

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Behandlungsmuster und Outcome bei neudiagnostiziertem Glioblastom
- Einfluss spezialisierter neuroonkologischer Behandlung -

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Melanie Claudia Perras

2019

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE
PROF. DR. ALEXANDER BRAWANSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Behandlungsmuster und Outcome bei neudiagnostiziertem Glioblastom
- Einfluss spezialisierter neuroonkologischer Behandlung -

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Melanie Claudia Perras

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2019

Inhaltsverzeichnis	
1. Abstrakt	5
2. Einleitung	8
2.1. Allgemeine Informationen zu Epidemiologie, Ätiologie und Überleben.....	8
2.2. Die Diagnose des Glioblastoms – Kriterien der Klinik und Bildgebung.....	10
2.3. Biologie und Pathologie der Glioblastome.....	12
2.3.1. Das Glioblastom unter mikroskopischen und molekulargenetischen Gesichtspunkten.....	12
2.3.2. Molekulare Marker in der klinischen Praxis.....	15
2.4. Multimodales Therapiekonzept bei Glioblastomen.....	17
2.4.1. Operation.....	17
2.4.2. Radiochemotherapie.....	21
2.4.3. Alternativen zum Stupp-Schema.....	22
2.5. Radiologische Bewertung von Rezidiv und Therapieansprechen.....	24
2.6. Therapeutische Strategien bei progredientem Glioblastom.....	26
2.7. End-of-life Phase bei Glioblastom-Patienten – Todesursachen.....	29
2.8. Glioblastom-Management im Universitätsklinikum Regensburg	31
3. Material und Methoden	32
3.1. Methodik und Datensammlung.....	32
3.2. Statistische Analyse der Daten.....	35
4. Ergebnisse	37
4.1. Allgemeine demographische Daten.....	37
4.2. Karnofsky Performance Score und MCR-NPS Score der Patienten präoperativ.....	37
4.3. Funktionelle Verbesserung postoperativ.....	37
4.4. Daten zu progressfreiem Intervall und Gesamtüberleben.....	38
4.5. Resektionsausmaß.....	40
4.6. Einfluss des Resektionsausmaßes auf funktionelle Beeinträchtigungen.....	41
4.7. Stratifizierung der Daten anhand des Beginns der Behandlung vor/ nach der Gründung des Zentrums für Hirntumore.....	43
5. Diskussion	48
6. Schlussfolgerung	58
7. Anhang	60
7.1. Tabellenverzeichnis.....	60

7.2. Abbildungsverzeichnis.....	60
7.3. Literaturverzeichnis.....	61
8. Danksagung.....	78
9. Lebenslauf.....	79

1 Abstrakt

Einleitung: Glioblastome sind mit einem Anteil von 25% die häufigste hirneigene, intrakranielle Neoplasie des Erwachsenen. Die Prognose ist vergleichsweise schlecht: viele der durchschnittlich 65-70 Jahre alten Patienten versterben innerhalb eines Jahres. Das Gesamtüberleben zeigt sich dabei von verschiedenen prognostischen Faktoren abhängig, die wichtigsten sind hierbei das Alter, der Karnofsky Performance Status, neurologische Ausfälle, eine MGMT-Promotormethylierung sowie das Resektionsausmaß. Aufgrund ihres äußerst breiten Symptomspektrums, des invasiven, infiltrativen und diffusen Wachstumsmusters sowie der Vielzahl an transkriptionalen Subtypen – sogar in ein und demselben Tumor – stellen sie an hohe Anforderungen an die Behandler. Den therapeutischen Standard stellt hierbei seit 2005 die operative Resektion mit nachfolgender Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid nach dem Stupp-Schema dar.

Material und Methoden: Es erfolgte die retrospektive Analyse von 391 prospektiv eingeschlossenen Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2013 am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) die histologisch bestätigte Erstdiagnose eines Glioblastoma multiforme WHO Grad IV erhalten haben. Neben der Erhebung demografischer Daten erfolgte eine Morbiditäts- und Mortalitätsanalyse, um die Behandlungsgüte am UKR widerzuspiegeln. Beurteilungsmaßstäbe für das funktionelle Patientenoutcome bildeten der Karnofsky-Performance-Score (KPS), der neurological severity score (MCR – NPS scale) sowie die Besserungsraten von fokalen neurologischen Defiziten und Krampfanfällen insbesondere in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Für die Analyse des onkologischen Outcomes wurde die Komplikationsrate, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) ermittelt. Zudem fand eine Prüfung verschiedener klinischer, molekular-biologischer und epidemiologischer Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung statt. Um einen Vergleich der Outcome-Daten in Abhängigkeit von der Gründung des Zentrums für Hirntumore am Universitätsklinikum Regensburg zu ermöglichen, wurden schließlich zwei Kohorten

gebildet - abhängig vom Beginn der Behandlung vor (Januar 2005 bis Juli 2009) bzw. nach der Zentrumsgründung (August 2009 bis Dezember 2013).

Ergebnisse: Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 62.2 Jahren, dabei waren 33.5% der Patienten ≥ 70 Jahre.) Leitsymptome waren neurologische Ausfälle (39.4%), Kopfschmerzen (33.8%) und Krampfanfälle (28.6%). 80.8% der Patienten wiesen dabei einen KPS von $\geq 70\%$ auf. Die postoperative Morbidität betrug 13.0%, die Mortalität lag bei 0.51% - ohne signifikanten Unterschied zwischen den Resektionsgraden ($p = 0.321$). Ein neues, dauerhaftes neurologisches Defizit wurde in 2.1% der Fälle beobachtet. Sowohl der KPS, der MCR-NPS als auch neurologische Ausfallserscheinungen konnten durch die Operation signifikant verbessert werden. Das mittlere PFS aller Patienten betrug 8.65 Monate, das Gesamtüberleben ab Diagnose lag bei 13.7 Monaten.

24.3% der Patienten wurden ausschließlich biopsiert, 75.7% reseziert – davon erhielten 47.1% eine komplette Resektion(CR) und 52.9% eine inkomplette Resektion(IR). Den höchsten Benefit hatten Patienten mit CR mit einem OS von 20.6 Monaten, wobei IR-Patienten immer noch einen höheren Benefit hatten als nur biopsierte (13.3 Monate vs. 5.8 Monate). Bezogen auf das Resektionsausmaß zeigte sich, dass sich der KPS durch eine operative Resektion (IR oder CR) signifikant verbesserte, während die Biopsie hier nur einen marginalen Effekt entwickelte ($p < 0.001$). Bezogen auf den MCR-NPS-Scale Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen IR und CR, jedoch ein deutlicher Vorteil der Resektion gegenüber der Biopsie ($p = 0.001$). Das Gleiche zeigte sich sowohl für die Aphasie als auch für die Hirnnervenausfälle. Die Hirndrucksymptomatik besserte sich – wie bereits vorher erwähnt –generell infolge der Massereduktion am häufigsten, jedoch zeigte sich sowohl für die IR als auch für die CR eine ähnliche Verbesserungstendenz (94.4% vs. 93.8%; $p = 0.88$). Blickt man nun auf die verbleibenden fokalen neurologischen Defizite, zeigt vor allem die Hemisymptomatik (94.4% vs. 41.2%; $p = 0.010$) eine signifikante Verbesserung bei Erreichen einer CR. Die Gesichtsfeldausfälle, welche grundsätzlich bereits eine geringere Verbesserungstendenz zeigen, erfuhren durch die Biopsie hier keinerlei Verbesserung. Allerdings hatte hier die IR einen signifikant besseren Einfluss auf das Outcome als die CR ($p < 0.01$).

In Abhängigkeit von der Zentrumsgründung zeigt sich auch hier eine Verbesserung des Outcomes nach Gründung des ZHT: das PFS konnte von 7.2 Monaten auf 10.1

Monate ($p = 0.021$) gesteigert werden, das OS von 11.5 Monaten auf 15.4 Monate ($p = 0.016$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass nicht nur die komplette Resektion, sondern auch die inkomplette Resektion in Hinblick auf das funktionelle Patientenoutcome der Biopsie überlegen ist. Zudem zeigte sich das onkologische Outcome in Abhängigkeit von der Gründung des ZHT signifikant gebessert. Wie unsere Ergebnisse somit zeigen, profitieren Patienten mit eher seltenen Erkrankungen von speziell organisierten Zentren, welche eine entsprechende Behandlungsstruktur und Expertise aufbieten können. Studien zur Behandlungsstruktur und –qualität bieten belegte Aussagen zum Wert der Resektion in der individuellen Patienten-Situation und bilden damit auch die Grundlage für eine möglichst Evidenz – basierte Beratung.

2 Einleitung

2.1 Allgemeine Informationen zu Epidemiologie, Ätiologie und Überleben

Jährlich erkranken in Europa 4.8 von 100.000 Einwohnern neu an einem malignen Gliom [1], davon ca. 80% von einem Glioblastom [2]. Glioblastome sind mit einem Anteil von 25% die häufigste hirneigene, intrakranielle Neoplasie des Erwachsenen [3]. Die Prognose ist vergleichsweise schlecht: viele der durchschnittlich 65-70 Jahre alten Patienten versterben innerhalb eines Jahres und die wenigen Langzeitüberlebenden sind meist jung, sonst körperlich gesund und konnten großzügig reseziert werden [2]. Die Inzidenz steigt entsprechend mit zunehmenden Alter – bei über 60-Jährigen liegt die Inzidenz bei 11.6 pro 100.000 Einwohner [1] – und es erkranken durchschnittlich mehr Männer bei einem Geschlechter-Verhältnis von 3:2 [2].

Die Erkrankungshäufigkeit variiert auch abhängig von Region und Rasse, was zum einen in den unterschiedlichen Diagnoseverfahren und zum anderen in der Zugänglichkeit zum Gesundheitswesen sowie dem sozioökonomischen Status begründbar ist [1, 4, 5]. Geografisch gesehen besteht daher weltweit eine eher variable Inzidenz bei malignen Hirntumoren. In Japan ist sie u.a. nur halb so hoch als in Nordeuropa. Länder mit hoher Inzidenz sind u.a. Australien, Kanada, Dänemark, Finnland, Schweden, Neuseeland und die Vereinigten Staaten, wohingegen Rizal, die Philippinen und Bombay nahezu nur ein Viertel der Inzidenz der zuvor genannten Länder haben [6, 7]. Aufgrund der internationalen Unterschiede und Zugänglichkeit von Diagnoseverfahren und Erfassung der Inzidenzen von malignen Hirntumoren ist es allerdings schwer Vergleiche anzustellen [6]. Zudem existieren gerade in Ländern mit besserem Zugang zum Gesundheitswesen und besserer medizinischer Versorgung auch höhere Inzidenzen [6, 7].

Glioblastome kommen bei Kaukasiern zweimal so häufig vor wie bei Menschen Afro-Amerikanischer Abstammung [8]. Zudem ist die Inzidenz bei Patienten nicht-hispanischer Abstammung signifikant höher als bei Hispaniern [9]. Dies scheint jedoch eher den sozioökonomischen Status als die genetische Veranlagung widerzuspiegeln [10], wo gleich Fisher et al. feststellten, dass für die beobachteten Unterschiede in Bezug auf Rasse und Ethnizität kein gutes Erklärungsmodell

existiert, lediglich genetische Unterschiede können zu den rassebezogenen Unterschieden beitragen [4].

Die mediane Überlebenszeit der Patienten beträgt durchschnittlich 12-15 Monate, mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von mehr als 30%, 5% nach drei Jahren und 3% nach fünf Jahren [3]. Das Gesamtüberleben zeigt sich dabei von verschiedenen prognostischen Faktoren abhängig, die wichtigsten sind hierbei das Alter, der Karnofsky Performance Status (KPS, vgl. Tab. 1 im Ergebnisteil, dient zur quantitativen Bewertung der Aktivität und Selbstversorgung bei onkologischen Erkrankungen), neurologische Ausfälle sowie das Resektionsausmaß. Hierbei zeigt sich vor allem das höhere Alter – bereits bei einem Alter über 50 Jahren - als insgesamt stärkster negativ prognostischer Faktor [11]. Ein KPS unter 70, eine inkomplette Resektion, die Form der adjuvanten Therapie sowie persistierende neurologische Ausfälle haben jedoch ebenfalls negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

Basierend auf diesen Faktoren aus der Recursive Partitioning Analysis stellte die RTOG vier Risiko-Gruppen auf [12, 13]:

RPA-Klasse	Prognostische Faktoren	Mittleres Überleben (in Monaten)
III	Alter < 50, KPS ≥ 90	17.1
IV	Alter < 50, KPS < 90 Oder Alter > 50, KPS ≥ 70, operative Entfernung mit guter neurologischer Funktion	11.2
V + VI	Alter ≥ 50, KPS ≥ 70, operative Entfernung mit schlechter neurologischer Funktion Oder Alter ≥ 50, KPS ≥ 70, ohne operativen Eingriff	7.5

	Oder	
	Alter ≥ 50 , KPS < 70	

Tab. 1 Beschreibung der RTOG-RPA-Klassen

Eine weitere wichtige Gruppe an prognostischen Faktoren stellen insbesondere molekulare Marker dar. Besonders hervorzuheben sind hierbei der hypermethylierte MGMT-Promotor sowie die IDH1-Mutationen bei sekundären Glioblastomen, welches sich jeweils positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt [14, 15] [16].

Meist treten Glioblastome sporadisch auf, während familiäre Neoplasie Syndrome - wie z.B. Li-Fraumeni oder die Neurofibromatose - nur für insgesamt weniger als 1% der Gliome verantwortlich sind [4]. Bei sporadischen Glioblastomen gilt die ionisierende Strahlung derzeit als einziger, eindeutig identifizierter Risikofaktor. Kinder, die an ALL erkrankt waren und bestrahlt wurden, hatten ein 22-fach erhöhtes Risiko an ZNS-Neoplasien zu erkranken [11] und auch Kinder, die bei Tinea capitis und Hauthäangiomen low-dose bestrahlt wurden, hatten ein höheres relatives Risiko [4]. Schätzungsweise wird die Inzidenz von glialen Tumoren durch ionisierende Strahlung im Mittel von 3 auf 7 Fälle pro 100000 Einwohnern erhöht [2]. Immunologische Faktoren spielen wahrscheinlich auch eine Rolle in der Gliomagenese, zumindest zeigte sich eine inverse Beziehung zur Erkrankungshäufigkeit bei Patienten mit atopischer Neigung/ Autoimmunerkrankungen [17]. Für andere Risikofaktoren wie Gebrauch von Mobilfunkgeräten, Alkohol- und Tabakkonsum, Ernährung oder andere konnte (noch) keine signifikante Risikoerhöhung nachgewiesen werden [2, 4, 11].

2.2 Die Diagnose des Glioblastoms – Kriterien der Klinik und Bildgebung

Glioblastome können abhängig von ihrer Lokalisation nahezu jede mögliche neurologische Störung verursachen. Es können sich allgemeine, durch Tumorwachstum und steigenden Hirndruck bedingte Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen und/oder Bewusstseinsstörungen ebenso wie lokale, fokal-neurologische Symptome ausbilden.

Kopfschmerzen mit einem unspezifischen Schmerzmuster kommen bei 65.8-22% der Patienten vor [18-21]. Zunehmende Schmerzen, einseitige Lokalisation und neu aufgetretene Kopfschmerzen in Patient über 50 Jahren sind einige Charakteristika, die helfen können einen Tumor-assoziierten von einem benignen Kopfschmerz zu unterscheiden [22]. Symptome eines erhöhten Hirndrucks wie Übelkeit und Erbrechen oder Schwindel treten bei primären Hirntumoren eher spät auf [18] und haben sich prognostisch als eher ungünstig erwiesen [23].

Nahezu ein Viertel (25-17%) der Patienten stellen sich nach stattgehabten fokalen oder generalisierten Krampfanfall vor [19-21, 24-26], bei 20-40% der Patienten weisen die Anfälle einen fokalen Beginn auf [22]. Fokal neurologische Defizite bestehen bei 68.5-37% der Patienten [19, 25]. Motorische Defizite (32.4-20.3%), Sprachstörungen (30.8-6%) und Sehstörungen (21.4-7.5%) stellen hierbei die häufigsten fokal neurologischen Defizite dar [20, 21, 24] – gefolgt von Gangunsicherheit (13.6%) [24], Sensibilitätsstörungen (10.2-5%) [20, 24] und Hirnnervenausfälle (4.3%) [24]. Gangstörungen und Inkontinenz werden dabei aber grundsätzlich eher in größeren Tumoren mit signifikanten Masseneffekt beobachtet [22]. Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen zeigen sich in Form von Gedächtnisstörungen (37.5-15%)[21, 24, 25], Wesensveränderungen (16%) [24] und Desorientiertheit (11.8%) [21, 24]. Diese werden gerade anfangs - v.a. bei älteren Patienten– im Sinne einer psychiatrischen Erkrankung oder Demenz fehlgedeutet. Auch Sprachstörungen werden häufig als Verwirrtheit oder Delirium interpretiert [21, 22, 24]. Chronisch progrediente Symptome wie Desorientiertheit, Gedächtnisstörungen und latente Paresen bestehen generell häufig über einen längeren Zeitraum, da sie häufig als Folgen des physiologischen Alterungsprozesses interpretiert werden. Gesichtsfeldausfälle oder Sehstörungen, Krampfanfälle und Sprachstörungen dagegen führen aufgrund des akuten Auftretens auch meist zu schnellerer Intervention. So kann es gerade bei den Patienten mit eher subtilen Symptomen zu einer Verzögerung und Beeinträchtigung der Therapie kommen [21].

In der Großzahl der Fälle wird die klinische Verdachtsdiagnose einer Raumforderung dann mittels bildgebender Verfahren bestätigt [3]. Als Goldstandard hat sich über die Jahre das MRT mit dem Kontrastmittel Gadolinium etabliert [27]. Es wird eine T1-gewichtete Aufnahme ohne Gadolinium, gefolgt von T1-Aufnahmen mit Gadolinium in drei Achsen und T2 Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR) Projektionen erstellt. Das Glioblastom stellt sich in T1-Wichtung nach Gadolinium-Gabe als iso- bis

hypointenser Knoten mit irregulärer, meist ringförmiger Kontrastmittel (KM)-Aufnahme (sog. girlandenförmige KM-Aufnahme) sowie zentralen Nekrosearealen und perifokalem Ödem dar. In der T2-Wichtung bzw. FLAIR erscheint es hyperintens.

Am häufigsten tritt das Glioblastom unifokal zu gleichen Teilen rechts (51.9-47%) oder links (49.9-40.6%) auf [21, 24, 25], aber auch multifokale Prozesse sind in 16.1-12.9% der Fälle möglich [24, 25]. Lokalisiert sind sie am häufigstem frontal (49.4-21.1%), parietal (40.2-12.2%) oder temporal (33.6-15.5%), seltener kommen sie auch occipital (10.5-4.3%) oder im Hirnstamm, den Basalganglien oder dem Thalamus (4.6-2.5%) vor [19-21, 24]. Maligne Zellen können dabei noch mehrere Zentimeter von den KM-aufnehmenden Arealen gefunden werden [3, 22].

Differentialdiagnosen der Bildgebung sind cerebrale Metastasen, der intrazerebrale Abszess, eine subakute Ischämie, Multiple Sklerose oder andere Entzündliche Prozesse [22].

Wenngleich eine gründliche Anamneseerhebung und die Beurteilung der Bildgebung durch einen erfahrenen Neuroradiologen unabdingbar im diagnostischen Management des Glioblastoms sind, so wird die endgültige Diagnose in der Regel erst durch den Neuropathologen nach der Gewinnung entsprechenden bioptischen Materials gestellt.

2.3 Biologie und Pathologie der Glioblastome

2.3.1 Das Glioblastom unter mikroskopischen und molekulargenetischen Gesichtspunkten

Glioblastome gehören zu einer Subgruppe der neuroepithelialen Tumoren, den Astrozytären Tumoren. Nach der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems von 2007 sowie der erweiterten Fassung von 2016 werden alle ZNS-Tumore anhand ihrer Malignität bewertet: Grad I beschreibt so Läsionen mit niedriger Proliferationsrate, die meist allein durch Resektion kurativ behandelbar sind, während Grad II Neoplasien generell zu infiltrierendem Wachstum bei niedriger Proliferationsrate neigen und eine erhöhte Rezidivneigung haben.. Der WHO-Grad III umschließt all jene Neoplasien mit Anzeichen für Malignität - wie Kernatypien, hohe Mitoserate, und mikrovaskuläre Proliferation , WHO-Grad IV umschreibt eine ausgeprägte pleomorphe, hyperzelluläre Neoplasie mit Zeichen der

Endothelzellproliferation sowie intratumoraler Nekrosezonen – wie das Glioblastom. Grad IV Tumore sind häufig mit einem schnellen Krankheitsverlauf und schlechter Prognose vergesellschaftet und zeigen teils eine weitläufige Infiltration des Gehirns [3, 28, 29].

Glioblastome zeigen ein äußerst invasives, infiltratives und diffuses Wachstumsmuster, beschränken sich jedoch auf das zentrale Nervensystem, so dass Metastasen nur in etwa 2% der Fälle beschrieben werden [30, 31]. Die Tumorzellen sind in der Lage weite Strecken –tendenziell über den Balken in die kontralaterale Hemisphäre – zurückzulegen, indem sie sich an Strukturen des Neuropils orientieren [3, 22, 32]. Auf mikroskopischer Ebene spielen die Pseudopalisaden die Schlüsselrolle bei diesem aggressiv-fortschreitenden Wachstumsmuster. Als Pseudopalisaden werden die dichten, säulenartig angeordneten, zellulären Formationen um die nekrotischen Tumoranteile bezeichnet, die pathognomonisch für das Glioblastome sind. Es handelt sich vermutlich um migrierende Zellen, die aufgrund einer Vaso-Okklusion der versorgenden Gefäße, von dem Gebiet perivaskulärer Tumorphoxie weg migrieren [33]. Die Vaso-Okklusion entsteht wahrscheinlich infolge epithelialer Apoptose und intravaskulärer Thrombose durch von den Tumorzellen sezernierte Proteine der Blutgerinnung wie Tissue Factor oder Plasminogen Aktivator Inhibitor-1. Nicht-migrierende Zellen sterben infolge der Hypoxie ab, was zur zentralen Nekrose führt. Die Pseudopalisaden produzieren verstärkt den hypoxieinduzierenden Faktor (HIF) -1 α , welcher die Transkription von VEGF hochreguliert und so eine überschießende proangiogenetische Antwort mit mikrovaskulärer Proliferation in Regionen peripher der zentralen Hypoxie sowie die Migration zu den neu gebildeten Gefäßen bewirkt. Auch Proteine wie die Matrix-Metalloproteinasen werden durch die neoplastischen Zellen aktiviert, welche die Zellmigration von den betroffenen Gefäßen in das umliegende Hirnparenchym weiter fördern [32-35].

