

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE

Prof. Dr. med. N. O. Schmidt

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER
UNIVERSITÄT REGENSBURG

TITEL DER DISSERTATION

Bestimmung des Resektionsausmaßes und seine
klinische Konsequenz beim Glioblastom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Denise Esther Ehrensberger

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Hau

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2020

I. Abstract	5
II. Einleitung	9
1. Epidemiologie	9
2. Risikofaktoren	9
3. Diagnose	12
a. Symptome	12
b. Bildgebung	13
c. Histologie und Pathologie	14
4. Therapie	19
a. Symptomatische Therapie	19
b. Resektion	20
c. Radiotherapie	28
d. Chemotherapie	30
e. Tumortherapiefelder	31
5. Tumorprogression	32
a. Progress vs. Pseudoprogess	32
b. Therapie des progredienten Glioblastoms	33
6. Einflussfaktoren auf die Prognose	36
III. Material und Methoden	39
IV. Ergebnisse	44
1. Patientenkollektiv	44

2. Prädiktoren für Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben	47
3. Das Resektionsausmaßes und dessen Auswirkungen auf das Progressionsfreie Intervall	49
4. Das Resektionsausmaßes und dessen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben	56
5. Sicherheit exzessiverer Resektionen	63
V. Diskussion	66
VI. Zusammenfassung	72
VII. Literaturverzeichnis	74
VIII. Danksagung	93

I. Abstract

Einleitung Das Glioblastom ist der häufigste maligne, hirneigene Tumor des Erwachsenenalters und weist mit einem mittleren Gesamtüberleben von 14,6 Monaten nach Erstdiagnose eine besonders schlechte Prognose auf. Ein wichtiges Element der Therapie eines Glioblastoms ist die Resektion. Dabei verlängern sich Überleben und progressionsfreies Intervall am meisten, wenn die gesamte im MRT sichtbare Tumormasse entfernt werden kann, ohne neurologische Defizite auszulösen. Da dies aufgrund der Eloquenz des Wirtsorganes nicht immer möglich ist, inkomplette und komplette Resektionen jedoch ein ähnliches Komplikationsrisiko aufweisen, soll ermittelt werden, ob Patienten von einer inkompletten Resektion profitieren. Weiterhin soll festgestellt werden, wie viel Tumormasse mindestens reseziert werden muss, damit sich ein positiver Einfluss in Bezug auf Symptomlast, Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben einstellt.

Methoden Retrospektiv wurden prospektiv erhobene Patientendaten der Klinik für Neurochirurgie, die

zwischen 2005 und 2013 am Universitätsklinikum Regensburg an einem neudiagnostizierten GBM behandelt wurden, analysiert. Erhoben wurden Initialsymptome, Karnofsky Performance Index (KPI), neurologischer Status, Vorhandensein von Hirndrucksymptomatik, epileptischen Anfällen oder fokal-neurologischen Ausfällen, sowie Informationen zu molekularen Markern (MGMT-Methylierungsstatus, IDH1-Mutationsstatus). Der Resektionsstatus wurde mithilfe der Patientenakten herausgearbeitet, sowie das quantitative Resektionsausmaß (EOR) volumetrisch bestimmt. Als wichtigste Parameter für das Patientenoutcome wurden das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Intervall (PFS) ermittelt. Weitere Outcome-Parameter waren der postoperative neurologische wie funktionelle Status und die Komplikationsrate.

Ergebnisse Von den 241 untersuchten Patienten erhielten 149 eine Resektion und 92 eine Biopsie. Die beiden Gruppen unterschieden sich in Bezug auf ihr Alter (61,8 vs. 66,1 Jahre) und ihren präoperativen KPI (80 vs. 70). Patienten, die ausschließlich eine Biopsie erhielten, wiesen

ein durchschnittliches PFS von 4,4 Monaten auf. Bei Patienten mit einem EOR von 60 bis 80% des Tumorumfangs betrug das PFS 9,5 Monate. Lag das EOR zwischen 80 und 90%, so ergab sich ein PFS von 7,6 Monaten. Bei Resektionen von 90 bis 95% des Tumorumfangs lag das PFS bei 6,4 Monaten. Wurden 95 bis 99% des Tumorumfangs entfernt, betrug das PFS 8,7 Monate. Das OS bei Patienten, bei denen nur eine Biopsie durchgeführt wurde, betrug 5,8 Monate. Wurden 80 bis 90% reseziert werden, so verlängerte sich das OS auf durchschnittlich 15,4 Monate. Bei einem EOR von 90-95%, betrug das OS 13,2 Monate. Bei einem EOR von 95 – 99% wurde ein OS von 17,3 Monaten erreicht. Bei Resektion von 100% des Tumorumfangs erreichte das durchschnittliche Gesamtüberleben 18,4 Monate. Das EOR hatte keinen Einfluss auf perioperative Komplikationsrate, KPI-Veränderungen und postoperativ hinzugekommene neurologische Defizite.

Fazit Patienten, bei denen über 80% des Tumorumfangs entfernt werden kann, bleiben länger ohne Progress, leben länger und haben eine bessere neurologische Performance. Aus diesem Grund sollte bei der Resektion

von Glioblastomen versucht werden, mindestens dieses Resektionsausmaß zu erreichen, ohne jedoch neue neurologische Defizite zu verursachen.

II. Einleitung

1. Epidemiologie

Das Glioblastom ist der häufigste maligne, hirneigene Tumor des Erwachsenenalters. Es macht 65% aller Gliome aus und, mit einem mittleren Gesamtüberleben von 14,6 Monaten nach Erstdiagnose, ist die Prognose dieser Tumorentität besonders schlecht[1]. Nur 3% der Glioblastom-Patienten überleben fünf Jahre oder länger [2]. Insgesamt erkranken ca. 3 bis 4 von 100 000 Patienten jährlich, wobei 60 Prozent der Patienten sind zwischen 55 und 74 Jahren alt sind. Besonders häufig sind Bewohner höher entwickelter Länder, wie den USA, Australien oder Westeuropa betroffen, davon 1,5-mal mehr Männer als Frauen [3, 4].

2. Risikofaktoren

Risikofaktoren für diese hochmaligne Erkrankung sind nur wenige zweifelsfrei nachgewiesen. Der wohl am besten etablierte Risikofaktor, der mit dem Auftreten von Gliomen assoziiert ist, ist die Exposition ionisierender Strahlung [3, 5]. Es gibt zahlreiche Studien, die eine Beziehung zwischen Strahlenexposition und der

Entwicklung von primären Gehirntumoren nachweisen, wobei sowohl Patienten, die der Strahlung von Atombomben ausgesetzt waren, als auch Patienten, die aus therapeutischen Gründen bestrahlt wurden, häufiger erkranken. Bei diesen Gründen für eine therapeutische Bestrahlung kann es sich sowohl um benigne Erkrankungen (wie Tinea capitis [6]), als auch um maligne Erkrankungen, wie Leukämie oder andere Krebserkrankungen [7, 8] handeln. Eine wesentliche Rolle für das Risiko der Patienten, tatsächlich ein Zweitmalignom im Sinne eines primären Hirntumors zu entwickeln stellt dabei das Alter der Patienten dar: Je jünger der Patient bei der Strahlenexposition war, desto größer auch sein Risiko für die spätere Entwicklung eines Glioms [7, 8]. Dies gilt sowohl für diejenigen Patienten, die therapeutisch bestrahlt wurden, als auch für die Überlebenden der Atombombenabwürfe in Nagasaki und Hiroshima – auch hier waren es hauptsächlich die strahlenexponierten Kinder, die später primäre Hirntumoren entwickelten [9].

Weiterhin wurde nachgewiesen, dass es eine genetische Komponente bei der Entstehung von Glioblastomen gibt.

So belegten Malmer anhand einer Studie, bei der mithilfe des Schwedischen Krebsregisters Patienten mit primären Hirntumoren in Bezug zur schwedischen Familiendatenbank gesetzt wurden. Dabei ergab sich eine um den Faktor 2 bis 3 gesteigerte Häufung von primären Hirntumoren bei Verwandten ersten Grades [10]. Einen weiteren Aspekt der familiären Prädisposition zur Entwicklung von Glioblastomen stellen bestimmte Erbkrankheiten dar: So treten beispielsweise im Rahmen des Li Fraumeni-Syndroms im Vergleich zur Gesamtbevölkerung gehäuft Glioblastome auf, und auch Neurofibromatose Typ 1, tuberöse Sklerose und das Lynch-Syndrom steigern das Erkrankungsrisiko [11, 12]. Bei Patienten mit atopischen Erkrankungen dagegen treten Glioblastome etwas seltener auf [13, 14].

