zum Therapiebeginn hingegen hatte offensichtlich keinen Einfluss auf das vermehrte Vorkommen von Frühprogressionen, die progressionsfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben der Patienten. Da die Wartezeit jedoch deutlich über den in Regensburg am *Zentrum für Hirntumore* angestrebten 3 Wochen Wartezeit lag, wäre ein Bemühen nach einer kürzeren Zeitspanne angesichts der fatalen Prognose von Glioblastom Patienten sicherlich erstrebenswert.

Nach Abschluss dieser Dissertation erfolgte zur Ausdehnung dieser Arbeit der geplante Einschluss von weiteren Patienten aus anderen Zentren zu einer größer angelegten Studie mit einer Fallzahl von 61 Patienten. Diese wurde unter dem Titel: „*Early postoperative tumor progression predicts clinical outcome in glioblastoma - implication for clinical trials*“ im *Journal of Neuro-Oncology* publiziert (April 2017, Volume 132, Issue 2, Seiten 249–254).

6. Literaturverzeichnis

1. **Dodel, Klockgether.** Roter Faden Neurologie. 1.Auflage, 2010
2. **Ohgaki H, Kleihues.** Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, S. 64(6):479-89, 2005
3. **Behin A, Hoang-Xuan K et al.** Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 361:323-31, 2003
4. **Brandt, T.** *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 6.Auflage, 2012
5. **Prados, M.** Advances in the pathogenesis and treatment of glioblastoma multiforme. *Future Medicine*. S. 3-63, 2012
6. **Ertl-Wagner B, Ingrisch M et al.** PET-MR in patients with glioblastoma multiforme. *Radiologe*. 53(8):682-90, 2013
7. **Ohgaki H, Kleihues P.** Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer science*. 100(12): 2235-41, 2009
8. **Adamson C, Kanu OO et al.** Glioblastoma multiforme: A review of where we have been and where we are going. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 18(8):1061-83, 2009
9. **Chandana SR, Movva S et al.** Primary brain tumors in adults. *American Academy of Family Physicians*, 77(10):1423-30, 2008
10. **Belden, Clifford J.** Genetics of Glioblastoma: A Window into its Imaging and Histopathologic Variability. *Radiographics*. 31(6). 1717–1740, 2011
11. **Peiffer, et al.** Neuropathologie: Morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur. 3. Auflage, 2002
12. **Bleeker, Fonnet E et al.** Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 108(1):11-27, 2012

13. **Newton, HB.** Primary brain tumors: a review of etiology, diagnosis and treatment. *American Academy of Family Physicians*. 49(4):792, 1994
14. **Wellesch, Claus-Werner.** *Neurologie. Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. 1. Auflage 2005, S. 361-369, 2005
15. **Wetzke M, Happle C.** *Bildgebende Verfahren*. 2. Auflage, 2009
16. **Payer, F.** Pseudoprogression or pseudoresponse: a challenge for the diagnostic imaging in Glioblastoma multiforme. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 161(1-2): 13-9, 2011
17. **Langen K.-J, et al.** German guidelines for brain tumour imaging by PET and SPECT using labelled amino acids. *Nuklearmedizin*. S.167-173, 2011
18. **Stummer, Kamp.** The importance of surgical resection in malignant glioma. *Current Opinion in Neurology*. 22:645–649, 2009
19. **Aoki T, et al.** Management of Glioblastoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 3133–3146, 2007
20. **Weller, M.** Chemotherapy for brain tumors in adult patients. *Nervenarzt*. 79(2): 231-41, 2008
21. **Stupp R, et al.** Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The new england journal of medicine*. 352(10):987-996, 2005
22. **Lehmann, U.** DNA methylation. From basic research to routine diagnostics. *Pathologe*. 2:274-279, 2010
23. **Franceschi E, Stupp R.** EORTC 26083 phase I/II trial of dasatinib in combination with CCNU in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 14(12):1503-10, 2012
24. **Seewald, D.** Reirradiation of recurrent glioblastoma. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 161(1-2):22-5, 2011

25. **Preusser M, de Ribaupierre S.** Current concepts and management of glioblastoma. *Annals of Neurology*. 70(1):9-21, 2011
26. **Weller M, et al.** MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clinical cancer research*. 21 (6), 2015
27. **EORTC.** Trial # 26101:An EORTC randomized Phase II trial exploring the sequence of Bevacizumab and Lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma. 1-10, 2012
28. **Wen, et al.** Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 11:1963–1972, 2010
29. **Leonhart, Rainer.** *Datenanalyse mit SPSS*. Hogrefe Verlag, 2010.
30. **Ziegler A, et al.** Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 132, S.42-44, 2007
31. **Ziegler A., et al.** Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 132, S.39-41, 2007
32. **Preusser M, et al.** Current concepts and management of glioblastoma. *Annals of neurology*. 70;1; 9-21, 2011
33. **Huang J, et al.** Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*. 3; 555-563, 2003
34. **Mackillop, William.** Killing time: the consequences of delays in radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*.1; 1-4, 2007
35. **Chen Z, et al.** The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and oncology*. 87;1; 3-16, 2008