Anhand der klinischen Vorgeschichte und der pathologischen Diagnose wird zwischen primären IDH-Wildtyp und sekundären IDH-mutierten Glioblastomen unterschieden [29], wobei IDH-Mutationen in nur 3,4% bei primären Glioblastomen auftreten [36]. Primäre Glioblastome, also Glioblastome, die ohne vorangehende, niedrig maligne Prekursorläsion auftreten, aber dennoch eine IDH-Mutationen aufweisen, zeigen hierbei ein genetisches Profil ähnlich der sekundären Glioblastome auf und waren durchschnittlich auch 10 Jahre jünger als primäre

Glioblastome mit IDH-Wildtyp [36]. Sekundäre Glioblastome sind mit 10% aller Glioblastome seltener, betreffen meist jüngere Patienten und entstehen aus niedriggradigeren Gliomen. Die absolute Mehrheit stellen mit 90% die primären Glioblastome dar, welche gehäuft bei Patienten über 55 Jahren vorkommen [37-39]. Man geht bei dem Entwicklungsprozess vom normalen Hirngewebe zum infiltrativ-wachsenden Glioblastom davon aus, dass multiple intrinsische und extrinsische Faktoren zu mehreren aufeinanderfolgenden genetischen Veränderungen und der starken Heterogenität des Glioblastoms führen [3, 22]. Typische genetische Veränderungen bei primären Glioblastomen stellen die LOH 10q (69%), EGFR Amplifikationen (34%) und PTEN Mutationen (24%) dar, während TP53-Mutationen und 19q-Verluste häufiger in sekundären Glioblastomen vorkommen [38-42]. Mutationen des TERT-Promotors zeigen sich in etwa 86% der primären Glioblastome und gehen mit einer vermehrten Telomerase-Aktivität sowie mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben einher [43]. Diplas et al. konnten hierbei zwei weitere Subgruppen von Patienten identifizieren, die sowohl den IDH-Wildtyp als auch den TERTp-Wildtyp aufweisen und auf anderen Wegen zu einem Erhalt der Telomere beitragen [44].

Anhand der Zuordnung zu spezifischen transkriptionalen Profilen zu bestimmten Zelllinien werden bestimmte Glioblastom-Subtypen beschrieben: klassisch, mesenchymal, proneural und neural. Die klassischen und mesenchymalen Subtypen zeigen eine signifikant reduzierte Mortalität unter Radiochemotherapie, im Gegensatz zum neuronalen und proneuralen Subtyp mit geringem bzw. keinem entsprechenden Effekt auf das Überleben [22, 45, 46]. Der proneurale Subtyp scheint von der Zugabe von Bevacizumab in der first-line-Therapie zu profitieren [47]. Der Einfluss des genetischen Profils dieses heterogenen Tumors auf das Outcome ist wahrscheinlich, dementsprechend wird der Erstellung entsprechender genetischer Datenbanken große Bedeutung beigemessen [48-51]. Nicht zu unterschätzen ist hierbei die Tatsache, dass auch innerhalb eines Tumors mehrere transkriptionale Subtypen auftreten können [52].

Anfang des Jahres 2016 erweiterte die WHO die letzte Fassung der WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems von 2007. Erstmals finden auch molekulare Marker Bedeutung. Diese Integration von Phänotyp und Genotyp hat sich eine höhere diagnostische Genauigkeit, verbessertes Patientenmanagement und bessere Abschätzung von Prognose und Behandlungsansprechen als Ziel

gesetzt. Glioblastome werden in der neuen Klassifikation nach dem Isocitratdehydrogenase (IDH)-Mutationsstatus eingeteilt. 90% der Glioblastome sind IDH-Wildtypen, was den primären Glioblastomen entspricht und somit überwiegend ältere Patienten über 55 betrifft. Glioblastome mit IDH-Mutationen kommen dabei meist in sekundären Glioblastomen bei jüngeren Patienten vor. Das Riesenzell-Glioblastom, Gliosarkom und epitheloide Glioblastom stellen IDH-Wildtyp-Varianten dar, zudem werden Glioblastome mit primitiv-neuronaler Komponente, sowie kleinzellige und granulozytäre Glioblastome morphologisch beschrieben. Eine weitere Neuerung ist die Abgrenzung der astrozytären Tumore, der Oligodendrogliome WHO Grad II und III sowie der Glioblastome von den Tumoren mit unumschriebenem Wachstum, ohne IDH-Mutationen und mit häufigen BRAF Veränderungen (pilozystisches Astrozytom, Xanthastrozytom) oder TSC 1/2 Mutationen (subependymales Riesenzell-Astrozytom) [29].

2.3.2 Molekulare Marker in der klinischen Praxis

Die drei molekularen Marker MGMT, IDH1/2 und LOH 1p/19q werden aufgrund ihrer Relevanz für Prognose, Therapie und Therapieansprechen sowie in Hinblick auf die starke Heterogenität des Glioblastoms am häufigsten in der Klinik bestimmt [53]. Den Wichtigsten der drei Marker stellt wohl die O6-Methylguanin-DNA-methyltransferase (kurz: MGMT) – genauer gesagt der Methylierungsstatus des Promotors – dar. MGMT zählt zu den DNA-Reparaturgenen und ist in der Lage Alkylgruppen, welche durch alkylierende Chemotherapeutika wie Temozolomid an der O6-Position von Guanin gebunden werden, wieder rückgängig zu machen. MGMT ist biochemisch gesehen kein echtes Enzym, da es sich selbst nicht regenerieren kann, sondern die Alkylgruppe - ohne DNA-Strangbrüche herbeizuführen - auf einen Cystein-Rest an der aktiven Seite des Proteins überträgt und sich somit selbst irreversibel inaktiviert [53, 54]. Durch MGMT werden folglich auch die Zellschäden repariert, die therapeutisch durch Verabreichung alkylierender Chemotherapeutika herbeigeführt werden. In durchschnittlich 40% der neu diagnostizierten Glioblastome ist der Promotor methyliert [55]. Dies führt in Glioblastomen zu längerem progressionsfreiem sowie medianen Gesamtüberleben und einem besseren Therapieansprechen auf Temozolomid bei älteren Patienten [14, 56-60].

IDH-Mutationen stellen ein frühes Ereignis mit prognostischer Signifikanz in der Gliomagenese dar, Sanson et al. fanden in etwa 77% der WHO Grad II und 55% der Grad III Gliome sowie in 77% der sekundären Glioblastome eine IDH1-Mutation [32, 61, 62]. In primären Glioblastomen finden sie sich hingegen nur in etwa 5% der Tumore [63, 64]. Die IDH 1-3 stehen für einen Enzymkomplex des Citratzyklus, der α -Ketoglutarat durch oxidative Abspaltung eines Kohlenstoffdioxids von Isocitrat unter Freisetzung von NADH/NADPH katalysiert. Das mutierte Protein weist nun eine Konformationsänderung auf, infolgedessen sich durch Funktionsgewinn eine Akkumulation von D-2-Hydroxyglutarat einstellt. [65] Dieses ist ein kompetitiver Inhibitor der α -Ketoglutarat-abhängigen TET2, was in einen „Glioma CpG-Island methylator phenotype“ (G-CIMP) mit erhöhter DNA-Methylierung an den CpG-Seiten resultiert [66]. Zusätzlich werden HIF-Prolyl-4-hydroxylasen aktiviert (EGLN 1, 2 und 3), welche die HIF-Konzentration erniedrigen sowie eine verstärkte Proliferation von Astrozyten in der Zellkultur bewirken [67]. Mutationen betreffen dabei deutlich häufiger die IDH1 und nur eine einzige Aminosäure – am häufigsten Codon 132 bei der IDH1 und Codon 172 bei der IDH2. [61, 63] Patienten mit IDH1-Mutationen weisen ein besseres Outcome als IDH1-Wildtypen auf, was sich im verlängerten progressionsfreien und medianen Überleben niederschlägt [50, 59, 61, 63, 68]. Als drittes wird häufig ein LOH 1p/19q via FISH oder PCR-basiert bestimmt. Diese unbalancierte Translokation stellt das molekulare Charakteristikum der oligodendroglialen Zelllinie dar und ist mit einem besseren Outcome assoziiert [29, 32, 69, 70]. Während ein LOH 1p/19q bei entsprechendem mikroskopischen Erscheinungsbild 2007 das Glioblastom mit oligodendroglialer Komponente beschrieb [28], wird sie seit 2016 komplett den Oligodendrogliomen zugeschrieben und trennt somit die anaplastischen Oligodendrogliome klar von den Glioblastomen [29].

Einen nicht standardmäßig bestimmten Marker stellt der EGF-Rezeptor (EGFR) bzw. seine Amplifikation/Mutation dar, dessen prognostischer Nutzen noch kontrovers diskutiert wird [32, 71-73]. Es handelt sich bei EGFR um eine Rezeptor-Tyrosinkinase an der Zelloberfläche, deren Aktivierung zu verstärkter Transkription, Anti-Apoptose, Migration, Angiogenese sowie zellulärer Proliferation führen [32, 74, 75]. EGFR-Amplifikationen kommen häufiger in primären Glioblastomen (40-50%) bei Patienten über 35 Jahren vor und sind oft mit EGFR-Mutationen assoziiert [38]. EGFRvIII stellt mit 30% die häufigste Mutation in Glioblastomen dar, die mit einem

Verlust der Ligandenbindungsstelle und konstitutiver Signalaktivität einhergeht [71, 76-78]. Untersuchungen lassen einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von EGFRvIII-Mutationen und schlechterem Outcome vermuten [53, 71]. EGFRvIII stellte ein potentielles tumorspezifisches, therapeutisches Ziel dar; die Effizienz einer Vakzination mit Rindopepimut wurde in der ACT IV-Studie (EUDRA-CT #: 2011–006068-32) untersucht[71], fiel jedoch negativ aus[79].

Der positive Einfluss der molekularen Marker zeigt sich kombiniert bei Langzeitüberlebenden. In einer Patientenkohorte mit Langzeitüberleben von 36 bzw. 60 Monaten waren sie deutlich häufiger vertreten als bei Patienten mit durchschnittlichem Überleben. Gleichzeitig waren die MGMT-Promotorstellen bei IDH1/2-mutierten Tumoren von Langzeitüberlebenden häufiger methyliert als in der IDH1/2-mutierten Vergleichsgruppe, während EGFR-Amplifikationen bei Langzeitüberlebenden nahezu nicht auftraten [80].

2.4 Multimodales Therapiekonzept bei Glioblastomen

2.4.1 Operation

Gemäß der EANO-Guideline stellt die operative Resektion – entweder in Form der mikrochirurgischen Resektion oder der diagnostischen Biopsie - das Schlüsselement der Therapie des Glioblastoms dar. Tumorgewebe sollte möglichst makroskopisch komplett entfernt werden, ohne dabei neue neurologischer Defizite zu induzieren oder bestehende zu verschlimmern [81]. Die Einteilung des Resektionsausmaßes (EOR) erfolgt standardisiert nach den RANO-Kriterien. Die Entfernung des kompletten KM-aufnehmenden Tumoranteils wird als „complete resection (CR) of enhancing tumor“ eingestuft, die zusätzliche Entfernung nicht-KM-aufnehmenden Tumors (z.B. T2- oder FLAIR-Anteile) als „complete resection of detectable tumor“ und die teilweise Entfernung von Tumorgewebe als „incomplete resection“ (IR) [82]. Der Stellenwert der histopathologischen Diagnosestellung und der molekularen Einteilung des Tumors bei Therapieentscheidungen rechtfertigen diese invasive Intervention. Auch bei inoperablen Tumoren sollte zumindest die stereotaktische Biopsie hierzu durchgeführt werden, auch wenn eine vollständige Typisierung aufgrund der begrenzten Menge an gewonnenen Gewebe nicht immer möglich ist [83]. Zudem kann durch die operative Intervention eine Massenreduktion mit Dekompression und Linderung von Hirndruck-/Symptomatik sowie eine

Reduktion der Tumorzelllast erreicht werden [84, 85]. Es existiert nur eine randomisierte Studie aus Finnland die den Einfluss einer Operation gegenüber der Biopsie bei insgesamt 30 Patienten über 65 Jahren untersucht. Es wurde ein mittleres Überleben von 171 Tagen in der Operations-Kohorte und 85 Tagen in der Biopsie-Kohorte beobachtet ($p=0.035$). [86] Neben der Frage nach der ethischen Vertretbarkeit eines solchen Studienaufbaus, wurde die Studie aufgrund der geringen Patientenzahl und dem großen Ungleichgewicht in den Performance Scores zwischen beiden Gruppen kritisiert [81]. Ähnlich verhält es sich mit dem Wert einer IR gegenüber einer CR. Pichlmeier et al. stellten in der *post hoc* Auswertung der prospektiven 5-ALA-Studie [87] einen Unterschied im Overall Survival zwischen Komplet- und Teilresektionen fest (16.9 Monate vs. 11.8 Monate) – allerdings war die Gruppe mit CR signifikant jünger als die der IR. Um diesen Selektionbias so gut wie möglich zu minimieren, wurde in zwei weiteren retrospektiven Studien an dieser Patientenkohorte zum einen eine Stratifizierung der Patienten in zwei Altersgruppen und zum anderen eine Stratifizierung nach RPA survival classes– vgl. [12] – vorgenommen, wobei jeweils ein signifikanter Überlebensvorteil abhängig vom Resektionsstatus in den einzelnen Subgruppen bestehen blieb [87, 88]. Hiermit konnte jedoch nur ein Evidenzlevel 2b für den größeren Einfluss einer CR auf das Überleben erreicht werden, ein Evidenzlevel 1 wäre zwar aus wissenschaftlicher Sicht notwendig um die Effizienz des Resektionsausmaßes ausreichend zu belegen – dies ist jedoch nur durch eine prospektiv randomisierte Studie, die zu einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichem Resektionsstatus und balanzierter Verteilung prognostischer Faktoren führt, möglich. Deren Durchführung ist wie bei Vuorinen et al. in Hinblick auf die ethische Vertretbarkeit sehr kritisch zu sehen und so herrscht nach wie vor Uneinigkeit darüber inwiefern sich IR und CR auf das Outcome auswirken. Einige Studien haben eine graduelle Zunahme des EOR-Einflusses ab einem Schwellenwert von 78% [89] bzw. 70% und einem residuellem Volumen von 5 cm³ [90] auf das Überleben nachgewiesen [89-92], andere sehen nur für die CR/GTR einen Zusammenhang einen Überlebensvorteil, im Gegensatz dazu wurde bei der IR kein Benefit beim Gesamtüberleben festgestellt [93-96]. Eine weitere Beobachtung lieferten Li et al. 2016 [96] in einer Meta – Analyse von 3 prospektiven und 3 retrospektiven Studien, die 1618 Patienten umfassten, hier hatten komplettresezierte Patienten - bei geringerer Komplikationsrate gegenüber Teilresezierten (21% vs. 27%) - mit einer zusätzlichen Resektion von mehr als 53.21

% der FLAIR-Abnormalität mit 20.7 Monaten in der Gesamtkohorte das längste Overall Survival. Auch Patienten mit IR hatten hier symptomatische und Überlebensvorteile, falls eine CR nicht erreicht werden kann [96]. Bei allen Ambitionen die Tumormasse und Zelllast zu reduzieren sollte man nicht aus den Augen verlieren, dass es sich beim GBM aufgrund des infiltrativen Wachstums niemals um eine kurative Operation handeln kann und postoperative Komplikationen die Lebensqualität und auch das Überleben des Patienten wesentlich herabsetzen können. Vor dem Hintergrund allgemeiner postoperativer Komplikationen wie z.B. Nachblutungen Wundheilungsstörungen oder Lungenembolien sowie spezieller Komplikationen bei Schädigung eloquenter Hirnareale sollte stets eine Risiko-Nutzen-Abwägung mit dem Patienten getroffen werden. Postoperativ neu erworbene motorische oder Sprachdefizite sind einer retrospektiven Studie nach mit einer Reduktion des medianen Gesamtüberlebens verknüpft, selbst wenn sich das erworbene Defizit postoperativ bessert [20]. Operativ erworbene neurologische Defizite, perioperative Komplikationen und Patientenalter stellen also Prädiktoren für ein schlechteres funktionelles Outcome dar. Immerhin beeinträchtigen derartige Faktoren sowohl den Therapiebeginn als auch das Therapieausmaß [97].

Um postoperative Komplikationen so gering wie möglich zu halten und das Resektionsausmaß zu steigern, werden deshalb eine Vielzahl an Hilfsmitteln und Techniken eingesetzt [98]. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring (IOM) stellt die älteste etablierte Methode dar, um Kortex Areale und subkortikale Pfade der Motorik, Sensorik und Sprache anhand von motorisch und sensorisch evozierten Potentialen zu identifizieren [98]. Es existiert nur eine prospektiv-kontrollierte Studie von Kombos et al. (2009) [99] in Bezug auf IOM, die zwei sehr inhomogene Patientengruppen betrachtete: Patienten mit Tumor in einem nicht-eloquenten Areal und Operation ohne IOM und die andere Gruppe mit Bezug zum Motorkortex und Operation unter IOM. Man konnte allerdings nur zeigen, dass die Tumorresektion durch IOM nicht negativ beeinflusst wird. Hieraus leiten Kombos et al. ab, dass auch Tumore in eloquenten Arealen nicht weniger aggressiv operiert werden sollten, sondern unter IOM.

Eine personell aufwendigere Methode stellt die Durchführung einer Wach-Operation dar. Patienten werden dabei entweder nach dem asleep-awake-asleep Protokoll während der Kraniotomie sediert und nur zur neuropsychologischen Testung aufgeweckt [100] oder nach dem awake-awake-awake-Protokoll wie am Uniklinikum

Regensburg unter ständiger Begleitung komplett wach durch die Operation begleitet [101]. Patienten zeigten ein signifikant besseres Outcome und Resektionsausmaß im Vergleich zu Patienten in Allgemeinanästhesie [102] sowie weniger postoperative Defizite [103].

Seit den 1990er Jahren werden auch Neuronavigationssysteme, basierend auf präoperativen MRT Bildgebung des Patienten, in der Praxis angewandt [98]. Leider stellt die Basis bereits auch den größten Nachteil dieser Methode dar, da infolge der Tumorresektion ein Shift der übrigen Hirnanteile stattfindet und so die räumliche Präzision der Systeme erheblich beeinträchtigt werden kann. Zudem ist der Nutzen der räumlichen Information dieser Geräte auch sehr abhängig vom jeweiligen Operateur. Bislang konnte kein signifikanter Effekt auf EOR, Überleben, klinischer Performance oder Komplikationsraten nachgewiesen werden [104].

Eine Möglichkeit die Genauigkeit dieser Systeme zu erhöhen, wird in der Anwendung intraoperativer bildgebender Verfahren gesehen. Bereits 2000 zeigten Nimsky et al., dass die Anwendung intraoperativer Magnetresonanztomographie (iMRT) zur Aktualisierung der Neuronavigation in Bezug auf den Shift in einer verlässlichen Navigation mit hoher Genauigkeit resultiert [105]. Diese iMRT beeinflusst den EOR in vergleichsweise hohem Maß [95, 106, 107]: in einer prospektiv - randomisierten Untersuchung konnte der Anteil an Komplettresektionen von 68% im Kontrollarm auf 96% in der iMRT-Gruppe gesteigert werden [106]. Die größte Hürde für die standardmäßige Anwendung intraoperativer MRTs ist jedoch in den hohen Kosten der low field iMRT-Technik zu sehen, welche eine weitläufige Installation in Krankenhäusern nicht möglich macht [108].

Auch andere Technologien wie Positronen-Emission-Tomografie (PET), funktionelle MRTs sowie Magnetenzephalografien (MEG) können den sensomotorischen Kortex detektieren [98]. DTI und Traktographie liefern wichtige Informationen über den regulären Verlauf, die Verschiebung und/oder Unterbrechung von Faserbahnen [109]. Durch die Integration der Traktographie in eine funktionelle Neuronavigation scheint sich das Resektionsausmaß maximieren zu lassen und das bei besserem Overall Survival und funktioneller Performance infolge der Schonung motorischer Bahnen [110]. Durch fluoreszierende Stoffe wie 5-ALA [111-113] oder Natriumfluoreszein [114] ist es mittlerweile möglich geworden, die Tumormasse unter Fluoreszenz – Licht zu visualisieren. Durch die Anwendung von 5-ALA konnte so die Anzahl an Komplettresektionen von 36% auf bis zu 65% gesteigert und das PFS-6

nahezu verdoppelt werden [112]. Bei dieser Vielzahl an operativen Techniken setzen die meisten Kliniken derzeit auf einen multimodalen Ansatz und kombinieren mehrere Technologien, was theoretisch die optimalen Ergebnisse in Hinblick auf die Radikalität der Operation und die simultane Erhaltung neurologischer Funktionalität liefern sollte [115-117].