Weitere Hinweise auf Risikofaktoren, wie elektromagnetische Strahlung von Mobiltelefonen, Passivrauchen oder berufliche Exposition von bestimmten Materialien (Kunstfaser, Kunstkautschuk, Vinylchlorid, Pestizide) wurden in einigen Studien gefunden, konnten aber noch nicht erhärtet werden [2, 3, 5].

3. Diagnose

a. Symptome

Eine hochmaligne Tumorerkrankung wie das Glioblastom verursacht aufgrund seines aggressiven Wachstums rasch Symptome – mit der Schwierigkeit, dass diese oft so unspezifisch sind, dass sie oft nicht sofort einem Tumor zugeschrieben werden. Das beste Beispiel hierfür sind Kopfschmerzen, die das häufigste Präsentationssymptom von Glioblastomen darstellen. Glioblastomkopfschmerzen unterscheiden sich jedoch in einigen Punkten von vielen Kopfschmerzen harmloserer Ursache: Sie sind schnell progredient, meist unilateral und manifestieren sich i. d. R. eher spät. Vor allem wenn sie von anderen neurologischen Symptomen begleitet werden, sollte an eine intrakranielle Raumforderung gedacht und eine Bildgebung veranlasst werden [15, 16].

Es gibt noch eine Reihe weiterer Symptome, die durch ein Glioblastom verursacht werden können: Je nach Lokalisation des Tumors kann es zu Veränderung in Kognition und Persönlichkeit, Gangunsicherheit, Harninkontinenz oder fokalneurologischen Defiziten, wie zum Beispiel Hirnnervenausfällen, Gedächtnisstörungen

oder Aphasien kommen. Fokale oder generalisierte epileptische Anfälle sind ebenfalls möglich. Glioblastome können durch die entstehende Raumforderung Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen hervorrufen [2, 15, 16].

b. Bildgebung

Sobald der Verdacht auf eine maligne Neubildung im Gehirn besteht, ist eine bildgebende Diagnostik einzuleiten. Dazu ist die Magnetresonanztomographie das Mittel der Wahl [17].

Dabei wird zunächst ein axiales T1-Bild ohne Kontrastmittel angefertigt, in dem sich ein Glioblastom iso- bis hypointens darstellt. Anschließend folgt eine T1-Aufnahme mit Gadolinium in 3 Ebenen. Sollte eine einem Glioblastom entsprechende maligne Raumforderung vorhanden sein, so würde sie sich iso- bis hypointens mit unregelmäßiger, typischerweise girlandenförmiger Kontrastmittelanreicherung präsentieren, wobei begleitend ein ausgeprägtes Hirnödem vorhanden sein kann [18]. Auch eine T2

FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) wird in axialer oder coronarer Ebene angefertigt, in der ein Glioblastom hyperintens erscheint. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die malignen Zellen nicht auf den KM-aufnehmenden Bereich begrenzt sind, sondern auch außerhalb gefunden werden. Als besonders invasiv gelten Glioblastome, die in der T2-Aufnahme nicht scharf begrenzt erscheinen [2, 19].

Ist im MRT eine Glioblastom-verdächtige Raumforderung zu sehen, so folgt in der Regel die mikrochirurgische Resektion. Dies hat folgende Hauptintentionen: Zum einen ist die Gewebeanalyse unerlässlich zur Diagnosestellung [20], zum anderen bringt eine vollständige Resektion dem Glioblastom-Patienten entscheidende Überlebensvorteile [21, 22]. Ist keine Resektion möglich, so sollte zumindest eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden [17].

c. Histologie und Pathologie

Die histologische Klassifikation von Hirntumoren wird nach den Kriterien der World Health Organization

(WHO) vorgenommen. Diese teilt die verschiedenen Tumorarten sowohl nach ihrer Herkunft, als auch gemäß ihrer histologischen und molekulargenetischen Merkmale ein.

Im Falle des Glioblastoms sieht der Neuropathologe folgendes: Einen diffusen, astrozytären Zellverband, der stark infiltrierend wächst. Er findet zelluläre Atypien, Anaplasien, mitotische Aktivität, mikrovaskuläre Proliferation und Nekrosen, um die die Tumorzellen palisadenförmig angeordnet sind [20, 23].

Die morphologischen Kennzeichen des Glioblastoms lassen sich wie folgt herleiten: Durch das schnelle Wachstum ist der Sauerstoffbedarf der Tumorzellen erhöht. Die Neovaskularisation im Bereich des Tumors ist jedoch weder morphologisch noch funktionell geeignet, um diesen gesteigerten Bedarf adäquat zu decken, so dass gerade in gefäßfernen Tumorarealen hypoxische Bereiche entstehen. Diese Hypoxie dient als Motor für die Infiltration, denn die hypoxischen Tumorzellen schütten Wachstumsfaktoren, wie den Hypoxia-inducible Factor (HIF) aus. HIF bewirkt eine gesteigerte Synthese proangiogenetischer Faktoren, wie

VEGF (Vascular endothelial growth factor), was wiederum zu einer verstärkten Tumolvaskularisation führt.

Die entstehenden Tumorgefäße unterscheiden sich jedoch von normalen Blutgefäßen: Sie sind gewunden, oft sakkulär, wesentlich chaotischer organisiert und verfügen über weniger dichte Wände, wodurch immer wieder Blutbestandteile austreten. Nicht selten entstehen darin Thrombosen. Insgesamt fallen die Vaskularisation und damit auch die Sauerstoffversorgung der Tumoren sehr heterogen aus und es entstehen trotz der verstärkten Vaskularisation weitere hypoxische Areale. Diejenigen mit der größten Entfernung zu den eingewachsenen Gefäßen werden durch den anhaltenden Sauerstoffmangel schließlich nekrotisch. Die Tumorzellen, die nahe dieser Nekrosen lokalisiert sind versuchen den hypoxischen Bedingungen zu entkommen und beginnen, aktiv Richtung Tumorperipherie zu migrieren – was der Neuropathologe im Präparat als so genannte Pseudopalisadenzellen sieht [23-27].

Daraus folgt ein Tumor von stark infiltrativer Natur, der seine Zellen diffus über weite Teile des Gehirns verteilen

kann. Einige post-mortem Studien haben gezeigt, dass 20 – 27% der Glioblastome nur begrenzt (< 1 cm) ins umliegende Gewebe eindringen, während 20% sich mehr als 3 cm entfernt von der Tumorzellmasse ausbreiten. Bei 8% der Glioblastome finden sich die Tumorzellen über das gesamte Gehirn verstreut. Eine weitere Besonderheit von Gliomen ist die, dass sie sich entlang der Fasern der weißen Substanz bewegen – im Gegensatz zu Hirnmetastasen von Karzinomen, die mit dem Blutstrom wandern. Dazu binden die Tumorzellen des Glioms zuerst an extrazelluläre Matrix, um sich dann mithilfe verschiedener Proteasen Platz zu verschaffen. Anschließend wandern diese Tumorzellen ein, begleitet vom Wachstum neuer Blutgefäße, und der oben beschriebene Wachstumszyklus beginnt von neuem [19, 28].

Glioblastome sind also nicht lokal auf die Stelle begrenzt, an der man im MRT die Kontrastmittelaufnahme sieht, sondern reichen weit darüber hinaus, ohne dass sich klinisch-bildgebend genau feststellen lässt, wo und wie weit die einzelnen Zellen genau in das normale Gehirn migriert sind [19].

Aufgrund seiner Pleomorphie, der hohen Mitoserate, von Gefäßproliferaten und intratumoralen Nekrosen wird das Glioblastom von der WHO als Grad IV-Tumor eingestuft [20].

Seit 2016 werden Glioblastome von der WHO noch weiter unterteilt, nämlich nach IDH-Wildtyp, IDH-mutiert und not otherwise specified (NOS)[29]. IDH-1 ist ein in Homodimeren organisiertes Enzym des Zitratzyklus, das im Zytosol vorkommt, und die Reaktion von Isozitat zu Alpha-Ketoglutarat katalysiert. Ist das Gen für IDH-1 mutiert, so bilden sich Heterodimere, die nicht katalytisch wirken, wodurch das Tumorwachstum insgesamt verlangsamt wird [30]. Bei IDH-mutierten Glioblastomen handelt es sich meist um sekundäre Glioblastome, die sich aus niedriggradigeren Vorstufen entwickeln, während IDH-Wildtyp-Glioblastome de novo entstehen [20, 31]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt beim Glioblastom, IDH-Wildtyp 62 Jahre, beim Glioblastom, IDH-mutiert 44 Jahre, wohingegen das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit IDH-mutierten Glioblastomen mit Resektion, Radio- und Chemotherapie 31 Monate beträgt. Bei der gleichen

Therapie überleben Patienten mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen nur 15 Monate. IDH-mutierte Glioblastome sind also mit einer besseren Prognose nach Erstdiagnose assoziiert. Sie machen ca. 10 Prozent der Fälle aus, wohingegen 90 Prozent IDH-Wildtyp aufweisen [32].