36. **Blumenthal D, et al.** Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *Journal of clinical oncology*. 5; 733-739, 2009
37. **Do V, et al.** The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. *Radiotherapy and Oncology*. 57; 131-136, 2000
38. **Irwin C, et al.** Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *Journal of neuro-oncology*. 3;339-343, 2007
39. **Lai R, et al.** The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro-oncology*. 2; 190-198, 2010
40. **Gliński B, et al.** Prognostic value of the interval from surgery to initiation of radiation therapy in correlation with some histo-clinical parameters in patients with malignant supratentorial gliomas. *Contemporary oncology*. 16; 1; 34-37, 2012
41. **Lawrence Y, et al.** Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *Journal of neuro-oncology*. 1;1-7, 2011
42. **Farace P, et al.** Early MRI changes in glioblastoma in the period between surgery. *Journal of Neurooncology*. 111:177–185, 2013
43. **FaraceP, et al.** Baseline Preadjuvant Magnetic Resonance Imaging for Response Assessment and for Planning Radiotherapy in Glioblastoma. *Journal of clinical Oncology*. 29;6,148, 2011
44. **Pirzkall A, et al.** Tumor regrowth between surgery and initiation of adjuvant therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. (6): 842-52, 2009
45. **Smith J, et al.** Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *Journal of Neurosurgery*. 103:428–438, 2005

46. **Han K, et al.** Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro-oncology*. 5; 696–706, 2014
47. **Adamson C, et al.** Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert opinion on investigational drugs*. 18;8; 1061–1083, 2009
48. **Kanu O, et al.** Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert opinion on therapeutic targets*. 13; 6; 701–718, 2009
49. **Ashby L, et al.** Management of malignant glioma: steady progress with multimodal approaches. *Neurosurgery Focus*. 15;20(4), 2006
50. **Krex D, et al.** Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*.130:2596-606, 2007
51. **Reiser, et al.** *Duale Reihe Radiologie*. 3. Auflage, 2011
52. **Krause BJ, et al.** FDG-PET/CT in oncology, German guideline. *Nuklearmedizin*. 46: 291–301, 2007
53. **Stark A, et al.** Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical Neurology Neurosurgery*. 114(7):840-5, 2012
54. **Brandes A, et al.** Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma. *Cancer*.115; 15; 3512–3518, 2009
55. **Lövey J, et al.** Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Magy Onkol*. 57(4):232-9, 2013
56. **Showalter, T et al.** Multifocal glioblastoma multiforme: prognostic factors and patterns of progression. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 69; 3; 820-824, 2007
57. **Meis JM, et al.** Mixed Glioblastoma Multiforme and Sarcoma: A Clinicopathologic Study of 26 Radiation Therapy. *Cancer*. 67(9):2342-9., 1991

58. **Shaw E.G, et al.** Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*. 57(2), 135–136, 2003

7. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: WHO-Klassifikation, modifiziert nach Louis et al. 2007 | 4 |
| Abbildung 2: axiale MRT- Aufnahme eines Glioblastoms, T1 ohne/- und mit Kontrastmittel, Quelle: eigene Bilder, Pat ID:55117805, Medbo Nexus | 8 |
| Abbildung 3: axiale bzw. coronare MRT- Aufnahmen eines Glioblastoms der Sequenzen T2 und FLAIR, Quelle: eigene Bilder, Pat ID55117805, Medbo Nexus | 8 |
| Abbildung 4: Charakterisierung der Patienten mit einem primären Glioblastom hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung, Alter bei der Diagnosestellung, Tumorart, Karnofsky Performance Status (KPS), Survivalstatus, Behandlungsmethode, Art der erfolgten Operation und MGMT-Methylierungsstatus | 21 |
| Abbildung 5: Charakterisierung der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom hinsichtlich Geschlecht, Jahresdatum bei Erstdiagnosestellung, sowie bei Beginn der Rezidivbehandlung, Alter bei der Diagnose, Tumorart, Karnofsky Performance Status (KPS), Survivalstatus, Studienzugehörigkeit und der Art der erfolgten Rezidiv Operation | 23 |
| Abbildung 6: Histogramm: Durchschnittliche Anzahl an Tagen zwischen Operation und Therapiebeginn bei den Patienten mit einem primären Glioblastom, Minimum bei 24 Tagen, Maximum bei 40 Tagen, Mittelwert 30,2 Tage | 32 |
| Abbildung 7: Vorkommen einer wahrscheinlichen/möglichen/unwahrscheinlichen/keiner Frühprogression im Baseline MRT bei den Patienten mit einem primären Glioblastom. Zuordnung der Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche Frühprogression zu den RANO Kriterien „Neue Läsion“, „Knotige KM Aufnahme am Resektionsrand“, „Zunehmende KM Anreicherung“ und „Übergang in eine messbare Läsion“ | 34 |
| Abbildung 8: Durchschnittliche Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der Patienten mit einem primären Glioblastom, Mittelwert: 281 Tage, Minima/Maxima bei 26 bzw. 703 Tagen | 36 |
| Abbildung 9: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit (zensiert zum 15.09.2014) der Patienten mit einem primären Glioblastom, Mittelwert: 610 Tage, Minima/Maxima bei 190 bzw. 1314 Tagen | 36 |
| Abbildung 10: Frühprogression, aufgetragen in den vier Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche/unwahrscheinliche/keine Frühprogression und Wartezeit, aufgetragen in den 4 Quartilen 24-26 Tage, 27-30 Tage, 31-32 Tage und 33-40 Tage. Vermehrtes Vorkommen keiner Frühprogression bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit, gehäuftes Vorkommen einer wahrscheinlichen Frühprogression bei den Patienten mit der längeren Wartezeit | 37 |
| Abbildung 11: Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,188$, t-Test) zu längerer Wartezeit bei Patienten mit sicheren Zeichen einer frühen Progression. Bei den Patienten ohne sichere Hinweise auf eine Frühprogression betrug die Wartezeit im Mittel 28 Tage, wohingegen die Patienten mit sicheren Hinweisen auf eine frühe Progression 31 Tage warten mussten | 39 |
| Abbildung 12: Streudiagramm ohne ersichtliche Tendenz und ohne statistische Signifikanz ($p=0,835$) zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und dem Progressionsfreien Überleben | 41 |
| Abbildung 13: Streudiagramm ohne ersichtliche Tendenz und ohne statistische Signifikanz ($p=0,865$) zwischen der Wartezeit bis zum Therapiebeginn und dem Gesamtüberleben | 42 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreie Überlebenszeit bei den Patienten mit 24-30 Tagen Wartezeit (blaue Linie) bzw. mit 31-40 Tage Wartezeit (grüne Linie): Nicht signifikante Tendenz ($p=0,672$ t-Test) zu einer längeren PFS bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit | 43 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bei den Patienten mit 24-30 Tagen Wartezeit (blaue Linie) bzw. mit 31-40 Tagen Wartezeit (grüne Linie): Nicht signifikante Tendenz ($p=0,422$ t-Test) zu einer längeren OOS bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit | 43 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier: Durchschnittliche Progressionsfreie Überlebenszeiten bei den Patienten mit wahrscheinlicher (195 Tage, blau) und keiner Frühprogression (403 Tage, grün). Die Patienten ohne Frühprogression hatten im Schnitt 208 Tage später den ersten Progress im Vergleich zu den Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression | 45 |
| Abbildung 17: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeiten bei den Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression (blau) bzw. ohne Frühprogression (grün), signifikante Tendenz ($p=0,005$ logrank) hin zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten ohne Frühprogression | 47 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 18: Histogramm: Durchschnittliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn bei den Patienten mit einem Glioblastom Rezidiv, Mittelwert 33,6 Tagen, Minima/Maxima bei 15 bzw. 56 Tagen | 48 |
| Abbildung 19: Vorkommen einer wahrscheinlichen/möglichen/unwahrscheinlichen/keiner Frühprogression im Baseline MRT bei den Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom. Zuordnung der Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche Frühprogression zu den RANO Kriterien „Neue Läsion“, „Knotige KM Aufnahme am Resektionsrand“, „Zunehmende KM Anreicherung“ und „Übergang in eine messbare Läsion“..... | 51 |
| Abbildung 20: Durchschnittliche Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom, Mittelwert: 102 Tage, Minima/Maxima bei 70 bzw. 413 Tagen, keine Normalverteilung | 52 |
| Abbildung 21: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit (zensiert zum 25.10.2014) der Patienten mit einem rezidivierten Glioblastom, Mittelwert: 929 Tage, Minima/Maxima bei 407 bzw. 1389 Tagen. | 52 |
| Abbildung 22: Frühprogression, aufgetragen in den vier Klassifikationen wahrscheinliche/mögliche/ unwahrscheinliche/keine Frühprogression und Wartezeit, aufgetragen in den 4 Quartilen 15-23 Tage, 24-33 Tage, 34-42 Tage und 43-56 Tage, gehäuftes Vorkommen keiner Frühprogression bei den Patienten mit der kürzeren Wartezeit..... | 53 |
| Abbildung 23: Trend ohne statistische Signifikanz ($p=0,708$, t-Test) zu längerer Wartezeit bei Patienten mit sicheren Zeichen einer frühen Progression. Bei den Patienten ohne sichere Hinweise auf eine Frühprogression betrug die Wartezeit im Mittel 29,6 Tage, wohingegen die Patienten mit sicheren Hinweisen auf eine frühe Progression 33 Tage warten mussten. | 54 |
| Abbildung 24: Streudiagramm: Signifikante Korrelation zwischen dem Zeitraum zwischen OP und Therapie und der progressionsfreien Überlebenszeit ($p=0,033$)..... | 56 |
| Abbildung 25: Streudiagramm: nicht-signifikante Korrelation zwischen dem Zeitraum zwischen OP und Therapie und dem Gesamtüberleben ($p=0,397$) | 56 |
| Abbildung 26: Durchschnittliche Progressionsfreie Überlebenszeiten bei den Patienten mit Wartezeiten von 15-33 Tagen (blaue Linie) bzw. Wartezeiten von 34-56 Tagen (grüne Linie), nicht-signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit bei den Patienten aus der Gruppe mit der längeren Wartezeit ($p=0,179$ logrank) | 57 |
| Abbildung 27: Durchschnittliche Gesamtüberlebenszeiten bei den Patienten mit Wartezeiten von 15-33 Tagen (blaue Linie) bzw. Wartezeiten von 34-56 Tagen (grüne Linie), nicht-signifikant längere Überlebenszeit bei den Patienten aus der Gruppe mit der längeren Wartezeit ($p= 0,053$ log rank) | 58 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: Nicht signifikanter ($p=0,501$ logrank) Unterschied der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten mit wahrscheinlicher Frühprogression (blaue Linie) und ohne Frühprogression (grüne Linie) | 60 |
| Abbildung 29: Darstellung der Ergebnisse der Studien von Blumenthal, Do, Irwin, Lai und Glinski und meiner Auswertung..... | 65 |