2.4.2 Radiochemotherapie

Nach Operation und histologisch-molekularer Diagnosesicherung, schließt sich für neu diagnostizierte Glioblastom-Patienten unter 70 Jahren und mit gutem funktionellen Performance-Score (KPS \geq 70) seit 2005 eine adjuvante Radiochemotherapie nach dem sogenannten Stupp-Protokoll an. [118] Die Bestrahlung ist die am längsten etablierte adjuvante Behandlung mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens gegenüber der Best Supportive Care [119, 120]. Spätestens 6 Wochen postoperativ erfolgt die Applikation einer Gesamtdosis von 54-60 Gy in Fraktionen von 1.8-2 Gy pro Tag über einen Zeitraum von 6 Wochen auf die KM-anreichernde Region des Tumors in der T1-Wichtung inklusive einem Sicherheitsrand von 2-3 cm um die Läsion in der T2- oder FLAIR-Wichtung [81, 118, 121]. Weder hyper- oder hypofraktionierte Regimes noch Brachytherapie, Radiochirurgie oder stereotaktische Bestrahlung sind derzeit in Bezug auf das Outcome der Standardfraktionierung überlegen [121]. Die Anwendung hypofraktionierter Regimes von 30-50 Gy Gesamtdosis haben sich bei Patienten mit schlechter Prognose bedingt durch Alter, Performance Status oder beidem als effektiver gegenüber der best supportive care bewiesen [122-125]. Konkomitant zur Bestrahlung erhalten die Patienten Temozolomid oral in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an sieben Tagen die Woche und im Anschluss sechs weitere adjuvante Zyklen in einer Dosierung von 150-200 mg/m² Körperoberfläche an fünf von 28 Tagen. Die mittlere Überlebenszeit konnte durch Einführung dieses Therapieschemas von 12.1 Monaten bei einer Monotherapie mit Bestrahlung auf 14.6 Monaten verlängert werden, zudem wurde die 2-Jahres-Überlebensrate von 10.4% auf 26.5% gesteigert. Dieser Überlebensvorteil ließ sich auf fast alle Subgruppen übertragen, Patienten mit MGMT-Promotor-Methylierung profitierten jedoch am meisten von einer Behandlung mit Temozolomid [14, 118]. Bei der Behandlung von Patienten über 65-70 Jahren erwies sich abhängig vom MGMT-

Promotor-Methylierungsstatus eine Therapie mit entweder Temozolomid oder Bestrahlung in zwei unabhängigen, randomisierten Studien als beste Therapieoption in Hinblick auf das Patientenoutcome. Dementsprechend wurden Patienten mit methyliertem Promotor einer Monotherapie mit Temozolomid bzw. einer konkomitanten Temozolomid-Gabe und solche mit unmethyliertem Promotor einer alleinigen Radiatio zugeführt [124, 125]. Nach einer Studie von Perry et al. aus dem Jahr 2017, konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit methyliertem wie auch mit unmethyliertem MGMT-Promotor bei einer Bestrahlung über 40 Gy in 15 Sitzungen von einer konkomitanten Gabe von Temozolomid profitierten [126]. Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor und konkomitanter Radiochemotherapie wiesen dabei ein Gesamtüberleben von 13.5 Monaten gegenüber 7.7 Monaten auf, Patienten ohne Methylierung ein Gesamtüberleben von 10 Monaten gegenüber 7.9 Monaten. Eine weitere Besonderheit stellen multifokale, mittellinienüberschreitende Glioblastome dar, Patienten sollten in diesem Fall bei besonders großen, multifokalen Läsionen verbunden mit einem KPS unter 50 im Sinne einer best supportive care behandelt werden [48].

2.4.3 Alternativen zum Stupp-Schema

Bis 2015 hat keine andere Therapie die Erfolge des Stupp-Schemas in der First-line-Therapie von Glioblastomen übertreffen können. Die Anwendung alternativer Temozolomid-Schemata hat sich bis heute nicht ausreichend belegen lassen. Sowohl eine höhere Dosis als auch die Verlängerung der adjuvanten Temozolomid-Gabe über 6 Zyklen hinaus ¹ haben keinen größeren Benefit für die Patienten gezeigt und sind als First-line-Therapie nicht empfohlen. [48]

Andere alkylierende Chemotherapeutika, die bei Neudiagnosen bereits eingesetzt wurden - wie die Nitrosoharnstoffe Lomustin (CCNU) und Carmustin (BCNU) - zeigten in einer Meta-Analyse in Kombination mit Bestrahlung zwar eine Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensrate von 9 auf 13%; verglichen mit dem oben bereits genannten Effekt von Temozolomid eine eher marginale Verbesserung. Unterschiede zwischen einzelnen Nitrosoharnstoff-Komponenten oder Monotherapien und Kombinationstherapien mit Nitrosoharnstoffen konnten dabei

¹ außer bei Patienten mit stabilem oder inkomplett regredientem, residuellem KM-aufnehmendem Tumor nach der Vervollständigung von 6 Zyklen

nicht beobachtet werden [127]. Auch die Anwendung von Procarbazin, Lomustin und Vincristin als first-line-Therapie in Kombination mit Bestrahlung konnte sich aufgrund mangelndem Überlebensvorteils nicht durchsetzen [128]. Die Implantation von BCNU Wafern in die Resektionshöhle in Kombination mit Bestrahlung führte in einer randomisierten Studie von Westphal et al. zwar zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 11.4 Monaten auf 13.5 Monate – allerdings zeigte ein Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist [129, 130].

Auch Bevacizumab - ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF – konnte sich als First-Line-Medikament nicht durchsetzen. Eine Gabe im zweiwöchigen Intervall zusätzlich zu Temozolomid am Ende der kombinierten Radiochemotherapie konnte zwar das progressfreie Intervall um 3-4 Monate verlängern, das Gesamtüberleben jedoch nicht [131, 132]. Allerdings scheint es die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Performance Score trotz häufigerer Nebenwirkungen länger stabil zu bleiben und selbst hohe Dosen an Kortikoiden können reduziert werden [133]. Zudem scheint - wie bereits erwähnt - der proneurale Subtyp auch einen Überlebensvorteil mit Bevacizumab als first-line-Medikament zu gewinnen (medianes Gesamtüberleben von 17.1 vs. 12.8 Monate) [47]. 2015 wurden dann nach vielen erfolgversprechenden, doch letzten Endes enttäuschenden Phase III Studien die Ergebnisse der EF-14 Studie bekannt. Sie untersucht die Anwendung von Tumor Treating Fields bei neudiagnostizierten Glioblastomen, einer neuen Therapiemodalität aus niedrig-intensiven elektrischen Wechselfeldern (2.25 V/cm) von intermediärer Frequenz (200kHz), welche über vier individuell an der Kopfhaut angebrachte Haftpflaster mit Keramik-Gelpads (sog. Transducer Arrays) auf den Tumor übertragen werden [15, 134]. Hierdurch wird die Mitose gestört, da die Felder eine fehlerhafte Anordnung von Mikrotubuli-Untereinheiten der Mitosespindel während des Übergangs der Metaphase in die Anaphase verursachen und außerdem eine dielektrophoretische Dislokation intrazellulärer Makromoleküle und Organellen in der Telophase bewirken. Die Wirkung entfaltet sich dabei nur auf Zellen in der Zellteilung, auf ruhende Zellen konnte bislang kein Effekt festgestellt werden [135-138]. TTFs stellte sich bereits in Studien mit rekurrenten Glioblastomen als ähnlich effizient dar wie gängige Chemotherapeutika bei milden bis moderaten lokalen Nebenwirkungen wie Kontaktdermatitis und verbesserter Quality of Life v.a. in den Punkten Kognition und emotionale Stabilität [135]. Die EF-

14-Studie vergleicht nun Patienten, welche nach der kombinierten Radiochemotherapie nach Stupp, entweder eine alleinige Erhaltungstherapie mit Temozolomid oder eine Kombination von Temozolomid mit TTFIELDS erhielten. Die TTFIELDS wurden dabei kontinuierlich für mehr als 18 Stunden am Tag verabreicht und Temozolomid 150-200 mg/ m² Körperoberfläche an fünf von 28 Tagen verabreicht. In der Zwischenanalyse konnten sowohl eine deutliche Verbesserung des medianen progressionsfreien Intervalls (7.1 Monate vs. 4 Monate, p = 0.001, HR 0.62) als auch des Gesamtüberlebens (20.5 Monate vs. 15.6 Monate, p = 0.004, HR 0.64) gesehen werden [15]. In Anbetracht der Möglichkeiten geht der Trend immer mehr in Richtung individuelle Therapieplanung, die in einer Vielzahl von Einrichtungen in Tumorkonferenzen mit den unterschiedlichen beteiligten Fachrichtungen ausführlich für den jeweiligen Patienten diskutiert werden. Zur Kontrolle des Therapieansprechens wird nach Initiierung der passenden Erhaltungstherapie in regelmäßigen Abständen – standardmäßig alle 3 Monate – MRT-Kontrollen durchgeführt [81].

2.5 Radiologische Bewertung von Rezidiv und Therapieansprechen

Die meisten Glioblastom-Patienten weisen auch nach erfolgreicher Therapie häufig bereits innerhalb von 32-36 Wochen ein erstes Tumorrezidiv auf. Der Begriff des Rezidivs wird dabei häufig synonym mit Progress gebraucht, dies beschreibt bei Glioblastomen eine Veränderung von einem Intervall der Tumorabwesenheit oder den Verlust vorhergehender Tumorkontrolle. Durch die infiltrative Natur des Glioblastoms verbleiben postoperativ auf mikroskopischer Ebene fast immer Restzellen, wodurch das Rezidiv meist in Form von lokalem Wachstum 2-3cm innerhalb der ursprünglichen Grenzen erscheint [139]. Nur etwa ein Drittel erscheint an anderer Stelle: in einem anderen Lappen, auf der kontralateralen Hemisphäre oder infratentoriell [140]. Multiple ZNS-Läsionen u.a. auch im Rückenmark kommen sogar nur in 5% der Fälle vor [141]. Es existieren auch Fallbeschreibungen von Patienten mit systemischen, extraneuralen Metastasen beim Glioblastom, welche jedoch mit einer Häufigkeit von 2% nur extrem selten beschrieben werden [30]. Auch die Entwicklung neuer parenchymatöser Läsionen ohne kontinuierliches Wachstumsmuster, eine intraventrikuläre Ausbreitung oder die intraoperative

Dissemination von Tumorzellen kommen – wenn auch deutlich seltener - als Rezidivmuster vor [142].

Die regelmäßige Bildgebung hat dabei zum einen die schon erwähnte Aufgabe das Therapieansprechen des Tumors zu evaluieren, zum anderen soll ein Progress frühzeitig erkannt werden. Da es wichtig ist in der Verlaufsbeurteilung eine einheitliche Sprache zu verwenden, wurden 1990 die MacDonald-Kriterien eingeführt. Man unterscheidet abhängig von der zweidimensional gemessenen Tumorgröße, Steroidgebrauch und Klinik:

- Complete Response (CR): Verschwinden des ganzen Tumors auf nachfolgenden Bildgebungen mit einem Abstand von mindestens einem Monat, keine Steroideinnahme, klinisch-neurologisch stabil oder verbessert
- Partial Response (PR): $\geq 50\%$ Verkleinerung des Kontrastmittelaufnehmenden Tumors auf nachfolgenden Bildgebungen mit einem Abstand von mindestens einem Monat, unter gleichbleibender oder reduzierter Steroideinnahme, klinisch-neurologisch stabil oder verbessert
- Progressive Disease (PD): $\geq 25\%$ Zunahme des Kontrastmittelaufnehmenden Tumors oder jeder neue Tumor, neurologisch verschlechtert und Steroideinnahme stabil/ zunehmend
- Stable disease: jede andere Situation [143]

Als problematisch erwiesen sich dabei mehrere Punkte, die in den neueren RANO-Kriterien von 2010 berücksichtigt wurden. Zum einen wird bei 20-30% der Glioblastompatienten unter Radiochemotherapie eine verstärkte KM-Aufnahme in den ersten Wochen nach Therapie beobachtet, die sich im weiteren Verlauf auch ohne Therapieumstellung wieder zurückbildet und als Pseudoprogression bezeichnet wird. Ursache ist wahrscheinlich eine behandlungsinduzierte Nekrosenbildung, welche die vaskuläre Permeabilität steigert und zu einer verstärkten Kontrastmittelaufnahme durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke führt. Daher ist eine PD in den ersten 12 Wochen post-Radiochemotherapie nach den neuen Kriterien nur dann feststellbar, wenn es entweder zu einer KM-Aufnahme außerhalb der Bestrahlungsfeldes (d.h. außerhalb der high-dose Region oder der 80%-Isodosislinie) kommt oder nach Bestätigung durch die Histologie. Bei fraglicher PD wird grundsätzlich eine engmaschigere MRT-Kontrolle empfohlen. Als nächstes kann es infolge der Operation innerhalb von 48-72 Stunden am Rand der Resektionshöhle zu

einer vermehrten KM-Aufnahme kommen. Daher sollte ein Baseline-MRT innerhalb von 24-48 Stunden postoperativ und nicht später als 72 Stunden postoperativ erfolgen, um eine Fehlinterpretation postoperativer Veränderungen als Tumorrest vorzubeugen. Verschiedene bildgebende Methoden wie MR-Spektrografie, Perfusionsbildgebung oder PET Bildgebung mit verschiedenen Tracern können hilfreich sein, um Behandlungseffekte von rekurrentem Tumorgewebe zu unterscheiden. Antiangiogenetische Therapien führen zudem häufig zu einer merklichen Verminderung der KM-Aufnahme, da z.B. Bevacizumab zu einer Stabilisierung der vaskulären Permeabilität und so zu einer scheinbar hohen radiologischen Ansprechrate führt. Daher sollte das radiologische Ansprechverhalten mindestens über 4 Wochen bestehen, bevor sie als echtes Therapieansprechen im Sinne einer CR oder PR bezeichnet werden. Patienten unter Antiangiogenetischer Therapie entwickeln zusätzlich nicht allzu selten eine Progression der nicht-KM-aufnehmenden Anteile, daher beziehen die neuen Kriterien anders als die MacDonald-Kriterien auch die Tumorausdehnung auf den T2-/ FLAIR-Sequenzen mit ein. Für eine CR/PR muss die Tumorgöße stabil oder kleiner sein, während die PD eine signifikante Zunahme der nicht-KM-aufnehmenden Tumoranteile in der T2/FLAIR-Wichtung aufweisen muss [82, 144, 145].

2.6 Therapeutische Strategien bei progredientem Glioblastom

Während das Stupp-Schema und weitere Studien wie NOA-08 zu immer strukturierterer Vorgehensweise bei der Therapiewahl in der Behandlung neu diagnostizierter Glioblastome geführt haben, ist die Rezidivtherapie bis heute noch nicht gut definiert. Biologie und Verhalten des Glioblastom-Rezidivs ist weitestgehend unbekannt und das meiste Wissen basiert auf den Therapiemöglichkeiten bei neu diagnostizierten Glioblastomen. Expression und Mutationen von Onkogenen ebenso wie die Expression von Markern zwischen Primär- und Rezidiv-Tumor sind sehr unterschiedlich. Durch vorangegangene Therapien und das Immunsystem kommt es zu einem Selektionsdruck, sowie einem Evolutionsdruck durch das Microenvironment, womit die sowieso bestehende Heterogenität des Glioblastoms weiter verstärkt wird [146]. Auffallend häufig sind rekurrente Glioblastome inoperabel, da sie in eloquente Areale einstrahlen – eine Operation ist somit durchschnittlich nur in 20-30% der Fälle

möglich [147]. Die Indikationsstellung erfordert dabei wiederum eine klare Identifikation von Kurzzeit-Zielen, Prognose und potenziellen Behandlungsrisiken. Die beste Prognose nach einer Re-Operation besteht für jüngere Patienten mit kleinerem Tumolvolumen (~ 50%), einem KPS von über 80 und bei fehlender Infiltration des Ventrikelependyms [148]. Das mediane Überleben nach Re-Resektion rangiert zwischen 14 und 50 Wochen, wobei der Anteil der Operation daran unklar bleibt, da die meisten Patienten postoperativ radiochemotherapiert wurden [149]. Es scheint jedoch, dass auch bei Re-Operation ab einem EOR von 80% ein Überlebensvorteil für Patienten gegeben ist – ähnlich den neu diagnostizierten Glioblastome [150]. Zwei Jahre später konnten Studienergebnisse einen signifikanten Nutzen der erneuten operativen Resektion zum ersten Progress nachweisen, falls der Kontrastmittel-anreichernde Tumor komplett reseziert werden kann [151]. So erfahren die von Suchorska et al. untersuchten Patienten mit entsprechender Resektion der Kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile einen signifikanten ($p < 0.001$) Vorteil in Bezug auf das Überleben nach Progress von 12.9 Monaten gegenüber 6.5 Monaten bei postoperativ weiter bestehender, residueller Kontrastmittelaufnahme. Die Studie von Audureau et al. konnte gerade für Patienten mit einem KPS zwischen 70 und 80 die operative Resektion und Chemotherapie bei Progression als starken positiv prädiktiven Faktor ausmachen [152]. Interessanterweise profitieren dabei Patienten mit der RTOG-Klasse III-IV bei einem KPS von 70-80 ähnlich der Patienten mit einem KPS ≥ 90 , während Patienten, die weder eine Resektion noch eine Chemotherapie erhielten das schlechteste Outcome aufweisen.

Allerdings ist der EOR gerade in der frühen postoperativen Phase mit steigenden Werten auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit neurologischer Defizite verknüpft, die je höher der EOR auch umso wahrscheinlicher permanent sind. Patienten mit einem Tumor in einer eloquenten Region und solche mit vorbestehenden Defiziten tragen dabei ein erhöhtes Risiko für permanente neurologische Defizite [150]. Abhängig von der Beteiligung eloquenter oder tief liegender Strukturen, weiterer Komorbiditäten sowie bei sehr diffusem Progress wie bei einer Gliomatosis cerebri kann das Risiko der neurologischen Verschlechterung den Nutzen der Resektion übersteigen [153]. Zudem haben viele Patienten bei Erstdiagnose sowohl eine Bestrahlung als auch eine Chemotherapie erhalten, was das Immunsystem doch deutlich kompromittiert und somit die Wahrscheinlichkeit einer Wundinfektion und-

dehiszenz erhöht [153].

Brachytherapie ist ebenfalls nur bei 20-30% der Patienten aufgrund der notwendigen morphologischen und fokalen Kriterien möglich. Sie ist assoziiert mit einer Verbesserung des Überlebens auf 9.1 Monate post-Brachytherapie, allerdings muss das Device teilweise in einer weiteren OP entfernt werden oder es müssen, falls notwendig, fokale Bestrahlungsnekrosen operativ entfernt werden. Die erneute Bestrahlung steht ebenfalls – abhängig von vorangegangener Strahlendosis – als palliative Option für Patienten mit einem KPS über 60, einer Tumorgöße bis zu 40 mm und einem Progress mehr als 6 Monate nach der initialen Operation. Gängige Therapieschemata sind Präzisionsbestrahlungen mit 6-mal 5 Gray oder 18-mal 2 Gray. Das mittlere Überleben betrug durchschnittlich 26-30 Wochen nach verschiedenen Bestrahlungsschemata. Auch durch die Gamma Knife Surgery konnten gute Ergebnisse mit einem Overall Survival von 12.9 Monaten erzielt werden. [81, 149]

Chemotherapien und antiangiogenetische Substanzen finden in unterschiedlichsten Regimen Anwendung in der Behandlung rekurrenter Glioblastome, am häufigsten sind Nitrosoharnstoffe, alternative Regime von Temozolomid und Bevacizumab. Studien mit Nitrosoharnstoffen umfassen Lomustine [154, 155], Carmustine [156-158], Nimustine [159] und Fotemustine [160-163] als Monotherapie sowie die Kombinationstherapie von Procarbazine, Lomustin und Vincristin [164, 165]. Aufgrund signifikanter haemato-toxischer Nebenwirkungen und der Verfügbarkeit effektiverer Mittel sind diese Substanzen eher in den Hintergrund gerückt, wenngleich neuere Schemata mit niedrigeren Dosierungen sich noch als nützlich herausstellen könnten [147]. Die konventionelle Gabe von 150-200mg Temozolomid/m² Körperoberfläche an 5 Tagen in einem 28 Tageszyklus weist gegenüber der Procarbazine-Applikation ein PFS-6 von 21% vs. 8% auf. Es existieren verschiedenste Temozolomid-Rechallenge-Monotherapien wie das one week on/ one week off-Schema mit 150 mg/m² Körperoberfläche oder die metronomische Gabe von 40mg/ m² Körperoberfläche täglich über 3 Monate. Das PFS-6 rangierte im Querschnitt mehrerer Rechallenge-Studien von 23-58.3% und bezüglich Gesamtüberleben von 5.1-13 Monaten. Bevacizumab stellt die häufigste und wohl auch effektivste antiangiogenetische Substanz mit einem hohen Therapieansprechen dar. Studienergebnisse haben gezeigt, dass Bevacizumab als Monotherapie bei progredientem Glioblastom gegenüber einer Kombinationstherapie mit Lomustine unterlegen ist [166-168]. Diverse andere antiangiogenetische Substanzen wie

Cediranib oder Cilengitide sowie andere Biologika wie Gefitinib, Erlotinib u.a. erwiesen sich bislang als weniger/gleich wirksam wie gängige Chemotherapie-Schemata bei Progress.

Kombinationstherapien von Temozolomid mit Bevacizumab, Nitrosoharnstoffen oder Interferon etc. konnten ebenfalls bis heute keinen signifikanten Unterschied gegenüber Temozolomid oder Bevacizumab Monotherapien erwirken [147, 169].

Andere Therapieformen stellen Immuntherapien wie eine gezielte Toxintherapie[170, 171] und Tumorstimulation [172-174] dar. Viele dieser Verfahren unterliegen derzeit jedoch noch eingehenderen Untersuchungen, entsprechende Phase II/III Studien befinden sich teils im Aufbau und haben noch keine endgültigen Ergebnisse erbracht. Die EF-11-Studie zu den Tumor Treating Fields zeigte leider auch keinen signifikanten Vorteil in den Endpunkten Gesamtüberleben (6.6 Monate vs. 6.0 Monate, HR 0.86 [95% CI 0.66-1.12]; p= 0.27) und progressionsfreies Überleben (21,4% vs. 15,1%; p=0.13) verglichen mit einer Chemotherapie nach Wahl des praktizierenden Arztes, wenn auch häufiger ein Therapieansprechen (14% versus 9.6%; p=0.19) verzeichnet wurde [135]. Somit bleibt die Entscheidung auch hier weitestgehend eine sehr individuelle - abhängig von Patientenalter, Performance Status, Lebensqualität, Histologie, Resektionsausmaß, Art und Ansprechen der initialen Therapie, vergangene Zeit seit Diagnosestellung und ob es sich um ein lokales oder multifokales Rezidiv/ Progress handelt.