4. Therapie

Das Glioblastom stellt eine große therapeutische Herausforderung dar, da es unheilbar ist und mit einer schlechten Gesamtprognose assoziiert ist. Das bedeutet aber nicht, dass es dafür keine Therapieoptionen gibt. Im Gegenteil – bei diesem aggressiven Tumor wird i. d. R. auch aggressiv therapiert und das auf Basis von vier Säulen: 1. Operation, 2. Bestrahlung, 3. Chemotherapie und 4. Tumortherapiefelder [1, 2, 4, 17, 33, 34].

a. Symptomatische Therapie

Neben den vier Hauptsäulen wird so weit möglich versucht, die Begleitsymptome zu therapieren: Gegen ausgeprägte Hirnödeme werden Corticosteroide wie Dexamethason verabreicht, leidet der Patient unter

fokalen oder generalisierten Anfällen so erhält er Antiepileptika, wobei Levitiracepam wegen seiner geringen Wechselwirkungen mit chemotherapeutischen Agenzien zu bevorzugen ist [15].

b. Resektion

Der erste Schritt bei der Therapie eines Glioblastoms ist – soweit möglich – die Resektion. Sie spielt eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg und sollte immer, auch bei älteren Patienten in Betracht gezogen werden. Die Ziele der Resektion sind dabei folgende: Massenreduktion, Dekompression des Gehirns, Linderung von Hirndrucksymptomen und Zellgewinnung für molekulare Diagnosestellung. Wo eine Resektion nicht möglich ist – beispielsweise durch eine schlechte Gesamtkonstitution, Komorbiditäten des Patienten oder eine massive Infiltration des Tumors in eloquente Hirnareale – beschränkt man sich auf die Entnahme einer Biopsie, um die Diagnose zu sichern [2, 35, 36].

Operiert wird beim Glioblastom nach dem nach dem Paradigma "maximale Resektion bei minimaler Morbidität", das heißt, es wird versucht möglichst die

gesamte kontrastmittelaufnehmende Raumforderung zu entfernen. Je mehr Tumorgewebe entfernt werden kann, desto länger das Überleben des Patienten. Dabei verlängern sich Überleben und progressionsfreies Intervall am meisten, wenn die gesamte im MRT sichtbare Tumormasse entfernt werden kann [37].

Eine Limitation besteht in der Eloquenz des Wirtsorgans, denn postoperativ neu auftretende neurologische Defizite verschlechtern die zu erwartende Prognose erheblich – im schlechtesten Fall verliert Patienten mehrere seiner ohnehin wenigen verbleibenden Lebensmonate und einen Teil seiner Lebensqualität [38-40].

Um dies zu verhindern gibt es verschiedene Möglichkeiten, die sowohl das Resektionsausmaß steigern, als auch das Risiko neue neurologische Defizite zu verursachen, minimieren sollen. Der Einsatz von Neuronavigationssoftware [41], intraoperativer Bildgebung mit iMRT [42-45] und intraoperativem Ultraschall [46-48], Wachkraniotomien [49-51] oder die Verabreichung von 5-ALA [52, 53] oder Natriumfluoreszin („Yellow“) [54] sind einige Beispiele dafür. Am Uniklinikum Regensburg kommt anstelle von

5-ALA Natriumfluoreszin zum Einsatz, dessen Verwendung im Rahmen der Hirntumor Chirurgie einen weiteren vielversprechenden Gegenstand der aktuellen Forschung darstellt [55].

Neuronavigation ist ein Verfahren, das es dem Neurochirurgen erlaubt, mithilfe der präoperativen MRT-Aufnahmen und einer speziellen Software die genaue Position seiner Instrumente während eines operativen Eingriffes festzustellen. Bei der optisch-gestützten Variante der Neuronavigation wird diese durch eine Infrarotkamera in Echtzeit erfasst und mit einem Adaptersystem zeitgleich auf die entsprechenden MRT-Bilder übertragen, so dass der Neurochirurg vereinfacht gesprochen genau sieht, *was* er gerade *wo genau* tut. Das ist besonders bei Operationen in der Nähe eloquenter Areale wie Sprach- oder Motorkortex von essenzieller Bedeutung. Ein Problem, das selbst moderne Neuronavigationssysteme haben ist der sog. Brainshift, also die Tatsache, dass sich das Gehirngewebe durch die Operation selbst verändert: Bei der Inzision der Arachnoidea tritt Liquor aus, wodurch sich insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Ödemen das Gehirn

deutlich verformt, so dass die zur Navigation verwendeten präoperativen Bilder nicht mehr die exakte aktuelle anatomische Situation widerspiegeln [41].

Die intraoperative Magnetresonanztomographie (iMRT) wäre eine weitere Möglichkeit die Brainshift-Problematik zu lösen [41], denn durch sie können Bilder mit höchster Weichteilauflösung während der Operation aufgenommen werden und der Operateur kann die aktuellen anatomischen Verhältnisse beurteilen. Die „offenen“, intraoperativ nutzbaren MR-Systeme können weiterhin helfen, das Resektionsausmaß zu kontrollieren. Auf diese Weise können Tumorreste, die sonst vom Operateur übersehen worden wären, identifiziert und ggf. noch entfernt werden, wodurch sich der Anteil der Kompletresektionen laut Senft et. al deutlich steigern, und so bessere Resektionsausmaße lässt [56] .

Beim intraoperativen Ultraschall handelt es sich um eine kostengünstigere Alternative zum iMRT mit geringerer Weichteilauflösung, mithilfe dessen ebenfalls während des Eingriffes ödematöses von, gesundem von pathologisch verändertem Hirngewebe unterschieden werden kann [47, 48].

Eine weitere Möglichkeit, das Resektionsausmaß zu steigern, ohne neue neurologische Defizite zu verursachen ist die sog. Wachkraniotomie. Dabei ist der Patient je nach Protokoll während der gesamten Operation bei Bewusstsein und erhält entweder ausschließlich eine lokale Betäubung der Hirnhäute oder die Narkose wird für eine gewisse Zeit unterbrochen (Schlaf-Wach-Schlaf-Technik), um die entsprechenden neurologischen Testungen durchzuführen. Das Prinzip dahinter ist folgendes: Mithilfe von Elektrostimulation lassen sich je nach betroffenem Areal reversibel neurologische Ausfälle (z. B. in Bezug auf Sprache oder Motorik) provozieren, welche wiederum mithilfe verschiedener Tests festgestellt werden können. Wird in der Nähe des Sprachzentrums operiert erfolgt die Testung auf verbaler Ebene (z. B. Bilder erkennen und benennen, Sätzen nachsprechen etc.), bei einer Operation nahe des Motorkortex eher motorisch (z. B. Kraft oder Beweglichkeit von Hand oder Fuß) Findet sich nach Elektrostimulation kein entsprechender Ausfall, so kann hier relativ bedenkenlos reseziert werden [57-59]. Durch diese Methode lässt sich das mögliche Resektionsausmaß

vergrößern, ohne neue neurologische Defizite zu provozieren. Laut Kim et. al ist das aber nur der Fall, wenn keine eloquenten Areale bei der Operation gefunden wurden (negative mapping). Werden tatsächlich eloquente Areale identifiziert (positive mapping), so wird durch die Operation das Risiko, dass neue neurologische Defizite auftreten eher gesteigert als vermindert. Daraus folgt, dass wenn sich bei der Elektrostimulation keine Defizite provozieren lassen, so kann mithilfe von Wachkraniotomien das Resektionsausmaß optimiert werden, ohne das funktionelle Outcome zu gefährden [51].

Ein ähnliches Ziel wird mit dem Einsatz von 5-Aminolävulinsäure verfolgt. Dabei handelt es sich um eine an sich nicht fluoreszierende Aminosäure, die in malignen Gliomen zu einer intrazellulären Anreicherung fluoreszierender Porphyrine sorgt. Mithilfe einer blau-violetten Anregungslichtquelle werden die Areale mit entsprechend angereicherten Zellen sichtbar und können so vom Operateur reseziert werden. Auf diese Weise werden signifikant größere Resektionsausmaße erreicht,

teilweise sogar über die magnetresonanztomographische Komplettresektion hinaus, d.h. auch nicht kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile können mithilfe von 5-Aminolävulinsäure entfernt werden [60]. Das führt wiederum dazu, dass sich das progressionsfreie Intervall und auch das Gesamtüberleben der auf diese Weise operierten Patienten verbessert [52, 60], insbesondere bei jungen Patienten unter 50 mit guter neurologischer Performance (bestimmt mithilfe des Karnofsky-Index [61, 62], ideal: 100%) [2].