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

CCNU = *Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea*

CT = Computertomographie

d= Tage

EGFR = *Epidermal Growth Factor Receptor*

FLAIR = *fluid attenuated inversion recovery*

GBM = Glioblastom

GFAP= *Glial fibrillary acidic protein*

Gy = *Gray*

HR = *Hazard ratio*

IDH = *isocitrate dehydrogenase*

KM = Kontrastmittel

KPS = *Karnofsky performance status*

m = *männlich*

MGMT = *O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase*

MRT = Magnetresonanztomographie

N = *number*

OS = *Overall survival*

p = *Wahrscheinlichkeit*

PD = *progressive disease*

PET = *Positronen-Emissions-Tomographie*

PFS = *progression-free survival*

PTEN = *Phosphatase and Tensin homolog*

RANO = *Radiology Assessment in Neuro-Oncology*

Rgb = Regensburg

RT = *Radiotherapie*

SPECT = *single photon emission computed tomography*

TZM = *Temozolomid*

w = *weiblich*

WHO= *World Health Organisation*

ZNS= *zentrales Nervensystem*

9. Danksagung

Besonders Danken möchte ich zuallererst Herrn Prof. Dr. Peter Hau für die freundliche Überlassung des Themas, die herausragende Betreuung, die besser wirklich nicht hätte sein können und für die jedes Mal rekordverdächtig schnellen und sehr gründlichen Korrekturen dieser Arbeit!

Einen ganz besonderen Dank auch an meinen Betreuer Herrn Dr. Martin Uhl, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und sich stets sehr viel Zeit, sogar am Wochenende, für mich genommen hat! Außerdem herzlichen Dank an Frau PD Dr. Christina Wendl aus der Neuroradiologie für ihre Hilfe bei der Auswertung der MRT-Bilder!

Ein herzlicher Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir mein Studium und meinen beruflichen Werdegang erst ermöglicht haben und mich jederzeit unterstützt haben. Darüber hinaus danke ich meinem Mann Christoph für seine Unterstützung das ganze Studium hindurch.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater und andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dorothea Söldner