2.7 End-of-life Phase bei Glioblastom-Patienten – Todesursachen

Die Diagnose eines Glioblastoms ist von Anfang an für Patienten mit einer limitierten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens verknüpft und daher sollte sensibel auf den richtigen Zeitpunkt und das passende Setting geachtet werden, um den Kontakt zu einem entsprechenden Palliativteam anzubahnen, da die Patienten angemessene Unterstützung professionell sowie medikamentös brauchen, wenn sonst keine weitere Therapieoption mehr in Frage kommt. Mögliche belastende Symptome umfassen Epilepsie, Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysphagie, Rasselnde Atmung, progrediente neurologische Defizite, fortschreitende kognitive Defizite, Inkontinenz, Agitiertheit und Delir [23, 175]. Allgemeine Symptome wie Schmerzen, Fatigue, Nausea und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Angst/ Depression kommen eher seltener als bei Patienten mit systemischen

Krebserkrankungen vor [176]. Die Best Supportive Care umfasst Symptomlinderung, Komplikationsprophylaxe und psychische Unterstützung des Patienten. Der erhöhte Hirndruck und/oder das tumorumgebende Ödem sind meist durch Steroide oder osmotische Mittel gut kontrollierbar. Thromboembolien u.a. infolge der zunehmenden Immobilität sollte mit niedrigmolekularem Heparin vorgebeugt werden. Patienten mit Epilepsie benötigen zusätzlich eine medikamentöse Prophylaxe mit Levetiracetam. Psychologischer und sozialer Support sollte in Form von Fachpflegekräften in Neuroonkologie, Sozialarbeitern, Beratern, Psychologen, Palliativmedizinern und Selbsthilfegruppen kommen [81].

Am häufigsten versterben die Patienten infolge der Herniation durch den progredienten Tumor. Es werden zudem direkt tumorbezogene Ursachen wie Krampfanfälle oder Tumorblutung und indirekt tumorbezogene Ursachen – u.a. Infektionen, Darmperforation unter Kortikosteroiden, Lungenembolie etc. unterschieden [23] Die konkrete Todesursache als zentrales Thema wurde bisher nur von Silbergeld et al. untersucht. Bei den 30% der Glioblastom Patienten, die autopsiert wurden, fand sich bei der Hälfte mehr als nur eine mögliche Todesursache [177].

Betrachtet man weitere Studien zum Thema Lebensende bei Hirntumor-Patienten, so kann man feststellen, dass die Erkrankung auch massiv in das soziale Gefüge des Patienten eingreift. Die Angehörigen geben nicht selten an, dass auch ihre Lebensqualität ganz maßgeblich durch finanzielle Probleme und Burnout (immerhin bei 60%) beeinflusst wird. Außerdem werden Traurigkeit, Angst, Interessensverlust und Irritation beschrieben. Immerhin 29% der Befragten fühlten sich auf ihre Aufgaben bei der Betreuung des Patienten nicht ausreichend vorbereitet, vor allem Angehörigen mit niedrigerem Bildungslevel [178]. Die zunehmende Überforderung sowie der Wunsch nach Ruhe der Angehörigen mag also ein Grund für die eher geringe Datenlage in Bezug auf die letzte Lebensphase von Glioblastom-Patienten sein. Dennoch sind Informationen zu dieser letzten Lebensphase in der Praxis sehr wichtig, da diese es ermöglichen den Patienten bis zum Lebensende optimal zu begleiten. Ein Sterben in Würde ist für Patienten und Angehörige wichtig und hängt direkt davon ab, in wieweit der Patient noch kommunizieren kann, ob er häufig einem Umgebungswechsel ausgesetzt ist und ob es ihm ermöglicht wurde am Ort seines Wunsches zu sterben. Angehörige waren entsprechend zufriedener mit der ärztlichen Betreuung und dem Ausmaß der Aufklärung um etwaige Therapieoptionen

[175, 179]. Daher sollte es ein wichtiges Ziel sein frühzeitig und feinfühlig Optionen für die End-of-Life-Phase mit dem Patienten und den betreuenden Angehörigen ausführlich zu diskutieren und entsprechende Entscheidungen festzuhalten [176].

2.8 Glioblastom-Management im Universitätsklinikum Regensburg

Wie man sehen kann, ist die Behandlung von Glioblastom-Patienten sehr vielschichtig und stellt hohe Anforderungen an die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Fachrichtungen und Berufen - gerade weil es eben nicht den einen Glioblastom-Patienten gibt, sondern jeder Patient ein individuelles Behandlungsschema benötigt. Mit der Zeit scheint die Behandlung dieser Patienten immer komplexer zu werden und so müssen gewisse organisatorische und koordinative Strukturen vorhanden sein, damit kein Patient durch das Raster fällt und eine optimale Versorgung erhält. Das Universitätsklinikum Regensburg begann im Juli 1997 mit der klinischen Versorgung von Glioblastompatienten und entsprechender Studienaktivität. Im Juni 2009 wurde zur besseren Koordination und Professionalisierung schließlich das Zentrum für Hirntumore (ZHT) gegründet, das eine Verbesserung der Versorgungsstrukturen und des Patientenoutcomes zu Ziel hatte. Der Gründung folgten weitere notwendige Schritte in der Optimierung der Versorgung: Im Dezember 2010 wurde eigenständige Abteilung für Neuropathologie mit Herrn Prof. Dr. Riemenschneider besetzt, zudem wurde im Februar des nächsten Jahres die Wilhelm Sander-Therapieeinheit Neuro-Onkologie gegründet und im Mai 2012 die W2-Professur für Neuro-Onkologie mit Herrn Prof. Dr. Hau besetzt. Auch die Neurochirurgische Abteilung unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Alexander Brawanski unternahm erheblichen materiellen wie auch personellen Aufwand, um den Patienten modernste Techniken wie Funktionelle Bildgebung, Imaging Analysen, Natriumfluoreszein-gestützte Operationen, Neuropsychologische Testungen, Intraoperatives Neuromonitoring sowie Wachoperationen bieten zu können. Im Juni und Juli 2012 folgten die Zertifizierungen nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) wie auch die Erstzertifizierung als „Modul“ Neuroonkologisches Tumorzentrum (NOT). Erst im Oktober 2015 war es noch zur Zertifizierung nach ISO Richtlinien gekommen. Infolge dieses nicht unerheblichen personellen, strukturellen und finanziellen Aufwands, stellte sich uns die Frage, ob diese Maßnahmen auch dem eigentlichen Ziel das Patienten-Outcome und die

Versorgungsstruktur zu verbessern gerecht geworden sind. Eine Frage, die vor allem auch für Patienten relevant ist, da so mögliche Behandlungserfolge und auch -Misserfolge greifbarer werden und dem Patienten auch verständlich machen können, warum einige Etappen der Therapie nicht lokal, sondern in spezialisierten Zentren erfolgen sollten. Hat sich also mit der Gründung des Zentrums für Hirntumore tatsächlich etwas an der Qualität der Therapie und dem Patientenoutcome zum Positiven verändert?

3 Material und Methoden

3.1 Methodik und Datensammlung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten durchgeführt. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Regensburg zugelassen (Geschäftszeichen: 15-101-0065). Wir identifizierten alle Glioblastome WHO Grad IV anhand der pathologischen Befunde, die vom Januar 2005 bis einschließlich Dezember 2013 an der Klinik für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. A. Brawanski) des Universitätsklinikums Regensburg als Primärfall diagnostiziert wurden. Als Primärfall wurden solche Patienten definiert, die sich bei Erstdiagnose keiner über eine stereotaktisch geführte Biopsie hinausgehenden Behandlung in einem externen Krankenhaus unterzogen hatten und welche die Erstdiagnose eines Glioblastoms folglich am Universitätsklinikum Regensburg gestellt bekamen. Dies schließt auch Patienten mit sekundären Glioblastomen ein, welche gegebenenfalls bereits extern in Bezug auf ihre vorangegangene Diagnose eines niedriggradigeren hirneigenen Tumors behandelt wurden. Es wurden 391 Patienten als Primärfall identifiziert. Mittels SAP-Suchanfrage wurden die betreffenden Patientenakten eingesehen, fehlende Daten wurden entweder aus im SAP-System archivierten Arztbriefen, durch das System des Tumorzentrums Regensburg (Leitung: PD Dr. M. Klinkhammer-Schalke) oder durch das Nexus-System an der Klinik für Neurologie (Damaliger Direktor: Prof. Dr. U. Bogdahn) erhoben.

Als Patientencharakteristika wurden Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Komorbiditäten sowie Symptomatik bei Diagnosestellung (Neurologische Ausfallserscheinungen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle) erfasst. Als

Tumorparameter haben wir zudem die molekularen Marker (IDH-Mutation, MGMT-Promotor Methylierungsstatus) sowie die Tumorlokalisation und Seite erhoben. Hauptparameter der Analyse waren die initialen Symptome, welche zur Vorstellung des Patienten führten, der KPS (vgl. Tab. 1), der neurological severity score (MCR – NPS scale [180], vgl. Tab. 2), fokale neurologische Defizite (Hirnnervenausfälle, Hemiparese, Gesichtsfeldausfälle, Aphasie), der anhand früher postoperativer MRT-Bilder bestimmte Resektionsstatus (Biopsie, komplette/ inkomplette Resektion [CR/IR]) sowie das volumetrisch bestimmte Resektionsausmaß.

KPS (%)	Performance
100	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	normale Aktivität, geringe Symptomatik
80	normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptomatik
79	selbstversorgend, normale Arbeit und Aktivität nicht möglich
60	gelegentliche Hilfestellung nötig, überwiegend selbständig
50	ständige Unterstützung, häufige medizinische Versorgung notwendig
40	qualifizierte Hilfe nötig, überwiegend bettlägerig
30	dauernd bettlägerig, schwerkrank, geschulte Pflegekraft erforderlich
20	schwerkrank, Hospitalisierung, intensive medizinische Betreuung
10	moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

Tab. 2 Karnofsky Performance Scale

MCR-NPS-Grad	Leistungsfähigkeit
1	Kein neurologisches Defizit
2	Gewisses neurologisches Defizit, aber die Funktion ist ausreichend für eine sinngemäße Arbeit.
3	Neurologisches Defizit, das zu einer moderaten Funktionsbeeinträchtigung führt, z.B. Fähigkeit, Gliedmaßen nur schwer zu bewegen, moderate Dysphasie, moderate Parese,

	einige Sehstörungen.
4	Neurologisches Defizit, das zu erheblichen Funktionseinschränkungen führt, z.B. Unfähigkeit zur Verwendung von Gliedmaßen, grobe Sprache oder Sehstörungen.
5	Keine nützliche Funktion - Unfähigkeit, bewusst zu reagieren.

Tab. 3 Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS)

Die wichtigsten Outcome-Variablen waren Komplikationsrate, funktionelle und neurologische Entwicklung nach Resektion, weitere Therapie wie auch progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Nach Möglichkeit wurde auch die Todesursache dichotom (tumorbedingt: ja oder nein) ermittelt, was bei einer Vielzahl der Patienten jedoch aufgrund der Dokumentationslücken bei den Sterbeabfragen nicht nachvollziehbar war.

Um einen Vergleich der Daten in Abhängigkeit von der Gründung des Zentrums für Hirntumore am Universitätsklinikum Regensburg zu ermöglichen, wurden schließlich zwei Kohorten gebildet - abhängig vom Beginn der Behandlung vor (Januar 2005 bis Juli 2009) bzw. nach der Zentrumsgründung (August 2009 bis Dezember 2013). Der Vergleich zwischen prä- und postoperativen Outcome wurde über folgende Variablen erhoben: Karnofsky Performance Scale Score (KPS), Neurologischer Performance Score anhand der Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale, das Vorhandensein von Neurologischen Ausfällen, Gesichtsfeldausfällen, Aphasie, Hemisymptomatik, Hirndruckzeichen und Hirnnervenausfälle. Um bei den dichotomen Variablen einen Vergleich abzeichnen zu können, wurde eine Skala von 0-3 eingeführt. Dabei wurde eine 0 bei Fehlen entsprechender Symptomatik vergeben, eine 2 bei Vorhandensein und die 1 oder 3 bei Verbesserung oder Verschlechterung entsprechender Symptomatik – so konnten entsprechend Summen gebildet werden, die es ermöglichen nicht nur Vorhandensein, sondern auch Verbesserung der Symptomatik darzustellen. Eine Verbesserung der Symptomatik innerhalb von 30 Tagen postoperativ wurde entweder angenommen, wenn sie in der 1. Klinischen Anamnese postoperativ nicht mehr beschrieben wurde oder aber explizit erwähnt wurde. Die verfügbaren Daten der 391 Patienten wurden in eine mit

dem File Maker Pro 8.5 Advanced generierte Datenbank eingetragen und anschließend ausgewertet.

3.2 Statistische Analyse der Daten

Alle Kalkulationen wurden mit SigmaStat 3.5 durchgeführt, Diagramme mit Sigma Plot 10.0 generiert und ein P-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Kategorielle Variablen wie beobachtete Verhältnisse und gewichtete Prozente sowie kontinuierliche Variablen wie Mittel oder Mediane wurden als deskriptive Informationsanalyse abgebildet – ebenso die dazugehörigen Standardfehler oder Messbereiche, abhängig von der dazugehörigen Variable. Dabei ging es vorrangig um die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, molekulare Marker, Auftreten neurologischer Symptome sowie die Einteilung in den Aktivitäts-Score nach Karnofsky und dem MCR-NPS Scale Score.

Medianes Overall Survival (mOS) und progressionsfreies Überleben (PFS – progression free survival) wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Test validiert. OS und PFS wurden dabei respektive als Zeit von Operation bis zum Tod/ radiologisch bzw. klinisch bestätigten Progress definiert oder zensiert am Datum des letzten follow-ups. Als Progressionseintritt wurde gemäß der gültigen Definition das nach der Firstline-Therapie erfolgende Auftreten eines Lokalrezidivs oder die Progredienz eines verbliebenen Tumorstes gewertet, welcher gemäß RANO entweder bildgebend, durch neu aufgetretene Ausfallserscheinung oder der Steigerung der Steroiddosis gekennzeichnet war. Die Cox-Regressionsanalyse wurde benutzt um unabhängige Faktoren von OS und PFS zu definieren. Hierdurch wurden Alter, MGMT-Promotorstatus und extent of resection (EOR) als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert. Wir generierten zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit vom Januar 2005 bis Juli 2009 und von August 2009 bis Dezember 2013 sowie in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (incomplete resection IR, complete resection CR, Biopsie) um einen Vergleich zwischen den jeweiligen Gruppen anstellen zu können. Der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden genutzt, um die Resektionsgruppen mit Rücksicht auf die zugrunde liegenden Outcome Variablen mOS und PFS, sowie der Besserung von KPS, MM-NPS,

Gesichtsfeldausfall, Aphasie, Hemisymptomatik, Hirndruckzeichen und Hirnnervenausfall zu vergleichen.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine demographische Daten

Das Alter der 391 Patienten bei Erkrankung lag zwischen 7 und 87 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 62.2 Jahren (33.5% der Patienten ≥ 70 Jahre) bei einer Geschlechterverteilung m/w von 57.3% zu 42.7%. Leitsymptome waren neurologische Ausfälle (39.4%), Kopfschmerzen (33.8%) und Krampfanfälle (28.6%). 2.6% der Patienten waren IDH1-mutiert, 32% hatten einen methylierten und 35.5% einen unmethylierten MGMT-Promotor – für 29.7% war der MGMT-Promotormethylierungsstatus nicht verfügbar. In 49.8% war die rechte Seite betroffen, in 41.9% die linke und 8.3% der Patienten hatten einen bilateralen Tumor. Frontale Tumore waren mit 38.8% neben den Temporalen (27.8%) am häufigsten. Parietale Tumore kamen in 14.9 % vor und occipitale in 6.8% der Tumoren. Nur 11.7% wiesen eine multilokuläre Lokalisation auf. (Abb.1)

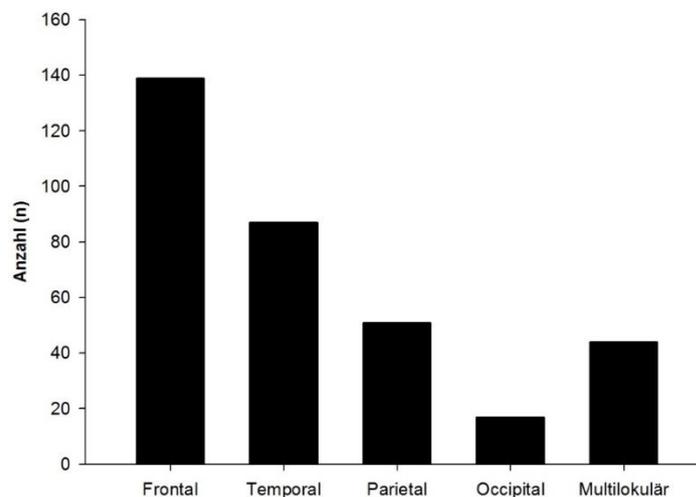


Abb. 1 Tumorlokalisation nach Hirnlappen

4.2 Karnofsky Performance Score und MCR-NPS Score der Patienten präoperativ

Der KPS der Patienten reichte von 20% bis 100%, mit einem medianen KPS von 80%. 80.8% der Patienten wiesen dabei einen Score von $\geq 70\%$ auf. 41 Patienten

(10.5%) wiesen einen KPS von 100 auf, 82 (21%) einen von 90, 112 (28.6%) einen von 80, 81 (20.7%) einen von 70, 43 (11%) einen von 60, 25 (6.4%) einen von 50, zwei Patienten (0.5%) einen von 40, ein Patient (0.3%) einen von 30 und vier Patienten (1%) einen von 20.

Der MCR-NPS Score der Patienten reichte von 1 bis 5, mit einem medianen Wert von 2. Dabei erzielten 95 Patienten (24.3%) einen Wert von 1, 213 (54.5%) einen Wert von 2, 76 (19.4%) einen Wert von 3, fünf Patienten (1.3%) einen Wert von 4 und zwei Patienten (0.5%) einen Wert von 5.

4.3 Funktionelle Verbesserung postoperativ

Der postoperative KPS der Patienten reichte von 0% bis 100%, mit einem medianen Karnofsky Performance Score von 80%. 79.8% der Patienten (n=312) wiesen dabei einen Score von $\geq 70\%$ auf. 59 Patienten (15.1%) wiesen einen KPS von 100 auf, 122 (31.2%) einen von 90, 87 (22.3%) einen von 80, 44 (11.3%) einen von 70, 38 (9.7%) einen von 60, 26 (6.6%) einen von 50, acht Patienten (2%) einen von 40, zwei Patienten (0.5%) einen von 30, drei Patienten (0.8%) einen von 20 und je ein Patient (je 0.3%) einen Wert von 10 bzw. 0. 131 Patienten zeigte eine Verbesserung, 216 einen gleichbleibenden Wert und 43 ein Verschlechterung.

Bei der Betrachtung des funktionellen Status fielen insgesamt eine signifikante Verbesserung des KPS und eine Verminderung des Ausmaßes der neurologischen Ausfälle im Vergleich von prä- gegenüber postoperativ auf. (Abb. 2)

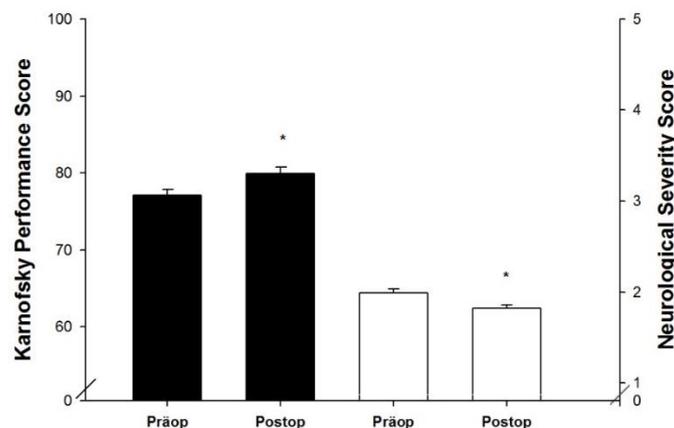


Abb. 2 Vergleich KPS Score und MCR-NPS Score prä- und postoperativ

Betrachtet man nun die Punkte Hemiparese, Aphasie, intrakranieller Druck, Hirnnervenausfälle und Gesichtsfeldausfälle, zeigt sich das die Gesichtsfelddefekts mit 11.3% (n= 44) am seltensten als initiale Symptomatik vorliegt, was mit den zuvor genannten Verteilungen in Bezug auf die Tumorlokalisation erklärbar scheint (occipitale Läsionen mit 6.8% am seltensten). 22.8% der Patienten (n=89) zeigten eine Hemiparese, 23.8% (n=93) eine Aphasie, 25.3% (n=99) wiesen eine Hirndrucksymptomatik auf und 21.7% (n=85) einen Hirnnervenausfall. Neurologische Ausfallserscheinungen konnten reduziert werden, wobei die Hirndrucksymptomatik postoperativ am stärksten verbessert werden konnte (82.8% der Patienten symptomfrei, 11.1% verbessert) – wohingegen die Gesichtsfeldausfälle sich grundsätzlich am wenigsten besserten (nur 4.5 % symptomfrei und 34.1% verbessert). (Tab. 3)

	Hemiparese (%)	Aphasie (%)	ICP (%)	Hirnnervendefizit (%)	Gesichtsfeldausfall (%)
Betroffen	22.8	23.8	25.3	21.7	11.3
Symptomfrei	7.8	5.4	82.8	16.4	4.5
Verbessert	37.1	54.8	11.1	43.5	34.1

Tab. 4 Verteilung der neurologischen Ausfälle und postoperative Veränderung der Symptomatik (asymptomatischer/ verbesserter Anteil der Patienten)

4.4 Daten zu progressfreiem Intervall und Gesamtüberleben

Von den 391 Patienten mussten insgesamt 17.8% zensiert werden. Das mittlere PFS aller Patienten betrug 8.65 Monate, das Gesamtüberleben ab Diagnose lag bei 13.7 Monaten. (Abb. 3.1 und 3.2)