Die Wahrscheinlichkeit eine Komplettresektion zu erreichen variiert stark und ist nicht nur abhängig vom Einsatz moderner Techniken und Hilfsmittel, sondern wird unter Anderem beeinflusst durch die Lokalisation des Tumors oder die technische Ausstattung der behandelnden klinischen Einheit. Wird die OP in einem High-Volume-Krankenhaus durchgeführt, verbessert sich das zu erwartende Resektionsausmaß[63]. Dennoch gelingt in einem Großteil der Fälle keine Komplettresektion, da ein erheblicher Anteil der Glioblastome sich in einem eloquenten Hirnareal befindet, oder das Ventrikelsystem infiltriert. Auch

Tumoren, die multiple Läsionen aufweisen, senken die Wahrscheinlichkeit, den Tumor radiologisch vollständig zu entfernen beträchtlich [2, 4, 63, 64]. In diesem Fall kommt – sofern der Tumor überhaupt operabel ist – eine Teilresektion infrage. Dabei wird wie bei der Kompletresektion eine Kraniotomie durchgeführt und der Tumor – meist unter Zuhilfenahme mehrerer der oben genannten Hilfsmittel – reseziert. Es wird so viel Tumolvolumen entfernt, wie maximal möglich, ohne dass die Beschädigung eloquenter Gehirnareale zu erwarten ist. Dies Teilresektion ist zwar mit einem deutlich kürzeren Gesamtüberleben vergesellschaftet, als die Kompletresektion [37, 65], die Ziele Massenreduktion, Dekompression des Gehirns und Linderung von Hirndrucksymptomen sind jedoch immer noch erreichbar [2]. Ob sich auch durch die Teilresektion ein Überlebensvorteil gegenüber einer Biopsie erreichen lässt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und der Hauptaspekt dieser Arbeit.

Nun ist im Idealfall die gesamte Kontrastmittelaufnahme entfernt, doch leider bedeutet das keineswegs, dass der

Patient geheilt ist. Darum ist die Therapie des Glioblastoms nach der Operation nicht zu Ende, sondern wird idealerweise mit Bestrahlung und dazu konkomitanter und adjuvanter Chemotherapie fortgesetzt. Dies ist laut Stupp et. al. derzeit die effektivste Methode Glioblastome postoperativ zu bekämpfen [17]. In der von Stupp et al. 2005 veröffentlichten Studie mit 573 Patienten konnte mithilfe dieses Therapieschemas das Durchschnittsüberleben eines Glioblastom-Patienten auf 14,6 Monate verlängert werden. Diejenigen Patienten, die nur Radiotherapie erhielten überlebten im Vergleich dazu nur 12,1 Monate [33].

c. Radiotherapie

Im Detail bedeutet das, dass Patienten innerhalb von sechs Wochen postoperativ mit insgesamt 60 Gy bestrahlt werden. Diese sind in 30 Fraktionen à 2 Gy innerhalb von sechs Wochen zu verabreichen. Als zu bestrahlendes Zielvolumen wird dabei ein Gewebering zwei bis drei Zentimeter um die Kontrastmittelaufnahme, wie sie auf dem präoperativen MRT-Bild gesehen wurde herum festgelegt, sofern das entsprechende Glioblastom

nur einen Herd aufweist. Liegen in diesem Areal Strukturen, wie Knochen oder Meningen bei denen es unwahrscheinlich ist, dass das Glioblastom sie infiltriert hat so können diese ausgespart werden. Innerhalb des bestrahlten Geweberings befindet sich jedoch auch gesundes und strahlensensibles Hirngewebe, weshalb die Strahlendosis die maximale Toleranzgrenze von 60 Gy nicht überschreiten sollte, zumal dies ohnehin keinen nachgewiesenen Überlebensvorteil verschaffen würde [2, 19].

Bei Komplett- oder sehr großräumiger chirurgischer Resektion kann eine Anpassung des Bestrahlungsareals erforderlich werden. Handelt es sich um multifokale Läsionen oder Läsionen mit Mittellinienshift wird in seltenen Fällen die Radiotherapie auf das gesamte Gehirn angewandt [2, 66]. Im Rahmen der Strahlentherapie ist eine Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer mit höherer Dosisfraktion und geringerer kumulativer Dosis (30 – 40 Gy) zulässig, ein Vorteil gegenüber des Standardverfahrens ist jedoch bisher nur bei älteren Patienten nachgewiesen [2, 67]. Sobald das Gesamttumorvolumen und die Risikostrukturen

identifiziert sind, kann die Bestrahlung nach o.g. Schema durchgeführt werden [68].

d. Chemotherapie

Zusätzlich zur Radiotherapie wird beim Glioblastom noch eine Chemotherapie durchgeführt. Dabei gibt es sowohl eine konkordante, als auch eine adjuvante Phase. Das bedeutet konkret, dass zunächst während der Radiotherapie täglich 75 mg/m^2 Temozolomid verabreicht wird (konkordante Phase). Nach Beendigung der Bestrahlung wird die Temozolomid-Gabe für weitere sechs Zyklen lang je fünf Tage am Stück alle vier Wochen aufrechterhalten (adjuvante Phase) [17]. Der zytotoxische Effekt von Temozolomid geht ähnlich wie bei anderen Alkylanzien von einer Methylierung der O6-Position von Guanin aus. O6-Methylguanin induziert eine Störung der DNA-Reparatur. Das wiederum führt zu Doppelstrangbrüchen und löst schließlich die Apoptose der betroffenen Zellen aus [69]. Aus diesem Grund ist die Chemotherapie mit Temozolomid besonders effektiv, wenn der Patient einen methylierten Promotor für die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase aufweist [70].

Diese stellt ohne Strangbrüche zu verursachen die ursprüngliche Form eines Nukleotids wieder her, indem es die Methylgruppe von der O6-Position des Guanins entfernt und ist somit in der Lage den Effekt von Temozolomid aufzuheben. Ist der Promotor für dieses Enzym methyliert, so wird dieses vermindert hergestellt und das Temozolomid kann ungehindert wirken [70, 71].

e. Tumortherapiefelder

Einen weiteren neuen Therapieansatz für Glioblastome bietet Novo-TTF. Dabei handelt es sich um ein tragbares, nicht-invasives System, das mithilfe elektrischer Felder das Tumorwachstum und dessen Proliferation v. A. in supratentoriellen Regionen hemmen soll. Konkret sieht das so aus: Dem Patienten werden hypoallergene Pads, die so genannten Transducer Arrays direkt auf die rasierte Kopfhaut geklebt, wobei Hydrogel als Kontaktgel verwendet wird. Diese Transducer Arrays generieren mit einer Frequenz von 200 kHz alternierende elektrische Felder geringer Intensität, die die mitotische Teilung der Tumorzellen hemmen soll. Die elektrischen Wechselfelder sollen für eine fehlerhafte Organisation

der Mikrotubuliuntereinheiten zur Mitosespindel während des Übergangs von Meta- zu Anaphase sorgen und intrazelluläre Makromoleküle und Organelle während der Telophase dielektrophoretisch bewegen. Beides begünstigt Bläschenbildung in der Zellmembran und eine mangelhafte Verteilung der Chromosomen auf die beiden Tochterzellen, die dadurch schließlich absterben [72, 73].

5. Tumorprogression

Nun könnte man das Glioblastom als austherapiert betrachten, doch diejenigen Zellen, die zwangsläufig in situ verbleiben, treten eines Tages wieder in Erscheinung – in Form einer Tumorprogression [2].

a. Progress vs. Pseudoprogress

Diese äußert sich entweder symptomatisch oder in einer der Kontrollaufnahmen in der Bildgebung, wo sie als neue Kontrastmittelaufnahme in Erscheinung tritt. Jedoch bedeutet nicht jede neue Kontrastmittelaufnahme im Kontroll-MRT automatisch eine Tumorprogression. Bei Glioblastomen wurde das Phänomen der sog.

„Pseudoprogression“ nachgewiesen, einer Reaktion des Gehirngewebes auf Bestrahlung und Chemotherapie, die in MRT-Aufnahmen zwar optisch wie ein Tumorprogress wirkt aber keine malignen Zellen enthält. Unterscheiden lassen sich Progress und Pseudoprogress mithilfe der so genannten FET-Positronenemmissionstomographie, bei der die Aufnahme von O-(2[18-F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin bestimmt wird. Ein „echter“ Progress zeigt dabei im Vergleich zu gesundem Gehirngewebe eine erhöhte FET-Aufnahme [74, 75].

b. Therapie des progredienten Glioblastoms

Wird ein Progress des Glioblastoms gefunden, so steht der behandelnde Arzt vor einer großen therapeutischen Herausforderung, da sich hier noch kein Standard etablieren konnte [76].

In etwa 20-30% der Fälle werden progrediente Glioblastome erneut reseziert, wobei auch hier ein großes Resektionsausmaß mit längerem Überleben assoziiert ist. [77, 78].

Im Anschluss gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Progress zu therapieren. Eine davon ist die erneute

Bestrahlung mit geringeren Dosen von 30 bis 45 Gy und auch eine erneute Chemotherapie kommt in Betracht. Laut Nieder et. al. können Nitrosoharnstoffe wie Lomustin oder Carmustin, sowie Temozolomid eingesetzt werden [79].

Neben diesen Chemotherapeutika wird zur Therapie progredienter Glioblastome häufig ein Medikament namens Bevacizumab eingesetzt. Das ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der die Endothelzellproliferation und die Angiogenese hemmt indem er an VEGF-A bindet und so eine Interaktion mit dessen Rezeptor verhindert [80, 81].

Die Effektivität von Bevacizumab wurde in mehreren Studien überprüft, und stellte sich mittlerweile als obsolet heraus. So wurden beispielsweise in der Belob-Studie drei Patientengruppen mit rekurrenten Glioblastomen gegenübergestellt. Eine davon erhielt Lomustin als Monotherapie, die zweite sowohl Lomustin, als auch Bevacicumab und die dritte nur Bevacicumab. Das Überleben der Patienten war dabei bei der Gruppe, die Bevacicumab als Monotherapie erhielt, am schlechtesten,

während die Kombination aus Lomustin und Bevacicumab mit dem längsten Überleben assoziiert war [82]. Dieses Ergebnis konnte jedoch bei einer späteren Studie von Wick et al., in der Lomustin-Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Lomustin und Bevacicumab gegenübergestellt wurden, nicht verifiziert werden. In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen, und somit auch kein Vorteil der Kombination von Lomustin mit Bevacicumab nachgewiesen werden [83].

Was allerdings durchaus positive Effekte zeigte, war die Kombination von Bevacicumab mit einer erneuten Strahlentherapie, die sowohl das Überleben als auch das PFS nach Rekurrenz signifikant verlängert hat [84]. Im Zusammenhang mit Strahlentherapie ist noch ein weiterer Aspekt zu nennen auf den BV sich positiv auswirkt: Radionekrosen können mithilfe von Bevacicumab effektiv behandelt werden [85]. Ebenfalls wirkt es Corticosteroid-sparend, da Bevacicumab perifokale Ödeme reduzieren kann [86]. Auf der anderen Seite gibt es auch einige unerwünschte Wirkungen von Bevacicumab, die nicht außer Acht gelassen werden

dürfen: Es wurde von Hypertonie, arteriellen und venösen Thrombosen, intrazerebralen Hämorrhagien inklusive Tumorhämorrhagien, Proteinurien, Wundheilungsstörungen und gastrointestinalen Perforationen berichtet [80].

6. Einflussfaktoren auf die Prognose

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Glioblastome hochmaligne Tumoren sind, die sich diffus über weite Teile des Gehirns ausbreiten können und insgesamt trotz multipler Therapieansätze kaum zu beherrschen sind. Innerhalb der Gruppe der Glioblastom-Patienten lassen sich einige Merkmale identifizieren, die sich in Bezug auf deren Prognose günstig auswirken.

Jüngere Patienten mit guter neurologischer Performance scheinen grundsätzlich deutlich länger zu leben [87]. Wenn diese einen methylierten MGMT-Promotor aufweisen und IDH1-mutiert sind verbessert das die Chancen auf ein längeres Überleben ebenso [17, 29, 70]. Ein weiterer Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall ist das Resektionsausmaß. Am besten scheidet hierbei die sog. Komplettresektion

ab. Diese ist definiert als Resektion ohne kontrastmittelaufnehmenden Tumorstoff im postoperativen MRT, da eine Resektion aller entarteten Zellen beim Glioblastom nicht möglich ist. Sie wirkt sich positiv auf Überleben, Lebensqualität und progressionsfreies Intervall aus, solange dabei kein neues neurologisches Defizit ausgelöst wird [21, 38, 39, 42, 52, 88-91].

Doch was, wenn trotz aller technischen Innovationen keine Kompletresektion möglich ist? Diese Frage muss für einen Großteil der Patienten noch immer gestellt werden, und eine eindeutige Antwort ist in der Literatur nicht zu finden. Einige Studien legen den Schluss nahe, dass nur eine Kompletresektion eine Verbesserung der Gesamtprognose vermittelt [22, 42, 52] während andere Studien auch einen Wert in der inkompletten Resektion evaluiert haben [21, 37, 77, 89, 92].

Bei einem ähnlichen Komplikationsrisiko inkompletter und kompletter Resektionen [39] stellt sich nun folgende, klinisch sehr relevante Frage: Profitieren Patienten bei denen keine Kompletresektion ihres Glioblastoms erreicht werden kann, trotz der o. g. Risiken, von einer

inkompletten Resektion? Wenn ja, wie viel muss mindestens reseziert werden, damit sich ein positiver Einfluss in Bezug auf Symptomlast, Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben einstellt? Um diese Frage für das Universitätsklinikum Regensburg zu beantworten wurden alle dort behandelten Patienten mit neudiagnostizierten Glioblastomen zwischen 2005 und 2013 Outcome retrospektiv untersucht und analysiert. Es soll quantitativ ermittelt werden, welches Resektionsausmaß für eine Verbesserung des Patientenoutcomes minimal notwendig ist, um daraus Richtlinien in Bezug auf die Entscheidung für oder gegen eine Teilresektion im klinischen Alltag abzuleiten.

III. Material und Methoden

Retrospektiv wurden prospektiv erhobene Patientendaten der Klinik für Neurochirurgie, die zwischen 2005 und 2013 am Universitätsklinikum Regensburg an einem neudiagnostizierten GBM behandelt wurden analysiert. Das Jahr 2005 wurde als Startpunkt der Datenerhebung gewählt, weil zu diesem Zeitpunkt das Stupp-Protokoll eingeführt wurde – ein Meilenstein in der Therapie von Glioblastomen. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit dem histologischen Nachweis eines Glioblastoms am Universitätsklinikum Regensburg, die auch dort primär behandelt wurden. Dazu zählen auch sekundäre Glioblastome und Glioblastompatienten die sich nach außerhalb erfolgter Tumorbiopsie zur Einholung einer Zweitmeinung am Uniklinikum Regensburg vorstellten. Die 391 eingeschlossenen Patienten wurden mithilfe des elektronischen Patientenaktenarchivs des Universitätsklinikums Regensburg identifiziert und deren medizinische Daten in eine eigens für die aktuell durchgeführte Studie erstellte Datenbank überführt. Diese wurde mithilfe von Filemaker Pro 8.5 Advanced

generiert und mithilfe der Datenbanken des Tumorzentrums Regensburg und des Studienbüros der Neuroonkologie des Bezirksklinikums vervollständigt.

Erhoben wurden Initialsymptome, Karnofsky Performance Score (KPS), neurologischer Status (MCR – NPS Skala), Vorhandensein von Hirndrucksymptomatik oder epileptischen Anfällen und fokal-neurologische Ausfälle (Hirnnervenstatus, Paresen, Aphasien, Gesichtsfeldausfälle) sowie Informationen zu molekularen Markern, wie MGMT-Methylierungsstatus und IDH1-Mutationsstatus ergänzt.