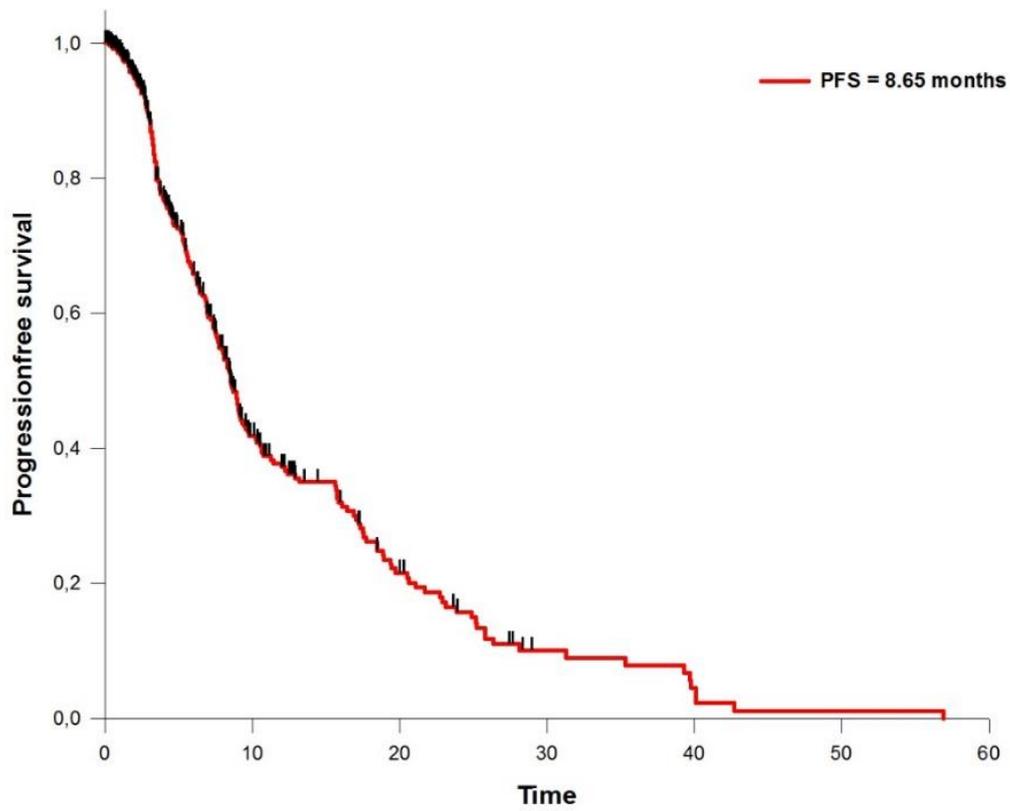


Abb. 3 Mittleres Progressionsfreies Überleben aller 391 Patienten

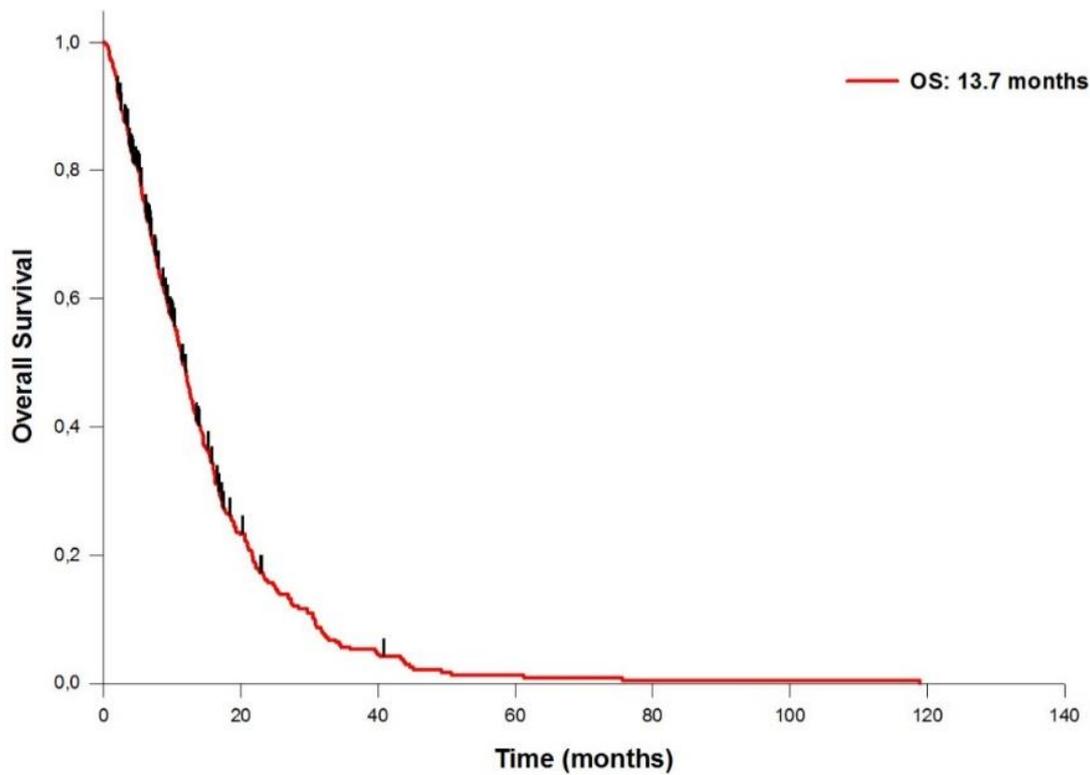


Abb. 4 Mittleres Gesamtüberleben aller 391 Patienten

4.5 Resektionsausmaß

24.3% der Patienten wurden ausschließlich biopsiert, 75.7% reseziert – davon erhielten 47.1% eine komplette Resektion(CR) und 52.9% eine inkomplette Resektion(IR) (vgl. Tab. 4). Die postoperative Morbidität betrug 13.0%, die Mortalität lag bei 0.51% - ohne signifikanten Unterschied zwischen den Resektionsgraden ($p = 0.321$). Ein neues, dauerhaftes neurologisches Defizit wurde in 2.1% der Fälle beobachtet. Den höchsten Benefit hatten Patienten mit CR mit einem OS von 20.6 Monaten, wobei IR-Patienten immer noch einen höheren Benefit hatten als nur biopsierte (13.3 Monate vs. 5.8 Monate). (Abb. 4)

	Biopsie (%)	Resektion (%)	CR (%)	IR (%)
Gesamt	24,3	75,7	47,1	52,9

Tab. 5 Verteilung von Resektionsausmaß

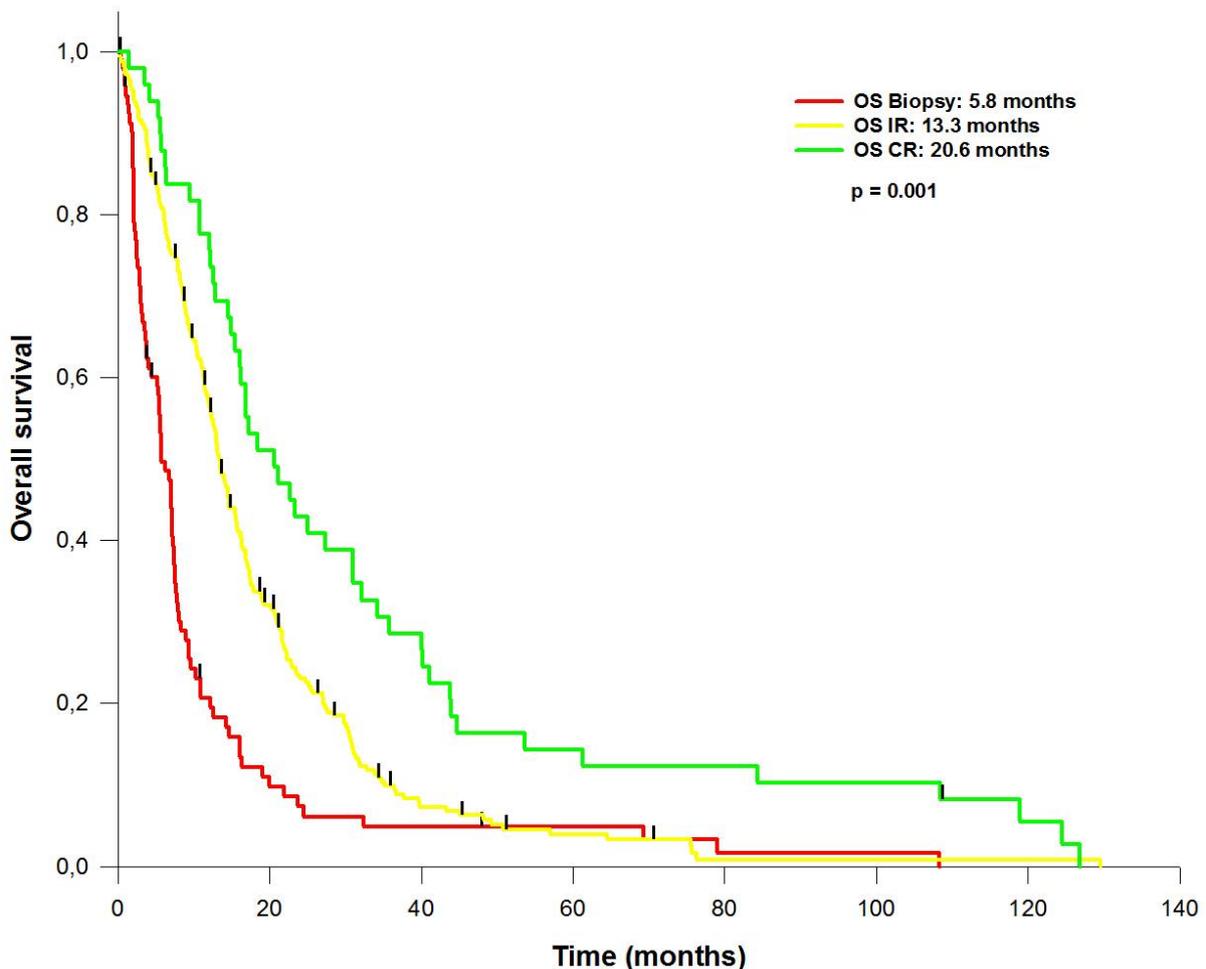


Abb. 5 Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit neudiagnostizierten GBM nach Biopsie, IR und CR

4.6 Einfluss des Resektionsausmaßes auf funktionelle Beeinträchtigungen

Wir betrachteten wie vorbeschrieben die zusätzlich zu PFS und OS noch weitere Variablen, um den Einfluss der Resektion auf das Outcome besser abbilden zu können. Hierzu wurden vorrangig der KPS und MCR-NPS Scale Score sowie die Symptome Hemiparese, Aphasie, Gesichtsfeldausfall, Hirnnervenausfall und Hirndrucksymptomatik betrachtet. (Abb. 5)

Es zeigte sich, dass der KPS durch eine operative Resektion (IR oder CR) signifikant verbessert wurde, während die Biopsie hier nur einen marginalen Effekt entwickelte ($p < 0.001$). Bezogen auf den MCR-NPS-Scale Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen IR und CR, jedoch ein deutlicher Vorteil der Resektion gegenüber der Biopsie ($p = 0.001$). Das Gleiche zeigte sich sowohl für die Aphasie als auch für die Hirnnervenausfälle. Die Hirndrucksymptomatik besserte sich – wie bereits vorher erwähnt – generell infolge der Massereduktion am häufigsten, jedoch zeigte sich sowohl für die IR als auch für die CR eine ähnliche Verbesserungstendenz (94.4% vs. 93.8%; $p = 0.88$). Blickt man nun auf die verbleibenden fokalen neurologischen Defizite, zeigt vor allem die Hemisymptomatik (94.4% vs. 41.2%; $p = 0.010$) eine signifikante Verbesserung bei Erreichen einer CR. Die Gesichtsfeldausfälle, welche grundsätzlich bereits eine geringere Verbesserungstendenz zeigen (vgl. Tab. 3), erfuhren durch die Biopsie hier keinerlei Verbesserung. Allerdings hatte hier die IR einen signifikant besseren Einfluss auf das Outcome als die CR ($p < 0.01$).

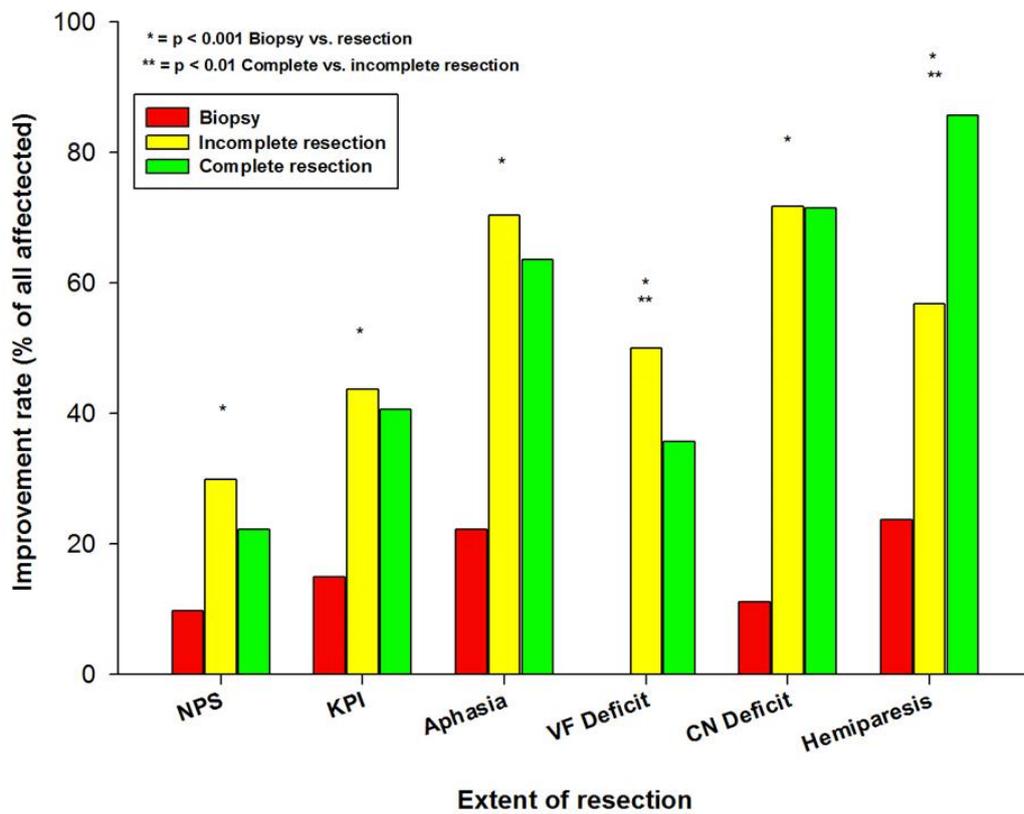


Abb. 6 Verbesserung von Funktionalität und neurologischen Ausfällen bei Patienten mit neudiagnostiziertem GBM in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Eine Verschlechterung in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus zeigte dabei für Biopsie, CR und IR eine nahezu identische Rate an Verschlechterung der Symptomatik, so dass hier kein signifikanter Unterschied erreicht wurde. (Abb. 6)

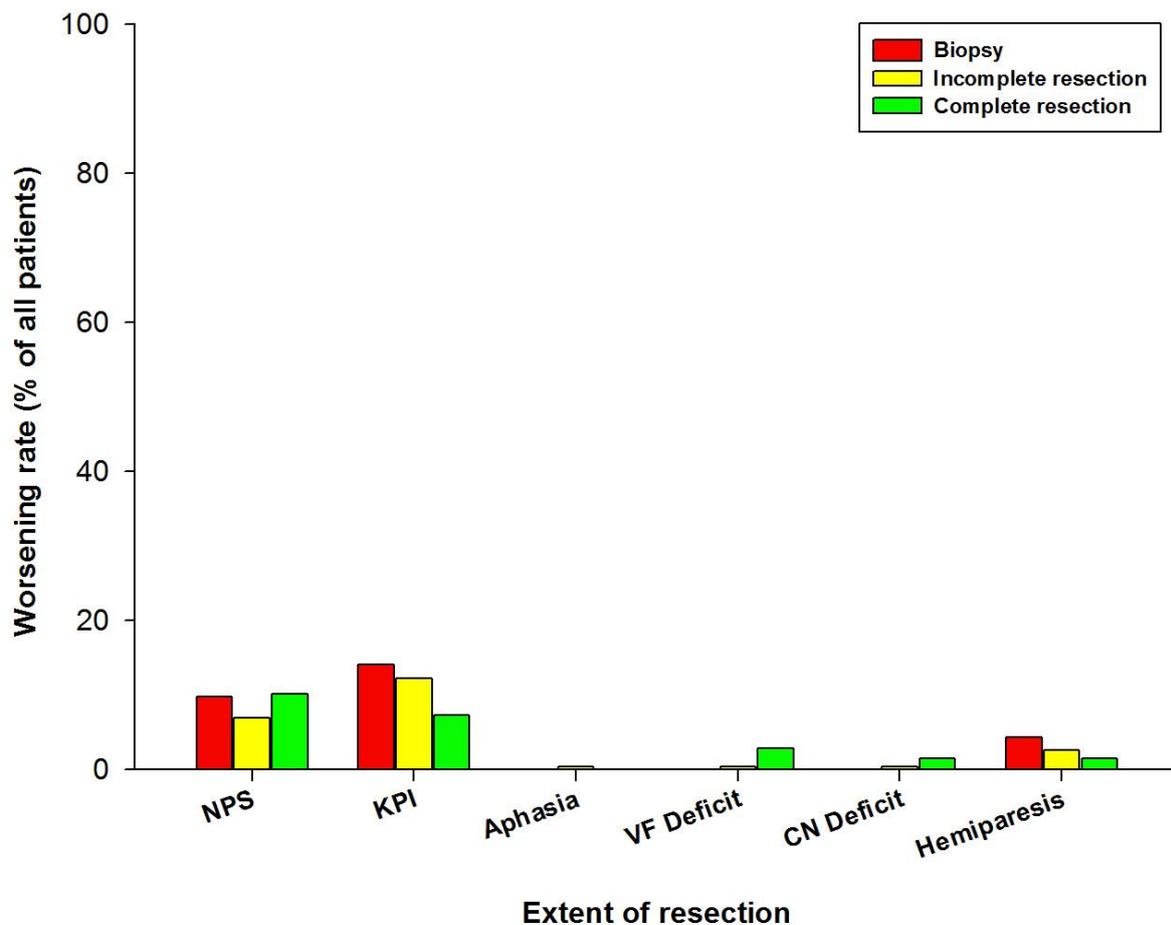


Abb. 7 Verschlechterung der Neurologie abhängig vom Resektionsausmaß

4.7 Stratifizierung der Daten anhand des Beginns der Behandlung vor/ nach der Gründung des Zentrums für Hirntumore

Nach Bildung der beiden Kohorten zur Stratifizierung der Outcome-Daten bezogen auf die Gründung des Zentrums für Hirntumore (Neuro - Oncology Center, NOC), zeigte sich Zusammensetzung der beiden Kohorten in Bezug auf die demographischen Daten als balanciert. Bezogen auf die Parameter Geschlecht, durchschnittliches Erkrankungsalter, Tumormasse, lobäre Lokalisation und Seitenverteilung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. (Tab. 5)

Demographie der Glioblastom-Kohorten, die vor und nach der Gründung des NOT behandelt wurden (%)			
	Vor NOT	Nach NOT	p =
Total	160	231	
Geschlecht	67 weiblich (41.9%) 93 männlich (58.1%)	100 weiblich (43.3%) 131 männlich (56.7%)	0.932
Mittleres Alter (in Jahren) (Verteilung)	61.6 (19.8 – 85.7)	62.6 (87.8 – 24.6)	0.618
Tumorvolumen (ml) (Verteilung)	34.5 (1.4 – 117.3)	30.5 (90.9 – 3.5)	0.650
Lobäre Lokalisation (%)	Frontal: 45.9 Temporal: 23.3 Parietal: 15.0 Occipital: 6.8 Multilobär: 9.0	Frontal: 38.0 Temporal: 27.3 Parietal: 15.2 Occipital: 3.9 Multilobär: 15.6	0.284
Seite (%)	44.0 links 37.7 rechts 18.3 bilateral	47.6 links 39.5 rechts 12.9 bilateral	0.311

Tab. 6 Demographische Daten der Glioblastom Patienten vor und nach Gründung des Zentrums für Hirntumore

Betrachtet man die Häufigkeit der präoperativen, bildgebenden Verfahren zeigt sich eine deutliche Zunahme präoperativer, bildgebender Verfahren wie FET-PET, dTi/ Fibre tracking und funktionelle MRT in Abhängigkeit von der Zentrumsgründung. Vergleicht man nun die Zahlen konkret in Abhängigkeit von der Zentrumsgründung, zeigt sich eine Zunahme der FET-PET von 22.5% auf 46.3% ($p=0.001$) nach Zentrumsgründung und der dTi/ Fibre tracking/ fMRTs von 31.9% auf 48.1% ($p=0.003$).

	Vor NOT (%)	Nach NOC (%)	p =
PET	36 (22.5%)	107 (46.3%)	0.001
fMRI/ DTI/ Traktografie	51 (31.9%)	111 (48.1%)	0.003

Tab. 7 Anteil spezieller diagnostischer Verfahren stratifiziert nach dem Zeitpunkt der Behandlung

Ein Blick auf die neurochirurgischen Maßnahmen zeigt nun, dass die Häufigkeit der operativen Techniken (Biopsie vs. Resektion) mit Gründung des Zentrums für

Hirntumore weitestgehend konstant geblieben ist ($p=0.537$). Die Art der offenen, operativen Resektion hat sich anteilmäßig jedoch klar zugunsten der CR verschoben. So nahm die Anzahl an IR von 61.3% auf 44.9% ab, während die CR von 38.7 % auf 55.1% zunahm ($p=0,015$). Die volumetrischen Analysen belegten zudem einen signifikanten Anstieg des quantitativen EOR nach der ZHT-Gründung. (Tab. 6)

	Vor NOT (%)	Nach NOT (%)	p =
Biopsie	26.5	21.9	0.537
Resektion	73.5	78.1	
CR	38.7	55.1	0.015
IR	61.3	44.9	
EOR (Volumetrie)	89.2	94.8	0.013

Tab. 8 Operative Daten stratifiziert nach dem Zeitpunkt der Behandlung

Nach der Zentrumsgründung zeigt sich auch eine Zunahme der Verwendung operativer Verfahren zur Maximierung des Resektionsausmaßes wie der fluoreszenzgestützten Mikrochirurgie von 6.25% vor der Zentrumsgründung auf 39.4% nach der Zentrumsgründung ($p=0.001$), wohingegen die Anzahl der Wachoperationen bei einem prozentualen Anteil von 6.9% vor Zentrumsgründung gegenüber 8.2% nach Zentrumsgründung ($p= 0.78$) weitestgehend konstant blieb.