Der Resektionsstatus wurde mithilfe der Patientenakten, insbesondere der Radiologiebefunde herausgearbeitet und zunächst in drei Gruppen eingeteilt: Komplettresektionen (CR), Teilresektionen (IR) und Biopsien. Bei den 148 Patienten bei der prä- und postoperative Dünnschicht-MRT-Aufnahmen mit Kontrastmittel vorhanden waren, wurde zusätzlich das quantitative Resektionsausmaß (EOR) volumetrisch bestimmt. Dazu wurde auf den prä- und postoperativen MRT-Bildern der Patienten wurde die Kontrastmittelaufnahme mithilfe der Volumetrie-Software

Brain Lab iPlan Cranial (Version 3.0, BrainLAB AG Germany) Bild für Bild markiert und daraus wurde anschließend durch das Programm das Tumolvolumen errechnet. Hierfür wurden bei prä- und postoperativer Bildgebung ausschließlich sagittale, T1-gewichtete MPRage-Aufnahmen der Schichtdicke 1mm verwendet, um eine möglichst genaue Messung zu erhalten. Prä- und Postoperative Volumina wurden anschließend notiert. Um eine Verwechslung von Tumorgewebe mit postoperativen Blutauflagerungen in der Resektionshöhle zu vermeiden, wurden auch die postoperativen T1-gewichteten MR-Aufnahmen ohne Kontrastmittel gesichtet. Wann immer sich hyperintense Areale in diesen Aufnahmen darstellten wurden auch deren Volumina nach o. g. Verfahren ermittelt und vom Volumen der gesamten postoperativen Kontrastmittelaufnahme subtrahiert, um das tatsächlich in situ verbliebene Volumen des Tumors zu erhalten. Als wichtigste Parameter für das Patientenoutcome wurden das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Intervall (PFS) ermittelt und durch den postoperativen neurologischen wie funktionellen Status

und die Komplikationsrate ergänzt. Das PFS wurde als der Zeitraum zwischen histologisch gesicherter Diagnose und radiologisch bestätigter Tumorprogression bzw. erneutem Auftreten von tumorassoziierter Symptomatik definiert. Waren entsprechende Daten nicht vorhanden, so wurden sie zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups zensiert. Das OS markiert den Zeitraum zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Todesdatum, das vom Tumorzentrum Regensburg für die meisten Patienten über die zugehörigen Einwohnermeldeämter ermittelt werden konnte. Patienten, für die keine Todesdaten vorhanden waren wurden ebenfalls zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups zensiert.

Zur Schätzung von OS und PFS verwendeten wir das Kaplan-Meier-Verfahren, um verschiedenen Patientengruppen einander gegenüberstellen zu können wurde der Logrank-Test verwendet. Für die multivariate Analyse unabhängiger prognostischer Variablen, wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. Um nominale Variablen, wie Hirnnervenausfälle, Paresen, Aphasien, Gesichtsfeldausfälle, etc. miteinander vergleichen zu können, wurden diese mithilfe eines semiquantitativen

Rankingsystems codiert. Dieses funktioniert wie folgt: Die Zahl 0 steht für einen regelgerechten Befund der untersuchten Variable, die Zahl 2 für einen entsprechenden Ausfall. 1 steht für eine Verbesserung der entsprechenden Symptomatik und 3 für eine Verschlechterung. Ist ein postoperativ vorhandener Ausfall unverändert zum präoperativen, so wird auch hier eine 2 dokumentiert. Dieses Zahlensystem ermöglicht eine semiquantitative Erfassung der Symptomentwicklung im zeitlichen Bezug zur durchgeführten Operation. Die Informationen zur Symptomentwicklung stammen aus den Arztbriefen, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verfasst wurden. Wenn dort kein Defizit erwähnt wurde, so wurde angenommen, dass keines mehr vorhanden war.

Statistische Analysen wurden mit Stata, einem statistischen Analyse Software Paket durchgeführt, Diagramme wurden mit SigmaPlot 10.0 erstellt. P-Werte von $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

IV. Ergebnisse

1. Patientenkollektiv

Das mittlere Alter der insgesamt 241 untersuchten Patienten betrug 63,4 Jahre mit einer Geschlechterverteilung m/w von 48,1%/51,9%. Von diesen erhielten 149 Patienten eine Resektion und 92 eine Biopsie. Die Gruppe der Biopsierten war älter als die resezierte Gruppe (66,1 vs. 61,8; $p = 0,005$) und wies einen schlechteren präoperativen Karnofsky Performance Index (KPI) (70 vs. 80; $p = 0,001$) auf.

In Bezug auf molekulare Marker ließ sich in der Gruppe der Resezierten folgendes Verteilungsmuster feststellen: 44,3% der untersuchten Glioblastome wiesen einen unmethylierten MGMT-Promotor auf, während 34,9% an dieser Stelle methyliert waren. Bei 20,8% fehlt die Analyse der MGMT-Methylierung. Dem gegenüber steht ein Anteil von 30,4% an unmethylierten MGMT-Promotoren in der Gruppe der Biopsierten, in der die methylierten MGMT-Promotoren ebenfalls einen Anteil von 30,4% ausmachen. Bei 39,1% der Patienten war in dieser Gruppe keine MGMT-Promotoranalyse verfügbar.

Der Anteil, der Patienten, bei denen keine MGMT – Status bestimmt wurde, ist bei den biopsierten Patienten signifikant höher. Jedoch bestand kein Unterschied zwischen MGMT methylierten und unmethylierten Patientenanteilen bei den resezierten vs. biopsierten Patienten.

Parameter	Resektion [Anteil(%)]	Biopsie [Anteil(%)]	P - Wert
N=	149	92	
Geschlecht (w/m)	67/82 (44,9/55,1)	44/48 (47,8/52,2)	0,22 1
Alter (durchschnittlich)	61,8	66,1	0,00 5
Präoperativer KPI (median)	80	70	0,00 1
MGMT- Promoter-Status	Methyliert: 50 (33,6) Unmethyliert : 68 (45,6)	Methyliert: 28 (30,4) Unmethyliert : 28 (30,4)	0,00 9

	Unbekannt: 31 (20,8)	Unbekannt: 36 (39,1)	
--	-------------------------	-------------------------	--

Tab. 1: Population der Patienten mit Resektion und Biopsie

Von den 149 resezierten Patienten gelang bei 58 Patienten eine Resektion von über 99% der Kontrastmittelaufnahme, bei 31 wurden 95-99% Resektionsausmaß erreicht. 16 Patienten hatten ein EOR zwischen 90 und 95%, während 24 ein Resektionsausmaß von 80- 90% erreichten. Bei 11 Patienten betrug das Resektionsausmaß zwischen 60 und 80%, während bei lediglich 9 Patienten weniger, als 60% der Kontrastmittelaufnahme entfernt wurde. Durchschnittlich wurde ein Resektionsausmaß von 90.2% (Bandbreite: 100% – 27.4%), bei einem mittleren präoperativen Tumorvolumen 31.4 ml (Bandbreite: 117.3 – 1.3 ml) und einem mittleren postoperativen Tumorvolumen von 3.1 ml (Bandbreite: 5.9 – 0 ml).

2. Prädiktoren für Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben

Mit dem Cox Regressionsmodell wurden Alter, MGMT-Promotorstatus, präoperativer KPI und Resektionsausmaß als unabhängige Prädiktoren für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall identifiziert (vgl. Tab. 2 und Tab. 3).

_t	Hazard Ratio	Standardabweichung	Z	P > z	95% Conf. Intervall	
Alter	1,0153 56	0,00762 06	2, 03	0,0 42	1,000 529	1,030 403
KPI prä	0,9689 832	0,00742 48	- 4, 11	0,0 00	0,954 5396	0,983 6453
MGM T	1,5429 9	0,18711 83	3, 58	0,0 00	1,216 572	1,956 988
EOR	0,9879 135	0,00610 09	- 1, 97	0,0 49	0,976 0281	0,999 9437

Tab. 2: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Evaluation des Einflusses des Resektionsausmaßes (EOR) auf das progressionsfreie Intervall von Patienten mit GBM

_t	Hazard Ratio	Standardabweichung	z	P > z	95% Conf. Intervall	
Alter	1,02435	0,0084802	2,91	0,004	1,007864	1,041107
KPI prä	0,9753551	0,0073669	-3,30	0,001	0,9610226	0,9899012
MGM T	1,331506	0,1572666	2,42	0,015	1,056346	1,678341
EOR	0,9791451	0,005667	-3,64	0,000	0,9681007	0,9903155

Tab. 3. Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Evaluation des Einflusses des Resektionsausmaßes (EOR) auf das Gesamtüberleben von Patienten mit GBM

3. Das Resektionsausmaß und dessen Auswirkungen auf das Progressionsfreie Intervall

Vergleicht man Patienten, die eine Teilresektion erhielten, mit ausschließlich biopsierten Patienten, so ergeben sich folgende Werte für das Progressionsfreie Intervall (PFS): Während die Biopsie-Gruppe ein durchschnittliches PFS von 4,4 Monaten aufweisen, ist das PFS derjenigen Patienten, bei denen 60 bis 80% des Tumorzvolumens reseziert wurde, länger ($p=0.017$), nämlich 9,5 Monate (vgl. Abb 1a).