	Vor NOT (%)	Nach NOT (%)	p =
Wachoperationen	11 (6,9%)	19 (8,2%)	0.78
Fluoreszenz-gestützte Operation	10 (6,25%)	91 (39,4%)	0.001

Tab. 9 Anteil spezieller operativer Methoden stratifiziert nach dem Behandlungszeitpunkt

Betrachtet man nun weiter die Salvage-Therapie des progredienten Glioblastoms in Abhängigkeit von der Zentrumsgründung, fällt auch hier auf, dass deutlich mehr Patienten einer erneuten Therapie zugeführt werden. Erhielten vor der ZHT-Gründung noch gerade einmal 8.3% der Patienten bei Progress Bevacizumab, wurden nach Zentrumsgründung bereits 23.5% der Patienten mit Bevacizumab behandelt. Zusätzlich kam es zu einer Zunahme der Re-Radiatio (11.5% vs. 24.8%; $p=0.015$) und Re-Operation (22.9% vs. 37.9%; $p=0.020$). Auch die Studienteilnahme hat sich in der Zeit nach der Zentrumsgründung beinahe verdoppelt (14.6% vs. 27.5%, $p=0.010$). (Tab. 7)

	Vor NOT (%)	Nach NOT (%)	p =
Bevacizumab	8.3	23.5	0.004
Operation	22.9	37.9	0.020
• CR	45.5	67.2	0.126
• IR	54.5	32.8	
Bestrahlung	11.5	24.8	0.015
Klinische Studie	14.6	27.5	0.010

Tab. 10 Rezidivtherapie Häufigkeit stratifiziert nach dem Behandlungszeitpunkt

Die Auswirkungen dieser Verbesserungen schlagen sich nun auch auf das Outcome nieder: das PFS konnte von 7.7 Monaten auf 9.8 Monate ($p = 0.001$) gesteigert werden, das OS von 11.7 Monaten auf 16.9 Monate ($p = 0.005$). (Abb. 8 und 9)

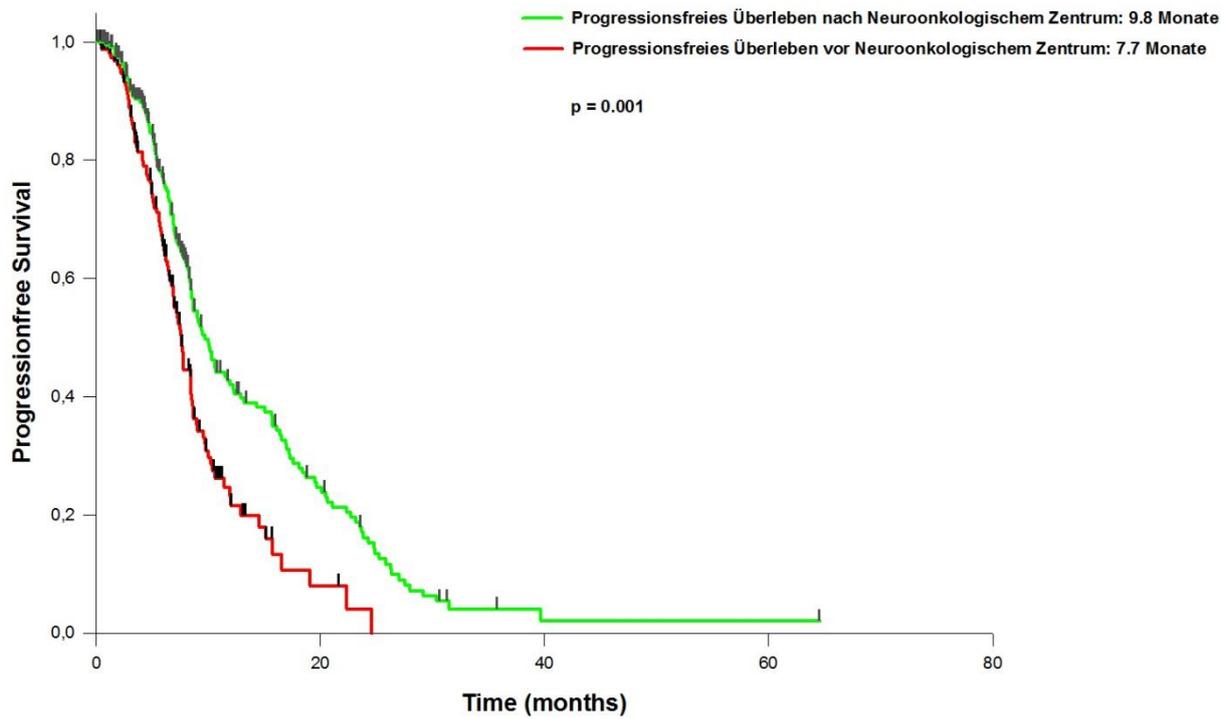


Abb. 8 PFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung vor bzw. nach Zentrumsgründung

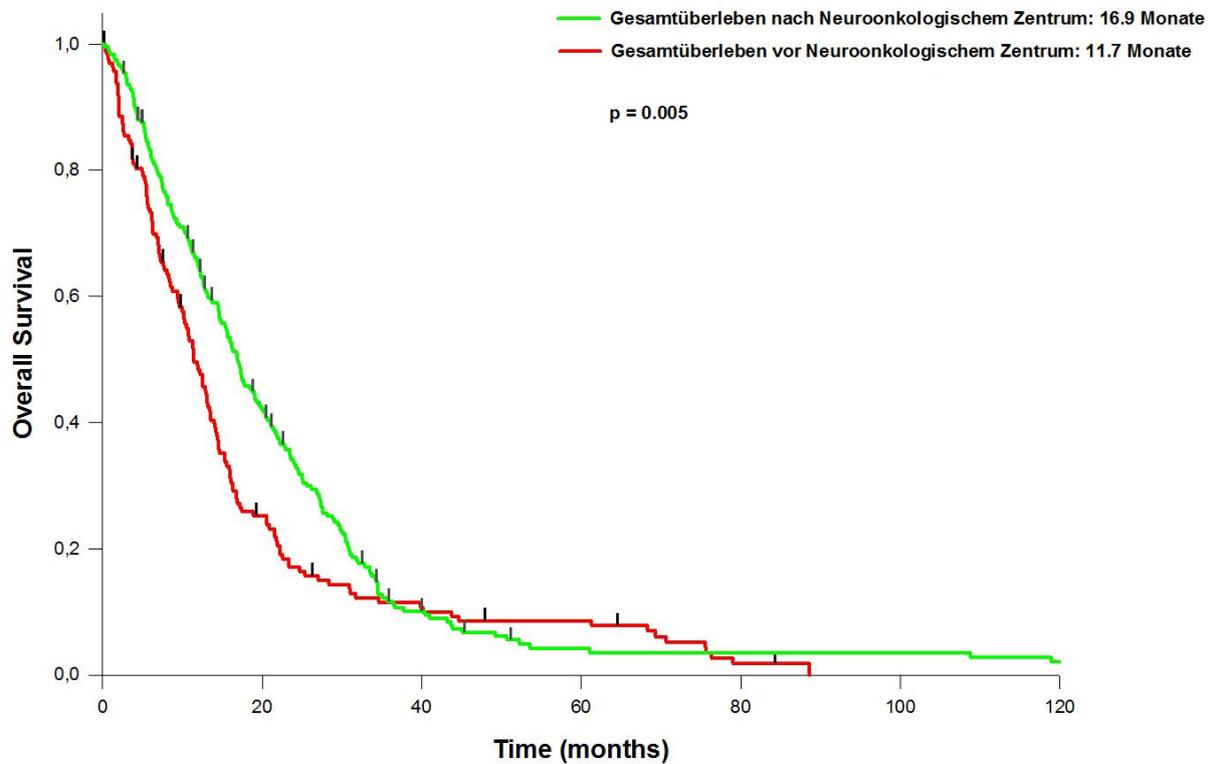


Abb. 9 OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung vor bzw. nach Zentrumsgründung

5 Diskussion

Das Glioblastom stellt sich auch im Jahr 2017 weiterhin als nicht kurativ zu behandelnder, hirneigener Tumor mit infauster Prognose dar. Trotz zahlreicher Studien und vielseitiger Ansätze wie Immuntherapien [181], Antikörper-basierter Therapeutika [133, 182] oder auch neuartiger Therapiemodalitäten wie den TTFields-Optune [15, 183, 184] ist ein Durchbruch in der Behandlung des Glioblastoms bis zum jetzigen Zeitpunkt noch ausgeblieben. Zwar konnte mittels dieser Therapien das Gesamtüberleben verlängert werden, dennoch ist ein Progress des Tumors unvermeidbar und die Therapiemöglichkeiten sind stark begrenzt – zum einen aufgrund eines fehlenden medizinischen Standards in der Rezidiv-Therapie und zum anderen durch die häufig rapide Verschlechterung des Allgemeinzustands [81, 140, 185]. Da die Behandlung von Glioblastom-Patienten sich derart komplex darstellt und zudem mit einer enorm hohen finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems verbunden ist [186], scheint es umso wichtiger, die derzeit verfügbaren Methoden so effizient wie möglich einzusetzen, um den Bedürfnissen der Patienten sowie auch der Kostenträger in Anbetracht der kurzen verbleibenden Lebenszeit gerecht zu werden. Die von uns erhobene Versorgungsstudie soll zum einen das Ausmaß der Effizienz der derzeitigen Behandlungsstrukturen sowie der technischen und organisatorischen Strukturen am Universitätsklinikum Regensburg abbilden, zudem jedoch auch die Absicht hinter der jeweiligen Therapie für Patienten und Mitbehandler transparenter gestalten und den Nutzen der Behandlung an einem entsprechenden Zentrum herausarbeiten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Outcome der Patienten, welche sich zur Erstbehandlung eines Glioblastoms an der Universität Regensburg vorstellen und behandeln lassen, durch die Entwicklung eines spezialisierten Neuroonkologischen Zentrums signifikant beeinflusst wurde. Das PFS vor Zentrumsgründung betrug 7.2 Monate und konnte auf 10.1 Monate ($p=0.021$) gesteigert werden, während das OS von 11.5 auf 15.4 Monate ($p=0.016$) gesteigert wurde. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Versorgungsstudien [19, 25, 94, 187], ergibt sich für das Universitätsklinikum Regensburg ein exzellentes Ergebnis. (Tab. 8)

Studie	Biopsie (%)	Resektion (%)	Rezidivtherapie (%)	PFS	OS (Monate)
Girvan et al. (USA)	28.2	68.1	76.7	N/A	9.7
Brandes et al. (Italien)	17.6	78.6	71.5	5.6	10.7
Graus et al. (Spanien)	66.0	11.8	74.3	6.8	11.8
Kreth et al. (Deutschland)	79.1	20.9	46.7	6.4	12.8
NOC Regensburg	24.3	75.7	81.2	9.8	16.9

Tab. 11 Vergleich der Daten nach Zentrumsgründung mit anderen Studienergebnissen und ähnlichem Studiendesign

Bekannt prognostische Faktoren wie Karnofsky Performance Scale Score, das Alter sowie der MGMT-Promotormethylierungsstatus [11] waren hierbei ähnlich verteilt. (vgl. Tab. 9) Allerdings zeigte die hier beobachtete Patientengruppe mit 33.5% den höchsten Anteil an Patienten über 70 Jahren und zudem den zweithöchsten Anteil an Patienten mit einem KPS unter 70% an². Nur das von Graus et al. betrachtete Patientenkollektiv fällt mit einem noch höheren Anteil an Patienten mit einem KPS unter 70% auf, wobei auch nur 66% der Patienten überhaupt eine operative Option (IR, CR oder Biopsie) wahrnahmen bzw. wahrnehmen konnten.

² Für Girvan et al. existieren keine entsprechenden Vergleichsdaten.

	Brandes et al.	Girvan et al.	Graus et al.	Kreth wachet al.	NOC Regensburg
Medianes Alter	64	58.4	62	61	62.2
Alter < 70	70.7%	n.a.	77%	82%	66.5%
Alter > 70	29.2%	n.a.	23%	18%	33.5%
KPS > 70	93.5% ³	n.a.	63.5%	91.7%	80.8%
KPS < 70	6.5% ⁴	n.a.	36.5%	8.3%	19.2%
MGMT methyliert	43.3%	42.7%	n.a.	48.1%	47.4%
MGMT unmethyliert	56.7%	57.3%	n.a.	51,9%	52.6%
Biopsie	17.6%	28.2%	33.9%	20.9%	24.3%
Resektion	82.4%	68%	66.1%	79.1%	75.7%
IR	45,3%	n.a.	28.4%	42.9%	40%
CR	36,7%	n.a.	37.7%	36%	35.7%

Tab. 12 Bekannte prognostische Faktoren im Vergleich mit anderen Kohortenstudien

Die postoperative Morbidität betrug insgesamt 13.0%, die Mortalität lag bei 0.51% - ohne signifikanten Unterschied zwischen den Resektionsgraden ($p = 0.321$). Ein neues neurologisches Defizit wurde in 2.1% der Fälle beobachtet. Graus et al. berichteten von 224 Patienten mit postoperativen Komplikationen (26.8%), von denen 115 (13.7%) schwerwiegend waren. 9 der 115 Patienten wiederum erlitten ein unmittelbar postoperatives, akutes neurologisches Defizit (7.8%). [25] Das Patientenkollektiv von Kreth et. al wies eine ähnliche eine Komplikationsrate von 12.1% auf, eine Unterteilung nach Art der Komplikation wurde von den Autoren nicht

³ Daten nur für die Patienten-Kohorte der Unter-70-Jährigen vorhanden.

vorgenommen [94]. Verglichen mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Li et al. 2016 zeigt sich eine deutlich geringere Morbidität (13% vs. 23 %), zudem zeigten sich deutlich weniger iatrogen verursachte neurologische Defizite (2.1% vs. 18%) [96].

Wir betrachteten nun die Verteilung der operativen Verfahren in Abhängigkeit von der Gründung des ZHT. Von den 160 Patienten, welche vor der Zentrumsgründung erstdiagnostiziert worden sind, wurden 26.5% biopsiert und 73.5% reseziert. Diese Werte zeigten sich im Vergleich zu der Zeit danach weitestgehend konstant (231 Patienten erstdiagnostiziert, davon 21.9% biopsiert und 78.1% reseziert). Vergleicht man jedoch das Resektionsausmaß, so wurde ein größerer Anteil an Patienten nach der Zentrumsgründung komplettreseziert (55.1% nach der ZHT-Gründung vs. 38.7% vor ZHT-Gründung, $p = 0.015$) und dafür der Anteil an Teilresektionen verringert (44.9% nach der ZHT-Gründung vs. 61.3% vor ZHT-Gründung, $p = 0.015$). Da eine Komplettresektion mit einer verbesserten Gesamtüberlebensprognose korreliert, ist dieser Aspekt sicher ein relevanter, kausaler Faktor für die optimierten Behandlungsergebnissen nach Gründung des neuroonkologischen Zentrums der Uniklinik Regensburg.

Die demographische Zusammensetzung der Patienten vor und nach Zentrumsgründung variiert dabei nur marginal. Vergleichen wir die Kohorte aus der Zeit vor der Zentrumsgründung mit derjenigen danach, zeigt sich auch hier eine weitestgehend identische Verteilung der Tumorlokalisierung (vgl. Abb. 8). Das Therapieregime in der der Initialbehandlung erfolgte prozentual zu selben Anteilen in beiden Gruppen, es wurden also nicht mehr Patienten einer Therapie nach Stupp zugeführt. Betrachtet man die Rezidiv-Therapien, zeigte sich in der post-Gründungszeit ein deutlicher Anstieg an Verschreibungen für Bevacizumab, eine Zunahme der Re-Resektionen sowie Re-Bestrahlungen. Hierzu sollte man jedoch nicht außer Acht lassen, dass durch die Anwendung von Bevacizumab zwar das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert wird, jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben belegt werden konnte [131, 188]. Dennoch impliziert dieses Ergebnis, dass eine intensiviertere Therapiestruktur aufgebaut wurde, die maßgeblich für die verbesserte Überlebensprognose der nach der Zentrumsgründung behandelten Patienten verantwortlich ist. Dies wiederum legt nahe, dass die vielschichtigen therapeutischen, technischen und personellen Maßnahmen zur effektiven Therapieplanung und Maximierung des

Resektionsausmaßes im Rahmen der interdisziplinären, spezialisierten Versorgung nach Gründung des ZHT in einem nicht unerheblichen Maße für die Verbesserung des Gesamtüberlebens wie auch des progressionsfreien Überlebens unserer Patientenpopulation verantwortlich ist.

Betrachtet man die Häufigkeit der präoperativen, bildgebenden Verfahren im Zeitraum zwischen Januar 2005 bis Dezember 2013, kann man tatsächlich sehen, dass es zu einer Zunahme präoperativer, bildgebender Verfahren wie FET-PET, dTi/Fibre tracking und funktionelle MRT kommt (vgl. Tabelle 7). Die bildgebenden Technologien dienen vorrangig dazu bestimmte Faserbahnen so exakt wie möglich zu lokalisieren und somit ein maximales Resektionsausmaß bei möglichst minimalen, iatrogenen Schäden zu bewirken. Vor allem fMRT und dTi/Fibre liefern wichtige Informationen über den genauen Verlauf, die Verschiebung und/oder Unterbrechung von Faserbahnen [109, 189]. Wu et al. konnten bereits 2007 die Tendenz zur Maximierung des Resektionsausmaßes bei besserem Gesamtüberleben und funktioneller Performance infolge der Schonung motorischer Bahnen zeigen [110]. Auch beobachtet man in der Zeit nach der Zentrumsgründung einen deutlichen Anstieg an operativen Verfahren zur Maximierung des Resektionsausmaßes wie der fluoreszenzgestützten Mikrochirurgie, während der sich der Einsatz von Wachoperationen eher stabil zeigt (vgl. Tabelle 9) - was vermutlich zum einen durch die hohen Anforderungen an die Patienten als auch durch den großen technischen und personellen Aufwand begründet ist [190]. Fluoreszierende Stoffe wie 5-ALA [111-113] oder Natriumfluoreszin [114] ermöglichen eine Visualisierung der Tumormasse unter Schwarzlicht, wodurch sich Anzahl an Komplettresektionen signifikant steigern lässt und somit auch das PFS-6 [112]. Es hat sich bereits an mehreren Kliniken weltweit gezeigt, dass ein multimodaler Ansatz mit Kombinationen aus diesen operativen Techniken und Technologien vielversprechende Ergebnisse in Hinblick auf die Radikalität der Operation und die simultane Erhaltung neurologischer Funktionalität liefert [115-117]. Der von uns beobachtete Anstieg an Komplettresektionen und in Folge dessen auch des Gesamtüberlebens ist somit wohl in erster Linie diesen im Zuge der Zentrumsgründung vermehrt eingesetzten Maßnahmen zuzuschreiben.

Uns ist natürlich bewusst, dass die Gründung des Zentrums für Hirntumore nicht direkte Ursache der Verbesserung des Gesamtüberlebens ist. Vielmehr ermöglichen die resultierenden strukturellen, personellen und organisatorischen Veränderungen

dem Patienten eine optimale Vernetzung aller an der Behandlung beteiligter Fachrichtungen und somit einen verbesserten Zugang zu den aktuellen Methoden und Therapien. Dementsprechend wurden auch mehr Patienten nach der Zentrumsgründung in Studien aufgenommen, so dass sich hier eine Zunahme von 14.6 % auf 27.5 %. Somit mag vielleicht die Gründung des Zentrums für Hirntumore nicht die direkte Ursache sein, aber sie hat den Grundstein dafür gelegt, dass Patienten eine bessere Klinikanbindung wahrnehmen und so weniger Patienten einer nicht Leitlinien-gerechten, unstandardisierten Behandlung unterliegen. Bereits Brandes et al. konnten mit ihrer Versorgungsstudie aus dem Jahr 2014 [187] für die Region Emilia-Romana ein besseres Patientenoutcome für High Volume Zentren zeigen, in welchen Patienten auch häufiger einer postoperativen Behandlung zugeführt wurden (24.1 Monate vs. 15.9 Monate HR, 0.533, 95% CI, 0.328-0.866; $p=0.0110$). Bezeichnend war hier, dass die High Volume Center zwar bezogen auf den KPS und Alter der Patientengruppe keinen wesentlichen Unterschied aufwiesen, jedoch in Bezug auf das Resektionsausmaß ($p=0.0164$). Brandes et al. zeigten zum ersten Mal, dass die Zentrumsexpertise also einen Einfluss auf das Patientenüberleben hat [187]. Betrachtet man nun unsere Ergebnisse – vor und nach der Zentrumsgründung an unserer Institution – zeigt sich auch hier eine Zunahme des Resektionsausmaßes (vgl. Tab 7). Dies belegt die enorme Bedeutung der zentrumsgebundenen Behandlung für die Patienten. Auch Gramatzki et al. 2016 beschrieben für den Zeitraum von 2005 bis 2009 eine Zunahme des Überlebens, welche sie zum einen dem besseren KPS und dem jüngeren Patientenalter bei Erstdiagnose zuschreiben – nicht zuletzt fällt in diesen kurzen Zeitraum jedoch auch die Etablierung eines strukturierten neuroonkologischen Dienstes 2008 an der Universitätsklinik Zürich. Gramatzki et al. sahen ebenso wie wir einen möglichen Effekt auf das Patientenoutcome durch die strukturiertere Patientenbetreuung, das konsequentere Follow-up und die durch Tumorboard Empfehlungen und Leitlinien begründeten therapeutischen Maßnahmen. [191] Die Behandlung von Glioblastom-Patienten erfolgt in ländlichen Regionen nicht selten in Krankenhäusern ohne entsprechende strukturelle Einrichtungen, denen zudem aufgrund geringer Fallzahlen die Expertise und Erfahrung in der Behandlung mit Glioblastom-Patienten fehlt. Zudem ist die optimale Versorgung des Patienten häufig verkompliziert dadurch, dass die Vorstellung bei den an der Behandlung beteiligten Fachrichtungen in verschiedenen Krankenhäusern oder in niedergelassenen Praxen erfolgt, so dass

die interdisziplinäre Kommunikation beeinträchtigt wird und durch den damit verbundenen höheren Aufwand bzw. Umstand für den Patienten potentiell eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass wichtige Follow-up-Termine nicht wahrgenommen werden. Unsere Studie zeigt ebenso wie Brandes et al. 2014 und Gramatzki et al. 2016, dass die Behandlung an einem spezialisierten Zentrum einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Das Universitätsklinikum Regensburg als ein Behandlungszentrum mit optimalen Strukturen und entsprechend etablierter Expertise bietet den Patienten somit die Chance eine Therapie entsprechend seiner persönlichen Situation auf höchster Evidenz und Erfahrung zu erhalten.