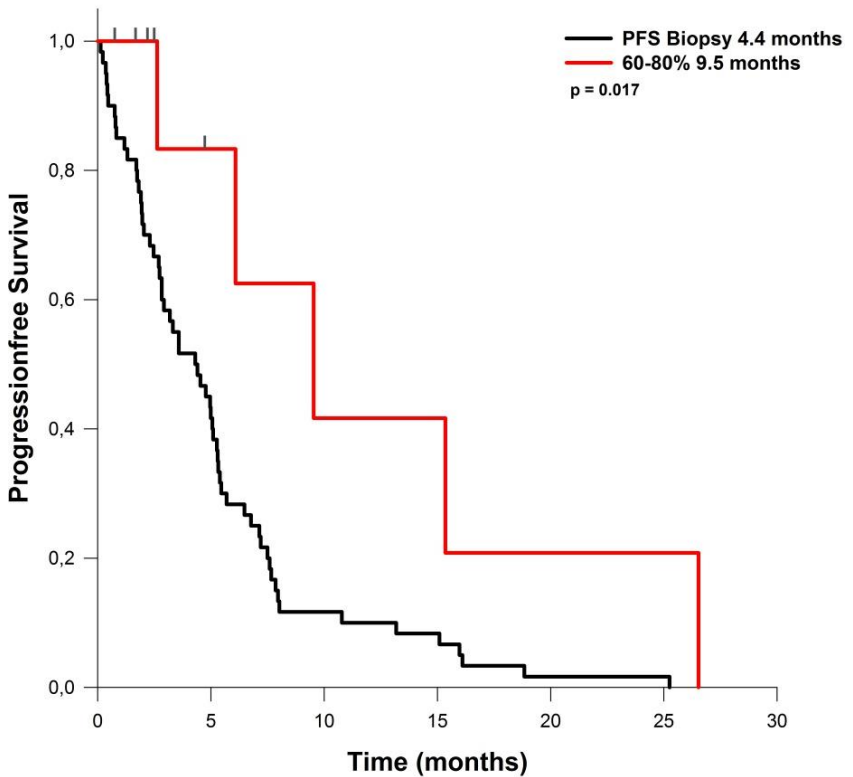


Abb. 1a: Vergleich des PFS zwischen 60-80% Teilresektion und Biopsie

Liegt das Resektionsausmaß zwischen 80 und 90%, so beträgt das PFS 7,6 Monate, was ebenfalls signifikant

länger ist, als die 4,4 Monate der Biopsierten ($p=0,001$, vgl. Abb. 1b).

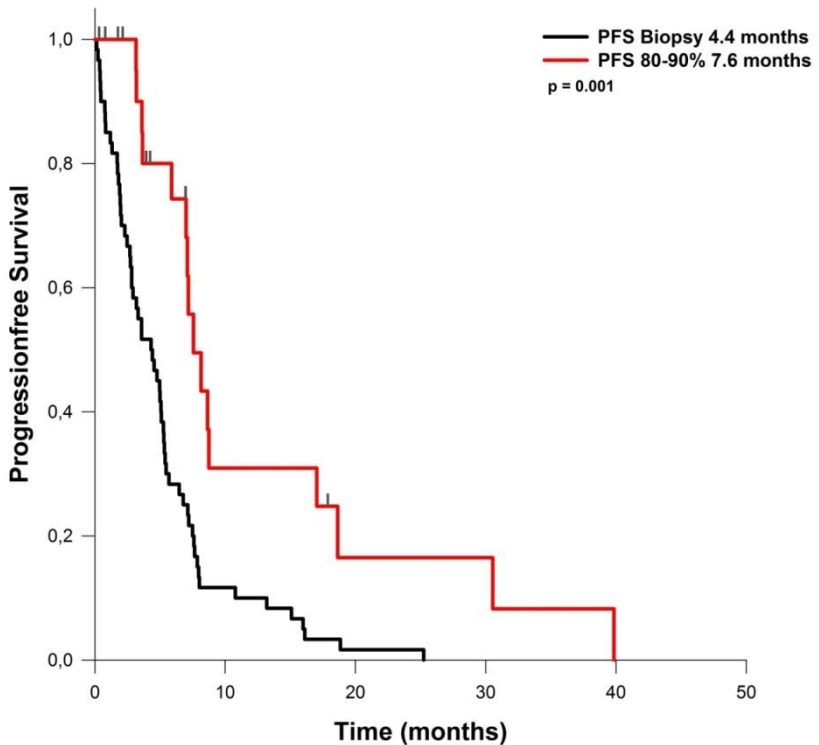


Abb. 1b: Vergleich des PFS zwischen 80-90% Teilresektion und Biopsie

Auch die Resektion von 90 bis 95% des Tumorumens geht mit einem verlängerten PFS einher (6,4 Monate vs. 4,4 Monate, $p=0,016$, vgl. Abb. 1c), ebenso wie die Resektion von 95 bis 99% (8,7 Monate vs. 4,4 Monate, $p=0,001$, vgl. Abb. 1d).

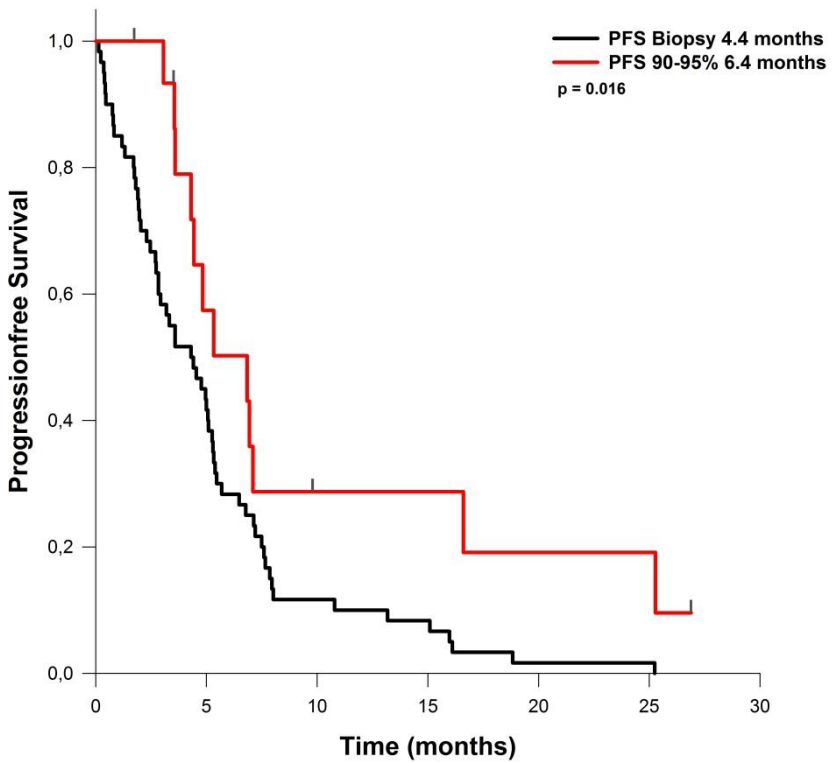


Abb. 1c: Vergleich des PFS zwischen 90-95%
Teilresektion und Biopsie

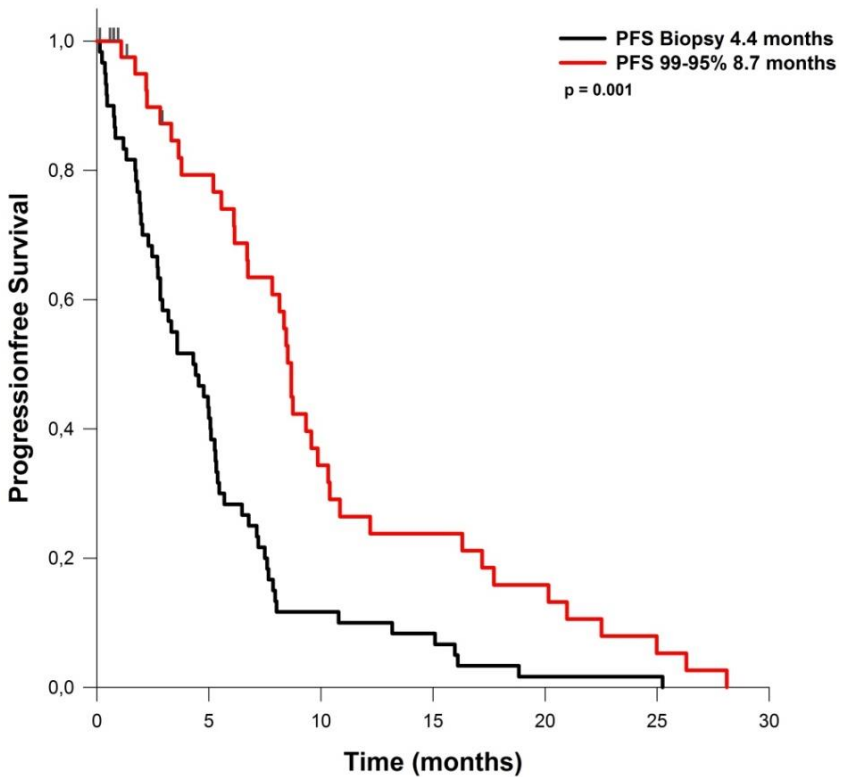


Abb. 1d: Vergleich des PFS zwischen 95-99%
Teilresektion und Biopsie

Bei der multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass das präoperative Tumervolumen keinen nachweisbaren

Einfluss auf das progressionsfreie Intervall der Patienten mit GBM ausübt (Tab. 4).