Uns ist bewusst, dass die Wahl des Zeitraums von Januar 2005 bis Ende 2013 mit dem Datum der Zentrumsgründung als Trennlinie dabei arbiträr erscheinen mag. Natürlich sind die jeweiligen Veränderungen im Zuge der Zentrumsgründung nicht von einem Tag auf den anderen erfolgt und es handelt sich vielmehr um einen kontinuierlichen, und langfristigen Prozess. Um jedoch eine passende Vergleichsgruppe bilden zu können, welche die Veränderungen in der Versorgungsstruktur optimal abbildet, erschien uns der Zeitpunkt der Gründung des Zentrums für Hirntumore am geeignetsten. Zudem konnten wir durch die Abbildung des Zeitraums erst nach dem Stupp-Protokoll einen großen potentiellen Einflussfaktor bezogen auf die Therapie ausschließen. Natürlich leidet unsere Studie auch an den typischen Schwachpunkten einer retrospektiven Studie [192]. Die Wertigkeit einer prospektiven Studie können unsere Hypothesen aufgrund mangelnder anerkannter Beweise über die Richtung des vorliegenden Kausalzusammenhangs nicht erreichen. Ein häufig angeführter weiterer Kritikpunkt an retrospektiv durchgeführten Studien stellt meist die Auswertung der Dokumentation dar. Das nachträgliche Auswerten stellt natürlich eine Fehlerquelle dar, da ein gewisser Informationsgehalt durch die erhebende Person möglicherweise nicht zuverlässig oder gar nicht erhoben wurde, da sie sich der späteren Bedeutung weder im Klaren war noch sein konnte. Tatsächlich war dies bei der Auswertung der Arztbriefe bisweilen problematisch, da z.B. in Einzelfällen kein KPS dokumentiert wurde oder abhängig von der Klinik und dem Behandler teils eine unterschiedlich ausführliche Dokumentation des neurologischen Status erfolgte und die Beschreibung auch interindividuelle Differenzen aufwies. Allerdings konnten wir auf Grundlage dieser klinischen Untersuchungen den Karnofsky Performance Score

sowie den MRC-NPS-Score weitestgehend zuverlässig abschätzen. Zudem konnten wir durch die nahezu lückenlose Dokumentation zu den einzelnen Patienten, was uns vor allem auch durch die Hilfe des Studienbüros der Neurologie und des Tumorzentrums Regensburg möglich war, ein objektives Bild von dem jeweiligen Patienten erhalten, da die Dokumentation der Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchungen in deskriptiv-eindeutiger Fachsprache beschrieben wurden. Auffallend war hierbei, dass sich im Zeitraum der Zentrumsgründung gerade bei der Dokumentation Verbesserungen ergeben haben, so dass die Arztbriefe im Zuge dessen einen onkologischen Verlauf des jeweiligen Patienten enthielten. Ziel der Studie war es jedoch nicht nur den Einfluss der Zentrumsgründung auf das Patientenoutcome zu belegen, sondern auch die Abbildung der neurochirurgischen Therapie und des Effekts auf das Gesamtüberleben. Gerade die Frage nach dem Nutzen der inkompletten Resektion beschäftigt die Neurochirurgie hierbei schon lange. Es existieren hierbei sehr gegenläufige Meinungen, so dass einige nur für die CR/GTR einen Zusammenhang mit einem besseren Outcome sehen [93-96], während andere Autoren von einer graduellen Zunahme abhängig vom Resektionsausmaß auf das Outcome der Patienten [89-92] berichten. Wir wollten zeigen, dass auch für die inkomplette Resektion im Sinne eines Tumordebulkings ein Vorteil gegenüber der Biopsie besteht. Es zeigte sich, dass 24.3% der Patienten des Gesamtkollektivs, die biopsiert wurden ein medianes Gesamtüberleben von 5.8 Monaten aufweisen. Von den anderen 75.7% Patienten wurden jeweils die Hälfte komplettreseziert (47.1%) und die andere teilreseziert (52.9%), diese Ergebnisse zeigten sich nahezu konsistent mit den Daten ähnlicher ausgerichteter Studien (vgl. Tab. 9). Die teilresezierte Kohorte überlebte dabei mit durchschnittlich 13.3 Monaten mehr als doppelt so lange wie die Patienten aus der Biopsie-Gruppe. Mit 20.6 Monaten hatten die Komplettresezierten Patienten das längste Gesamtüberleben ($p=0.01$). Natürlich dürfen wir hier im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns nicht außer Acht lassen, dass sich gerade in Bezug auf die Biopsie-Kohorte ein klarer Selektionsbias ergibt. Tendenziell sind Patienten, welche ausschließlich biopsiert werden, meistens einer Operation nicht zugänglich. Aufgrund eines diffusen Tumorwachstums, der Affektion eloquenter Hirnarreale, patientenbezogener Risikofaktoren wie Alter und Komorbiditäten kann bei einem nicht irrelevanten Anteil an Patienten eine operative Entfernung des Tumorgewebes nicht erfolgen [193]. Auch bei unseren Patienten zeigte sich in der Biopsiegruppe ein höheres

Durchschnittsalter (median 68.6 Jahre vs. 64.5 Jahren bei IR und 60.5 Jahren bei CR) sowie ein niedrigerer KPS (median 70 vs. jeweils 80 bei CR/IR). Um eine entsprechende Therapieentscheidung zu treffen muss jedoch eine histologische Diagnose erfolgen und somit auf eine Biopsie zurückgegriffen werden. Dieses Ergebnis ist gerade aus Patientensicht von enormer Relevanz, da in Anbetracht der Notwendigkeit einer histologischen Diagnose ein Überlebensvorteil der inkompletten Resektion gegenüber der Biopsie auch eine Rechtfertigung des invasiveren Eingriffs gegenüber einer tendenziell komplikationsärmeren Biopsie darstellt. Im Vergleich mit einer anderen in Deutschland durchgeführten Versorgungsstudie von Kreth et al. 2013 findet sich interessanterweise jedoch eine deutliche Abweichung zu unseren Ergebnissen. Kreth et al. konnten für das Gesamtüberleben nach inkompletter Resektion gegenüber der Biopsie keinen signifikanten Unterschied zeigen (median: 11.7 vs. 8.7, $p=0.1$) [94], obwohl lediglich das Alter der Biopsiegruppe signifikant (median 65 vs. 60 Jahre, $p=0.008$) höher war, während der KPS (median jeweils 80, $p=0.5$) sowie die Beteiligung eloquenter Strukturen (23.6% vs. 19.4%; $p = 0.4$) balanciert waren. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die biopsierten Patienten verhältnismäßig häufiger einer Rezidivtherapie erhielten als die teilresezierte Gruppe. Insgesamt fällt auf, dass nur 46.7% der Patienten von Kreth et al. eine Rezidivtherapie erhielten, während in Regensburg 81.2% der Patienten einer Rezidivtherapie zugeführt wurden. Schließlich zeigte sich auch in unserer Studie in der multivariaten Analyse Alter und MGMT-Status als signifikante Variable, welche Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikant beeinflussen. Um den Wert der inkompletten Resektion gegenüber der Biopsie also deutlicher zu machen, betrachteten wir daher neben dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben auch den funktionell-neurologischen Status der Patienten und seine Beeinflussung im Sinne einer Verbesserungsrate durch das etwaige operative Verfahren. Hierzu zogen wir den MCR-NPS- und KPS-Score sowie spezifische Symptome heran, welche häufig mit dem Glioblastom vergesellschaftet sind: Aphasie, Gesichtsfeldausfälle, Hirnnervenausfälle und Hemiparese [20, 21, 24]. Die Werte hierzu wurden dabei präoperativ erhoben sowie bis zu 30 Tage postoperativ – also vor Einleitung der Radiochemotherapie. Hier zeigte sich deutlich, dass im Zuge der Biopsie kaum eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden konnte, wohingegen die resezierten Patienten – unabhängig vom Grad der Resektion – eine oft deutliche Verbesserung erfuhren (Biopsie vs. Resektion: $p < 0.001$).

Betrachtet man nun die Verbesserungsraten von inkompletter und kompletter Resektion genauer, wird sichtbar, dass auch eine inkomplette Resektion im Sinne eines Tumordebulkings zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik im Gegensatz zur Biopsie ($p < 0.001$) führt. Bezeichnend ist hierbei, dass der Unterschied zwischen kompletter und inkompletter Resektion für nahezu alle Variablen nur marginal ist (vgl. Abb. 6). Lediglich für zwei Symptome zeigten sich signifikante Unterschiede für eine bestimmte Art der Resektion: bei Patienten mit Hemiparese konnten wir einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Komplettresektion feststellen (94.4% Verbesserung bei den Komplettresezierten vs. 41.2% bei den Teilresezierten, $p < 0.01$), wohingegen Patienten mit Gesichtsfelddefekten eine gegensinnige Korrelation aufwiesen. Hier fiel die Verbesserungsrate der Komplettresektion eher schlechter gegenüber der inkompletten Resektion aus ($p < 0.01$).

Unsere Feststellung, dass gerade Affektionen der Sehbahn mit Gesichtsfeldausfällen postoperativ ein deutlich geringeres Verbesserungspotential aufwiesen als andere Ausfälle bildet hierbei auch ein bekanntes Problem in der Neuropsychologie zur neuronalen Plastizität ab [194-196]. Während bei den anderen betrachteten Symptomen meist über 50% der Patienten eine Symptombesserung erfuhren, waren es bei den Gesichtsfeldausfällen lediglich 38.1%. Diese Beobachtung wurde an der Universitätsklinik Regensburg bereits in einer anderen retrospektiven Studie zur Behandlungsstruktur bei Patienten mit Hirnmetastasen gezeigt. [197] Auch hier zeigte sich in 10.2% der Fälle ein Gesichtsfeldausfall, wobei hier kein Patient postoperativ eine Verbesserung erfuhr. 85.7% wiesen einen stabilen Befund auf, 9.5% zeigten gar eine Verschlechterung. Seit Jahren wird in der Neuropsychologie die Frage nach der neuronalen Plastizität im optischen System diskutiert.

Grundsätzlich scheint ein gewisses Potential zur Regeneration des Gesichtsfeldes zu bestehen [196]. Dennoch scheinen Gesichtsfeldausfälle einem neuropsychologischen Training zur Aktivierung der neuronalen Plastizität schlechter zugänglich, bisher gängige Methoden weisen starke Einflussfaktoren auf [198, 199]. Aufgrund der massiven Einschränkungen für die Patienten, welche der Verlust des Gesichtsfeldes mit sich bringt, sollte diese Beobachtung nicht unterschätzt werden. In Anbetracht der schlechten Regenerationsfähigkeit kommt daher einer möglichst Sehbahn-schonenden Operationsweise mit möglichst genauer Lokalisation eloquenter Bahnen eine große Bedeutung zu.

Mit unserer Herangehensweise konnten wir also zum einen eindeutig zeigen, dass der inkompletten Resektion gegenüber der Biopsie der Vorzug zu geben ist - insofern sich eine offene Resektion nicht aus den bereits oben erwähnten Gründen verbietet sowie auch abbilden welche Ausfallserscheinungen am wenigsten von einer IR bzw. CR profitieren. Bisherige Studien zur Analyse der Behandlungsstruktur haben das Outcome in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen nicht in dieser hohen, symptombezogenen Auflösung betrachtet und meist nur Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Zusammenhang mit des Resektionsausmaß betrachtet. Solange eine kurative Option bei Patienten mit Glioblastom jedoch nicht gegeben ist, muss es das höchste Ziel aller an der Behandlung beteiligten Fachrichtungen sein, dem Patienten eine Therapie zu ermöglichen, die die Symptomlast unter geringem Risiko höchstmöglich reduziert und das Gesamtüberleben erhöht. Unsere Studie belegt die Überlegenheit der Resektionen gegenüber der Biopsie erstmalig in diesem Ausmaß. So können dem Patienten praxisbezogenere Fakten für den Nutzen der Resektion geliefert werden, was das therapeutische Vorgehen transparenter macht und so die Compliance fördern kann. Wir sehen es somit als unabdingbar, dass in der aktuellen Situation die therapeutischen Möglichkeiten nach eben diesen Gesichtspunkten der symptomatischen Besserung näher untersucht werden.

6 Schlussfolgerung

In Anbetracht der Tatsache, dass bei der Behandlung von Patienten mit Glioblastom nach wie vor ein Durchbruch aussteht, stellen Versorgungsstudien eine wichtige Maßnahme dar, um die verfügbaren therapeutischen Ansätze in Bezug auf ihren Nutzen für die Patienten zu bewerten und so Handlungsmaßstäbe für unterschiedliche Patientensituationen zu definieren. Wie unsere Ergebnisse zeigen, sind gerade Patienten mit eher seltenen Erkrankungen an speziell organisierten Zentren, welche eine entsprechende Behandlungsstruktur und Expertise anbieten können, besser aufgehoben. So kann ihnen in dieser besonders schweren Lebensphase ein Gefühl von Sicherheit und Professionalität vermittelt werden. Dem Patienten bieten solche Studien belegte Aussagen zum Wert der Resektion in ihrer individuellen Situation und bilden damit auch die Grundlage für eine möglichst Evidenz – basierte Beratung des „mündigen Patienten“. Die Komplexität der

Therapie, wie auch ihre Effektivität im jeweiligen Kontext führen dazu, dass Therapieentscheidungen für den Patienten eine enorme Tragweite entfalten. Durch eine Bewertung der Resektion nicht allein anhand des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens, finden sich mit unserem Ansatz greifbare Antworten auf Fragen der Patienten, welche nicht nur das „wie lange?“ sondern vor allem auch das „wie?“ interessiert. Betrachtet man gerade unsere Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomen und der Besserung durch eine operative Entfernung, lassen sich hier für Patienten besonders relevante Informationen ableiten. Unsere Studie sollte im Idealfall als Musterbeispiel für weitere Institutionen dienen, um unsere Ergebnisse - ganz im Sinne des Bench-Marking – vergleichen zu können und so Verbesserungen in der Behandlungsstruktur aller Institutionen zu erreichen.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Beschreibung der RTOG-RPA-Klassen.....	11
Tabelle 2. Karnofsky Performance Scale.....	35
Tabelle 3. Medical Research Council-Neurological Performance Status Scale (MRC-NPS).....	35
Tabelle 4. Verteilung der neurologischen Ausfälle und postoperative Veränderung der Symptomatik (asymptomatischer/ verbesserter Anteil der Patienten).....	40
Tabelle 5. Verteilung von Resektionsausmaß.....	42
Tabelle 6. Demographische Daten der Glioblastom Patienten vor und nach Gründung des Zentrums für Hirntumore.....	46
Tabelle 7. Anteil spezieller diagnostischer Verfahren stratifiziert nach dem Zeitpunkt der Behandlung.....	46
Tabelle 8. Operative Daten stratifiziert nach dem Zeitpunkt der Behandlung.....	47
Tabelle 9. Anteil spezieller operativer Methoden stratifiziert nach dem Behandlungszeitpunkt	47
Tabelle 10. Rezidivtherapie-Häufigkeit stratifiziert nach dem Behandlungszeitpunkt.....	48
Tabelle 11. Vergleich der Daten nach Zentrumsgründung mit anderen Studienergebnissen und ähnlichem Studiendesign.....	51
Tabelle 12. Bekannte prognostische Faktoren im Vergleich mit anderen Kohortenstudien.....	52

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Tumorlokalisation nach Hirnlappen.....	38
Abb. 2 Vergleich KPS Score und MCR-NPS Score prä- und postoperativ.....	39
Abb. 3 Mittleres Progressionsfreies Überleben aller 391 Patienten.....	41
Abb. 4 Mittleres Gesamtüberleben aller 391 Patienten.....	41
Abb. 5 Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit neudiagnostizierten GBM nach Biopsie, IR und CR.....	42

Abb. 6 Verbesserung von Funktionalität und neurologischen Ausfällen bei Patienten mit neudiagnostiziertem GBM in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß.....	44
Abb. 7 Verschlechterung der Neurologie abhängig vom Resektionsausmaß.....	45
Abb. 8 PFS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung vor bzw. nach Zentrumsgründung.....	49
Abb. 9 OS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Behandlung vor bzw. nach Zentrumsgründung.....	49

7.3 Literaturverzeichnis

1. Crocetti, E., et al., *Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe*. European Journal of Cancer, 2012. 48(10): p. 1532-42.
2. DeAngelis, L.M., *Brain tumors*. New England Journal of Medicine, 2001. 344(2): p. 114-123.
3. Brandes, A.A., et al., *Glioblastoma in adults*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2008. 67(2): p. 139-152.
4. Fisher, J.L., et al., *Epidemiology of brain tumors*. Neurologic Clinics, 2007. 25(4): p. 867-90, vii.
5. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Epidemiology and etiology of gliomas*. Acta Neuropathologica, 2005. 109(1): p. 93-108.
6. Wrensch, M., et al., *Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature*. Neuro-Oncology, 2002. 4(4): p. 278-299.
7. Inskip, P.D., M.S. Linet, and E.F. Heineman, *Etiology of brain tumors in adults*. Epidemiol Rev, 1995. 17(2): p. 382-414.
8. *CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States): Primary Brain Tumors in the United States Report 1995-1999*, in *Central Brain Tumor Registry of the United States. 2002-2003*: Chicago. p. 591-600.
9. Dolecek, T.A., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009*. Neuro-oncology, 2012. 14 Suppl 5: p. v1-49.
10. Fan, K.J. and G.H. Pezeshkpour, *Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985*. J Natl Med Assoc, 1992. 84(10): p. 858-63.

11. Ohgaki, H., *Epidemiology of brain tumors*. Methods in Molecular Biology, 2009. 472: p. 323-342.
12. Curran, W.J., Jr., et al., *Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials*. J Natl Cancer Inst, 1993. 85(9): p. 704-10.
13. Li, J., et al., *Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(3): p. 623-30.
14. Stupp, R., et al., *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*. Lancet Oncol, 2009. 10(5): p. 459-66.
15. Stupp, R., et al., *Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2015. 314(23): p. 2535-43.
16. van den Bent, M.J., et al., *Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma*. J Clin Oncol, 2017. 35(21): p. 2394-2401.
17. Wiemels, J.L., et al., *IgE, allergy, and risk of glioma: update from the San Francisco Bay Area Adult Glioma Study in the temozolomide era*. Int J Cancer, 2009. 125(3): p. 680-7.
18. Forsyth, P.A. and J.B. Posner, *Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients*. Neurology, 1993. 43(9): p. 1678-83.
19. Girvan, A.C., et al., *Glioblastoma treatment patterns, survival, and healthcare resource use in real-world clinical practice in the USA*. Drugs Context, 2015. 4.
20. McGirt, M.J., et al., *Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme*. Neurosurgery, 2009. 65(3): p. 463-9; discussion 469-70.
21. Yuile, P., et al., *Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables*. J Clin Neurosci, 2006. 13(7): p. 747-51.
22. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, *Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review*. JAMA, 2013. 310(17): p. 1842-50.
23. Sizoo, E.M., et al., *Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients*. Neuro Oncol, 2010. 12(11): p. 1162-6.

24. Marko, N.F., et al., *Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery*. J Clin Oncol, 2014. 32(8): p. 774-82.
25. Graus, F., et al., *Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain*. Neuro Oncol, 2013. 15(6): p. 797-805.
26. Duhrsen, L., et al., *Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma*. Epilepsia, 2018.
27. Ellingson, B.M., et al., *Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials*. Neuro Oncol, 2015. 17(9): p. 1188-98.
28. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Acta Neuropathologica, 2007. 114(2): p. 97-109.
29. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. 131(6): p. 803-20.
30. Piccirilli, M., et al., *Extra central nervous system metastases from cerebral glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinico-pathological remarks on our series of seven cases and critical review of the literature*. Tumori, 2008. 94(1): p. 40-51.
31. Blume, C., et al., *Extracranial glioblastoma with synchronous metastases in the lung, pulmonary lymph nodes, vertebrae, cervical muscles and epidural space in a young patient - case report and review of literature*. BMC Res Notes, 2013. 6: p. 290.
32. Olar, A. and K.D. Aldape, *Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment*. Journal of Pathology, 2014. 232(2): p. 165-77.
33. Brat, D.J., et al., *Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population*. Cancer Research, 2004. 64(3): p. 920-927.
34. Brat, D.J. and E.G. Van Meir, *Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma*. Laboratory Investigation, 2004. 84(4): p. 397-405.

35. Rong, Y., et al., *'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis.* J Neuropathol Exp Neurol, 2006. 65(6): p. 529-39.
36. Nobusawa, S., et al., *IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas.* Clin Cancer Res, 2009. 15(19): p. 6002-7.
37. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2005. 64(6): p. 479-489.
38. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma.* Am J Pathol, 2007. 170(5): p. 1445-53.
39. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *The definition of primary and secondary glioblastoma.* Clin Cancer Res, 2013. 19(4): p. 764-72.
40. Ohgaki, H., et al., *Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study.* Cancer Research, 2004. 64(19): p. 6892-9.
41. Fujisawa, H., et al., *Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas.* Lab Invest, 2000. 80(1): p. 65-72.
42. Nakamura, M., et al., *Loss of heterozygosity on chromosome 19 in secondary glioblastomas.* J Neuropathol Exp Neurol, 2000. 59(6): p. 539-43.
43. Mosrati, M.A., et al., *TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma.* Oncotarget, 2015. 6(18): p. 16663-73.
44. Diplas, B.H., et al., *The genomic landscape of TERT promoter wildtype-IDH wildtype glioblastoma.* Nat Commun, 2018. 9(1): p. 2087.
45. Phillips, H.S., et al., *Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis.* Cancer Cell, 2006. 9(3): p. 157-73.
46. Verhaak, R.G., et al., *Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1.* Cancer Cell, 2010. 17(1): p. 98-110.
47. Sandmann, T., et al., *Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line*

- Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial.* J Clin Oncol, 2015. 33(25): p. 2735-44.
48. Rajaraman, P., et al., *Genome-wide association study of glioma and meta-analysis.* Hum Genet, 2012. 131(12): p. 1877-88.
 49. Brennan, C.W., et al., *The somatic genomic landscape of glioblastoma.* Cell, 2013. 155(2): p. 462-77.
 50. Reifengerger, G., et al., *Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling.* International Journal of Cancer, 2014.
 51. Suva, M.L. and D.N. Louis, *Next-generation molecular genetics of brain tumours.* Curr Opin Neurol, 2013. 26(6): p. 681-7.
 52. Patel, A.P., et al., *Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma.* Science, 2014. 344(6190): p. 1396-401.
 53. Weller, M., et al., *Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon.* Lancet Oncology, 2013. 14(9): p. e370-9.
 54. Kaina, B., et al., *MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents.* DNA Repair (Amst), 2007. 6(8): p. 1079-99.
 55. Wick, W., et al., *MGMT testing-the challenges for biomarker-based glioma treatment.* Nat Rev Neurol, 2014. 10(7): p. 372-85.
 56. Hegi, M.E., et al., *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.* New England Journal of Medicine, 2005. 352(10): p. 997-1003.
 57. Lalezari, S., et al., *Combined analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression and promoter methylation provides optimized prognostication of glioblastoma outcome.* Neuro-oncology, 2013. 15(3): p. 370-81.
 58. Spiegl-Kreinecker, S., et al., *O6-Methylguanine DNA methyltransferase protein expression in tumor cells predicts outcome of temozolomide therapy in glioblastoma patients.* Neuro Oncol, 2010. 12(1): p. 28-36.
 59. Weller, M., et al., *Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network.* Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(34): p. 5743-50.

60. Hegi, M.E., et al., *Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide*. *Clinical Cancer Research*, 2004. 10(6): p. 1871-1874.
61. SongTao, Q., et al., *IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma*. *Cancer Sci*, 2012. 103(2): p. 269-73.
62. Sanson, M., et al., *Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(25): p. 4150-4.
63. Yan, H., et al., *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(8): p. 765-773.
64. Amelot, A., et al., *IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients*. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0130596.
65. Ichimura, K., *Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas*. *Brain Tumor Pathol*, 2012. 29(3): p. 131-9.
66. Turcan, S., et al., *IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype*. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 479-83.
67. Koivunen, P., et al., *Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation*. *Nature*, 2012. 483(7390): p. 484-8.
68. Hartmann, C., et al., *Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas*. *Acta Neuropathol*, 2010. 120(6): p. 707-18.
69. Appin, C.L., et al., *Glioblastoma with oligodendroglioma component (GBM-O): molecular genetic and clinical characteristics*. *Brain Pathol*, 2013. 23(4): p. 454-61.
70. Mizoguchi, M., et al., *Molecular characteristics of glioblastoma with 1p/19q co-deletion*. *Brain Tumor Pathol*, 2012. 29(3): p. 148-53.
71. Weller, M., et al., *Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with*

- concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy*. International Journal of Cancer, 2014. 134(10): p. 2437-47.
72. Montano, N., et al., *Expression of EGFRvIII in Glioblastoma: Prognostic Significance Revisited*. Neoplasia, 2011. 13(12): p. 1113-21.
 73. Pelloski, C.E., et al., *Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(16): p. 2288-94.
 74. Zhang, H., et al., *ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies*. J Clin Invest, 2007. 117(8): p. 2051-8.
 75. Dutta, P.R. and A. Maity, *Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy*. Cancer Lett, 2007. 254(2): p. 165-77.
 76. Frederick, L., et al., *Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas*. Cancer Res, 2000. 60(5): p. 1383-7.
 77. Nishikawa, R., et al., *A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. 91(16): p. 7727-31.
 78. Heimberger, A.B., et al., *The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients*. J Transl Med, 2005. 3: p. 38.
 79. Weller, M., et al., *Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. 18(10): p. 1373-1385.
 80. Hartmann, C., et al., *Long-Term Survival in Primary Glioblastoma With Versus Without Isocitrate Dehydrogenase Mutations*. Clinical Cancer Research, 2013. 19(18): p. 5146-5157.
 81. Weller, M., et al., *EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma*. Lancet Oncol, 2014. 15(9): p. e395-403.
 82. Vogelbaum, M.A., et al., *Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group*. Neurosurgery, 2012. 70(1): p. 234-43; discussion 243-4.
 83. Jackson, R.J., et al., *Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas*. Neuro-oncology, 2001. 3(3): p. 193-200.

84. Eyupoglu, I.Y., M. Buchfelder, and N.E. Savaskan, *Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome*. *Nat Rev Neurol*, 2013. 9(3): p. 141-51.
85. Stummer, W. and M.A. Kamp, *The importance of surgical resection in malignant glioma*. *Current Opinion in Neurology*, 2009. 22(6): p. 645-9.
86. Vuorinen, V., et al., *Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study*. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 2003. 145(1): p. 5-10.
87. Pichlmeier, U., et al., *Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients*. *Neuro-oncology*, 2008. 10(6): p. 1025-1034.
88. Stummer, W., et al., *Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias*. *Neurosurgery*, 2008. 62(3): p. 564-576; discussion 564-576.
89. Sanai, N., et al., *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas*. *Journal of Neurosurgery*, 2011. 115(1): p. 3-8.
90. Chaichana, K.L., et al., *Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma*. *Neuro-oncology*, 2014. 16(1): p. 113-22.
91. Orringer, D., et al., *Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival*. *Journal of Neurosurgery*, 2012. 117(5): p. 851-9.
92. McGirt, M.J., et al., *Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma*. *Journal of Neurosurgery*, 2009. 110(1): p. 156-62.
93. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. *Journal of Neurosurgery*, 2001. 95(2): p. 190-198.
94. Kreth, F.W., et al., *Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy*. *Annals of Oncology*, 2013. 24(12): p. 3117-23.
95. Kuhnt, D., et al., *Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance*. *Neuro-oncology*, 2011. 13(12): p. 1339-48.

96. Li, Y.M., et al., *The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?* J Neurosurg, 2016. 124(4): p. 977-88.
97. Gulati, S., et al., *The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma.* World Neurosurg, 2011. 76(6): p. 572-9.
98. Barbosa, B.J., et al., *Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies.* Neurosurg Rev, 2014.
99. Kombos, T., et al., *Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas.* Journal of Clinical Neurophysiology, 2009. 26(6): p. 422-5.
100. Danks, R.A., et al., *Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex.* J Neurooncol, 2000. 49(2): p. 131-9.
101. Hansen, E., et al., *Awake craniotomies without any sedation: the awake-awake-awake technique.* Acta Neurochir (Wien), 2013. 155(8): p. 1417-24.
102. Sacko, O., et al., *Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions.* Neurosurgery, 2011. 68(5): p. 1192-8; discussion 1198-9.
103. Brown, T., et al., *Awake craniotomy for brain tumor resection: the rule rather than the exception?* J Neurosurg Anesthesiol, 2013. 25(3): p. 240-7.
104. Willems, P.W., et al., *Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial.* J Neurosurg, 2006. 104(3): p. 360-8.
105. Nimsky, C., et al., *Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging.* Neurosurgery, 2000. 47(5): p. 1070-9; discussion 1079-80.
106. Senft, C., et al., *Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial.* Lancet Oncol, 2011. 12(11): p. 997-1003.
107. Wu, J.S., et al., *3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective,*

- randomized, triple-blind, parallel-controlled trial.* Neurosurgery, 2014. 61 Suppl 1: p. 145-54.
108. Makary, M., et al., *Clinical and economic outcomes of low-field intraoperative MRI-guided tumor resection neurosurgery.* J Magn Reson Imaging, 2011. 34(5): p. 1022-30.
109. Jellison, B.J., et al., *Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. 25(3): p. 356-69.
110. Wu, J.S., et al., *Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts.* Neurosurgery, 2007. 61(5): p. 935-48; discussion 948-9.
111. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients.* Journal of Neurosurgery, 2000. 93(6): p. 1003-13.
112. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.* Lancet Oncology, 2006. 7(5): p. 392-401.
113. Aldave, G., et al., *Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery.* Neurosurgery, 2013. 72(6): p. 915-20; discussion 920-1.
114. Schebesch, K.M., et al., *Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery-- a feasibility study.* Acta Neurochir (Wien), 2013. 155(4): p. 693-9.
115. Feigl, G.C., et al., *Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring.* J Neurosurg, 2010. 113(2): p. 352-7.
116. Zhu, F.P., et al., *Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study.* Neurosurgery, 2012. 71(6): p. 1170-83; discussion 1183-4.
117. Coburger, J., et al., *Surgery for Glioblastoma: Impact of the Combined Use of 5-Aminolevulinic Acid and Intraoperative MRI on Extent of Resection and Survival.* PLoS One, 2015. 10(6): p. e0131872.

118. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. 352(10): p. 987-96.
119. Kristiansen, K., et al., *Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group*. Cancer, 1981. 47(4): p. 649-52.
120. Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial*. J Neurosurg, 1978. 49(3): p. 333-43.
121. Laperriere, N., et al., *Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review*. Radiother Oncol, 2002. 64(3): p. 259-73.
122. Keime-Guibert, F., et al., *Radiotherapy for glioblastoma in the elderly*. New England Journal of Medicine, 2007. 356(15): p. 1527-35.
123. Roa, W., et al., *Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial*. J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1583-8.
124. Wick, W., et al., *Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(7): p. 707-15.
125. Malmstrom, A., et al., *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(9): p. 916-26.
126. Perry, J.R., et al., *Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma*. N Engl J Med, 2017. 376(11): p. 1027-1037.
127. Stewart, L.A., *Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials*. Lancet, 2002. 359(9311): p. 1011-8.
128. Medical Research Council Brain Tumor Working, P., *Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial*. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 509-18.

129. Westphal, M., et al., *A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma*. *Neuro Oncol*, 2003. 5(2): p. 79-88.
130. Westphal, M., et al., *Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148(3): p. 269-75; discussion 275.
131. Chinot, O.L., et al., *Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2014. 370(8): p. 709-22.
132. Gilbert, M.R., et al., *A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2014. 370(8): p. 699-708.
133. Saran, F., et al., *Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy*. *Neuro Oncol*, 2016.
134. Stupp, R., et al., *Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2017. 318(23): p. 2306-2316.
135. Stupp, R., et al., *NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality*. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(14): p. 2192-202.
136. Butowski, N., et al., *A roundtable discussion on the clinical challenges and options for the treatment of glioblastoma: introducing a novel modality, TTFields*. *Seminars in Oncology*, 2013. 40(6): p. S2-4.
137. Kirson, E.D., et al., *Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields)*. *BMC Med Phys*, 2009. 9: p. 1.
138. Kirson, E.D., et al., *Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields*. *Cancer Res*, 2004. 64(9): p. 3288-95.
139. Hou, L.C., et al., *Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options*. *Neurosurgical Focus*, 2006. 20(4): p. E5.
140. Campos, B., et al., *A comprehensive profile of recurrent glioblastoma*. *Oncogene*, 2016.

141. Choucair, A.K., et al., *Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas*. J Neurosurg, 1986. 65(5): p. 654-8.
142. Loeffler, J.S., et al., *Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. 19(6): p. 1455-62.
143. Macdonald, D.R., et al., *Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma*. Journal of Clinical Oncology, 1990. 8(7): p. 1277-1280.
144. Chinot, O.L., et al., *Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. 13(5): p. 347.
145. Wen, P.Y., et al., *Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group*. Journal of Clinical Oncology, 2010. 28(11): p. 1963-72.
146. Johnson, B.E., et al., *Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma*. Science, 2014. 343(6167): p. 189-93.
147. Weller, M., et al., *Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet?* Neuro Oncol, 2013. 15(1): p. 4-27.
148. Park, C.K., et al., *A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma*. Neuro Oncol, 2013. 15(8): p. 1096-101.
149. Roy, S., et al., *Recurrent Glioblastoma: Where we stand*. South Asian J Cancer, 2015. 4(4): p. 163-73.
150. Oppenlander, M.E., et al., *An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity*. J Neurosurg, 2014. 120(4): p. 846-53.
151. Suchorska, B., et al., *Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma--results from the DIRECTOR trial*. Neuro Oncol, 2016. 18(4): p. 549-56.
152. Audureau, E., et al., *Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioblastoma: a decision-tree-based model*. J Neurooncol, 2018. 136(3): p. 565-576.
153. Vogelbaum, M.A., *The benefit of surgical resection in recurrent glioblastoma*. Neuro Oncol, 2016. 18(4): p. 462-3.

154. Wick, W., et al., *Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma*. J Clin Oncol, 2010. 28(7): p. 1168-74.
155. Ahluwalia, M.S., *2010 Society for Neuro-Oncology Annual Meeting: a report of selected studies*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. 11(2): p. 161-3.
156. van den Bent, M.J., et al., *Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034*. J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1268-74.
157. Brandes, A.A., et al., *How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial*. Neurology, 2004. 63(7): p. 1281-4.
158. Reithmeier, T., et al., *BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors*. BMC Cancer, 2010. 10: p. 30.
159. Happold, C., et al., *ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era*. J Neurooncol, 2009. 92(1): p. 45-8.
160. Addeo, R., et al., *Fotemustine and recurrent glioblastoma: possible new opportunities for an old drug*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. 64(5): p. 863-6.
161. Brandes, A.A., et al., *Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO)*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. 64(4): p. 769-75.
162. Fabrini, M.G., et al., *A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma*. J Neurooncol, 2009. 92(1): p. 79-86.
163. Scoccianti, S., et al., *Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience*. Anticancer Drugs, 2008. 19(6): p. 613-20.
164. Kappelle, A.C., et al., *PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme*. Neurology, 2001. 56(1): p. 118-20.
165. Schmidt, F., et al., *PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma*. Neurology, 2006. 66(4): p. 587-9.
166. Friedman, H.S., et al., *Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma*. J Clin Oncol, 2009. 27(28): p. 4733-40.

167. Taal, W., et al., *Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. 15(9): p. 943-53.
168. Kreisl, T.N., et al., *A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma*. *Neuro Oncol*, 2011. 13(10): p. 1143-50.
169. Wick, W., et al., *Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2017. 377(20): p. 1954-1963.
170. Amit, D., et al., *Transcriptional targeting of glioblastoma by diphtheria toxin-A driven by both H19 and IGF2-P4 promoters*. *Int J Clin Exp Med*, 2012. 5(2): p. 124-35.
171. Cohen-Inbar, O. and M. Zaaroor, *Glioblastoma multiforme targeted therapy: The Chlorotoxin story*. *J Clin Neurosci*, 2016.
172. Schijns, V.E., et al., *First clinical results of a personalized immunotherapeutic vaccine against recurrent, incompletely resected, treatment-resistant glioblastoma multiforme (GBM) tumors, based on combined allo- and auto-immune tumor reactivity*. *Vaccine*, 2015. 33(23): p. 2690-6.
173. Hunn, M.K., et al., *Dendritic cell vaccination combined with temozolomide retreatment: results of a phase I trial in patients with recurrent glioblastoma multiforme*. *J Neurooncol*, 2015. 121(2): p. 319-29.
174. Bloch, O., et al., *Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial*. *Neuro Oncol*, 2014. 16(2): p. 274-9.
175. Pace, A., et al., *End of life issues in brain tumor patients*. *J Neurooncol*, 2009. 91(1): p. 39-43.
176. Heese, O., et al., *End-of-life caregivers' perception of medical and psychological support during the final weeks of glioma patients: a questionnaire-based survey*. *Neuro Oncol*, 2013. 15(9): p. 1251-6.
177. Silbergeld, D.L., R.C. Rostomily, and E.C. Alvord, Jr., *The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults*. *Journal of Neuro-Oncology*, 1991. 10(2): p. 179-185.
178. Flechl, B., et al., *The caregivers' perspective on the end-of-life phase of glioblastoma patients*. *J Neurooncol*, 2013. 112(3): p. 403-11.

179. Sizoo, E.M., et al., *The end-of-life phase of high-grade glioma patients: dying with dignity?* *The Oncologist*, 2013. 18(2): p. 198-203.
180. Sen, M., et al., *Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis.* *Radiother Oncol*, 1998. 46(1): p. 33-8.
181. Babu, R. and D.C. Adamson, *Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRvIII-positive glioblastoma.* *Core Evid*, 2012. 7: p. 93-103.
182. Chamberlain, M.C. and B.T. Kim, *Nivolumab for patients with recurrent glioblastoma progressing on bevacizumab: a retrospective case series.* *J Neurooncol*, 2017. 133(3): p. 561-569.
183. Mehta, M., et al., *Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients.* *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 111: p. 60-65.
184. Kesari, S., Z. Ram, and E.F.T. Investigators, *Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial.* *CNS Oncol*, 2017. 6(3): p. 185-193.
185. De Bonis, P., et al., *The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma.* *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2012.
186. Kutikova, L., et al., *Utilization and cost of health care services associated with primary malignant brain tumors in the United States.* *J Neurooncol*, 2007. 81(1): p. 61-5.
187. Brandes, A.A., et al., *Pattern of care and effectiveness of treatment for glioblastoma patients in the real world: Results from a prospective population-based registry. Could survival differ in a high-volume center?* *Neurooncol Pract*, 2014. 1(4): p. 166-171.
188. Chinot, O.L., et al., *AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme.* *Adv Ther*, 2011. 28(4): p. 334-40.
189. Dimou, S., et al., *A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection.* *Neurosurg Rev*, 2013. 36(2): p. 205-14; discussion 214.

190. Mehdorn, H.M., F. Schwartz, and J. Becker, *Awake Craniotomy for Tumor Resection: Further Optimizing Therapy of Brain Tumors*. Acta Neurochir Suppl, 2017. 124: p. 309-313.
191. Gramatzki, D., et al., *Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009*. Cancer, 2016. 122(14): p. 2206-15.
192. Grimes, D.A. and K.F. Schulz, *Cohort studies: marching towards outcomes*. Lancet, 2002. 359(9303): p. 341-5.
193. Stummer, W., et al., *Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study*. Clinical article. J Neurosurg, 2011. 114(3): p. 613-23.
194. Martin, M.B., et al., *Cerebral versus Ocular Visual Impairment: The Impact on Developmental Neuroplasticity*. Front Psychol, 2016. 7: p. 1958.
195. Silveira-Moriyama, L., *Neuroplasticity and neuromodulation in children*. Eur J Paediatr Neurol, 2017. 21(1): p. 3.
196. Sabel, B.A., *[Are Visual Field Defects Reversible? - Visual Rehabilitation with Brains]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2017. 234(2): p. 194-204.
197. Schodel, P., et al., *Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome*. Int J Mol Sci, 2013. 14(5): p. 8708-18.
198. Horton, J.C., *Vision restoration therapy: confounded by eye movements*. British Journal of Ophthalmology, 2005. 89(7): p. 792-794.
199. Horton, J.C., *Disappointing results from Nova Vision's visual restoration therapy*. British Journal of Ophthalmology, 2005. 89(1): p. 1-2.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit auf so verschiedene Art und Weise unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Proescholdt für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen in meine Arbeitsweise, die wertvollen Anregungen und die Motivation während der anstrengenden Phase der Datensammlung sowie die konstruktive Kritik. Insbesondere sein außerordentliches Engagement und die gute Betreuung haben mir geholfen, das Thema in seiner Tragweite zu verstehen und dies entsprechend umzusetzen.

Besonders danken möchte ich auch Birgit Hirschmann, Anette Lohmeier und Eva-Maria Störr für die Hilfe bei der Datenbank und die Motivation und Hilfe, wenn mal etwas nicht so funktioniert hat, wie es sein sollte.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und Werner, die mich unermüdlich unterstützt haben und mir geholfen haben, mein Ziel nie aus den Augen zu verlieren.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Melanie Perras
Gumpelzhaimerstraße 3
93049 Regensburg
Handy: 0170/3859410
E-Mail: melanie.perras@icloud.com

geboren am 23. Dezember 1985 in Regensburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

HOCHSCHULBILDUNG

11/2017 bis 11/2018
Regensburg

Studium der Humanmedizin
Praktisches Jahr
Abschluss: 3. Staatsexamen (Note 2)

03/2015 bis
voraussichtlich
Ende 2018

Klinik für Neurochirurgie der
Universitätsklinik Regensburg
Dissertation unter der Betreuung von
PD Dr. med. Martin Proescholdt

WS 2014/15 bis
SS 2016/17

Studium der Humanmedizin
Klinischer Studienabschnitt
Abschluss: 2. Staatsexamen (Note 3)

WS 2012/13 bis
SS 2014

Studium der Humanmedizin
Vorklinischer Studienabschnitt
Abschluss: 1. Staatsexamen (Note 2,5)

BERUFSERFAHRUNG

01/2019 bis heute

Universitätsklinikum Regensburg,
Poliklinik und Klinik für Chirurgie
Leiter: Prof. Dr. Hans-Jürgen Schlitt
Assistenzärztin

08/2016 bis 01/2019

Novocure GmbH, Root, CH
Reimbursement Specialist

10/2012 bis 10/2016

Neurologische Intensivstation 22b am
Bezirksklinikum, Regensburg
Gesundheits- und Krankenpflegerin

08/2007 bis 09/2009

Johanniter Unfallhilfe, Regensburg
**ehrenamtliche Rettungssanitäterin
und Praxisanleiterin Rettungsdienst**

- Anleitung von Praktikanten und
...Sanitätshelfern
- Einsatz auf KTW, RTW oder NAW

Erste Hilfe Ausbilderin

- Leitung von Ausbildungen in der
..Breitenausbildung sowie in Betrieben
- Assistenz in der Ausbildung zum
..Sanitätshelfer

12/2001 bis 04/2008

Firma Wöhrl, Regensburg
Beschäftigung im Einzelhandel

- Verkauf
- Warenaufbereitung
- Kasse

 **BERUFLICHE AUSBILDUNG**

10/2009 bis 09/2012

Berufsfachschule für Krankenpflege
am Bezirksklinikum Regensburg
**Ausbildung zur Gesundheits- und
Krankenpflegerin**
Abschluss: Staatsexamen (1,2)

02/2008

Johanniter Unfallhilfe Landesverband
Bayern, Unterschleißheim
**Fortbildung zum Praxisanleiter
Rettungsdienst**

09/2007 bis 03/2008

Johanniter Unfallhilfe Landesverband
Bayern, Unterschleißheim
**Fortbildung zur Ausbilderin für
Breitenausbildung**

03/2007 bis 08/2007

Malteserschule, Regensburg
Ausbildung zum Rettungssanitäter
staatliche Abschlussprüfung: 1,7

 **SCHULBILDUNG**

1992 bis 1996

Grundschule am Napoleonstein in
Regensburg

1996 bis 2005

Albrecht Altdorfer Gymnasium in
Regensburg,
Abschluss: Abitur (1,9)

KENNTNISSE

Englisch (gut)

Französisch (Grundkenntnisse)

EDV-Kenntnisse im Umgang mit Microsoft Word und Power Point, Apple Pages und Keynote