_t	Hazard Ratio	Standardabweichung	z	P > z	95% Conf. Intervall	
Alter	1.008449	0,0085715	0,99	0,322	0,9917879	1,025389
KPI prä	0,9662934	0,0094058	-3,52	0,000	0,9480332	0,9849054
MGM T	1,597133	0,2207701	3,39	0,001	1,218092	2,094121
Vol. prä	0,9983898	0,0038184	-0,42	0,673	0,9909339	1,005902

Tab. 4: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Evaluation des Einflusses des Tumovolumens auf das progressionsfreie Intervall

4. Das Resektionsausmaßes und dessen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben

Vergleicht man das Gesamtüberleben der biopsierten mit dem der resezierten Patienten, so ergibt sich auch an dieser Stelle ein signifikanter Unterschied beider Gruppen. Können 80 bis 90% eines Glioblastoms reseziert werden, so steigert sich das Gesamtüberleben auf durchschnittlich 15,4 Monate (vs. 5,8 Monate, $p=0,018$, vgl. Abb.2a).

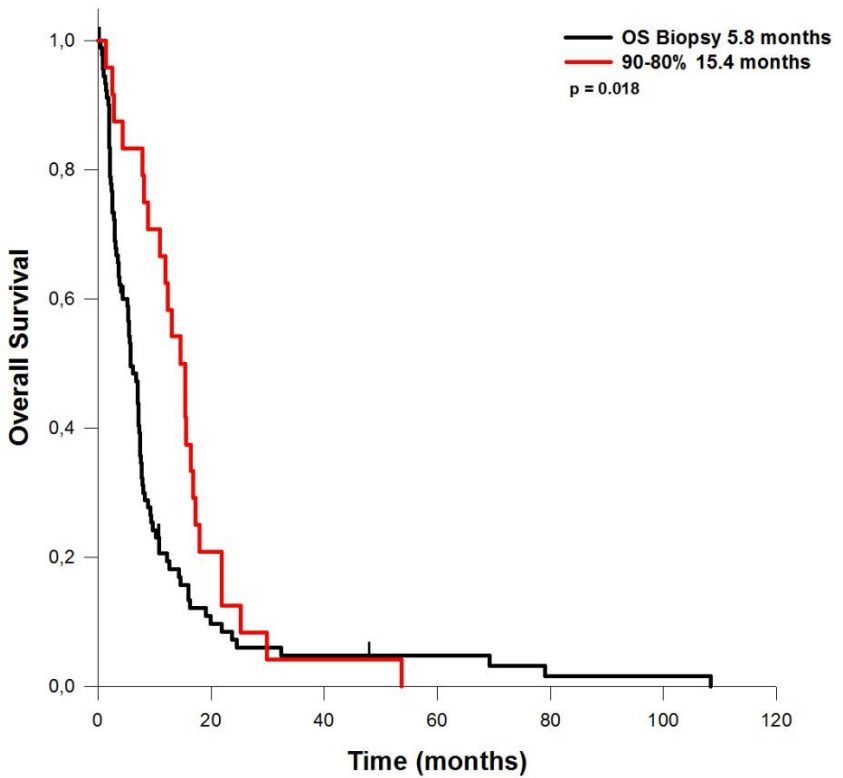


Abb. 2a: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen 80-90% Teilresektion und Biopsie

Gelingt eine Resektion von 90-95%, so stellt sich ein durchschnittliches Überleben von 13,2 Monaten ein, was

ebenfalls signifikant länger ist, als das Überleben der biopsierten Patienten ($p=0,018$, vgl. Abb. 2b).

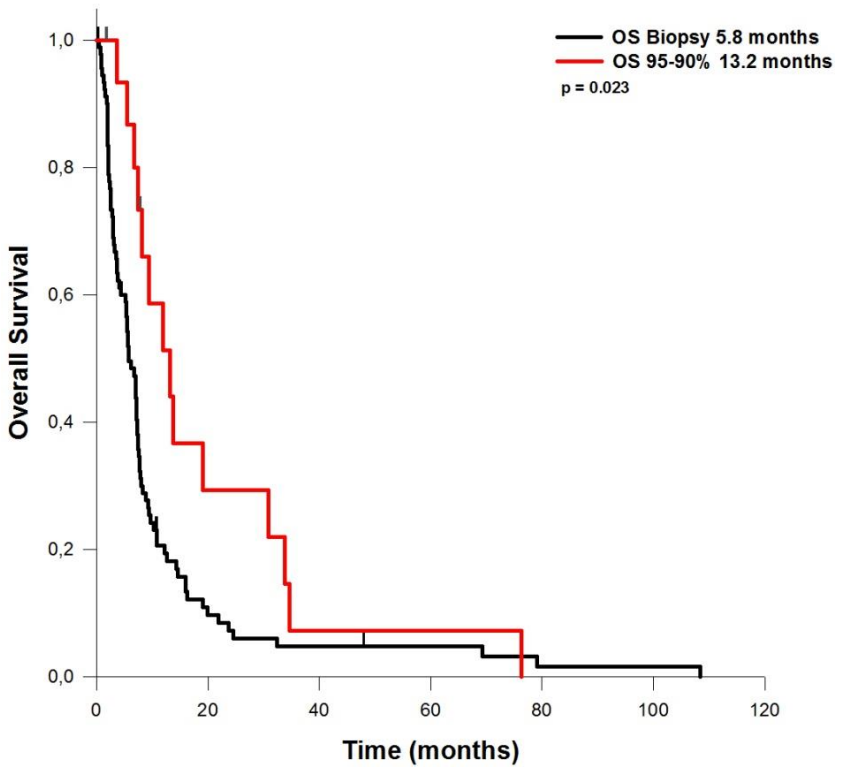


Abb. 2b: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen 90-95% Teilresektion und Biopsie

Bei einem Resektionsausmaß von 95 – 99% wird ein durchschnittliches Überleben von 17,3 Monaten erreicht (vs. 5,8 Monat bei Biopsie, $p=0,001$, vgl. Abb. 2c), was nur noch durch das Erreichen einer Komplettresektion verbessert werden kann: Bei dieser beträgt das durchschnittliche Gesamtüberleben 18,4 Monate ($p=0,001$, vgl. Abb. 2d).

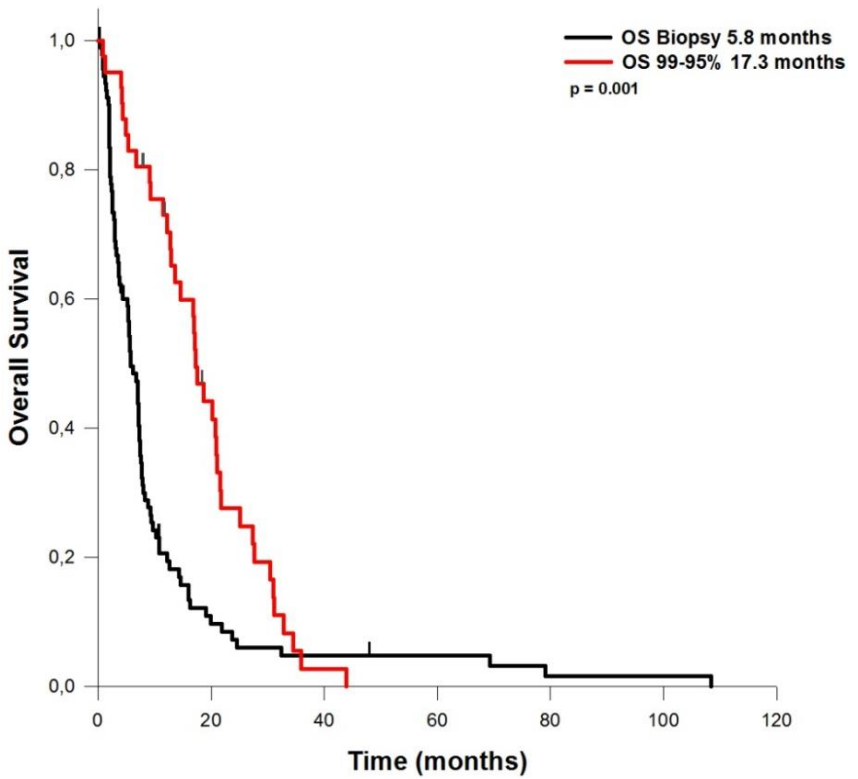


Abb. 2c: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen 95-99% Teilresektion und Biopsie

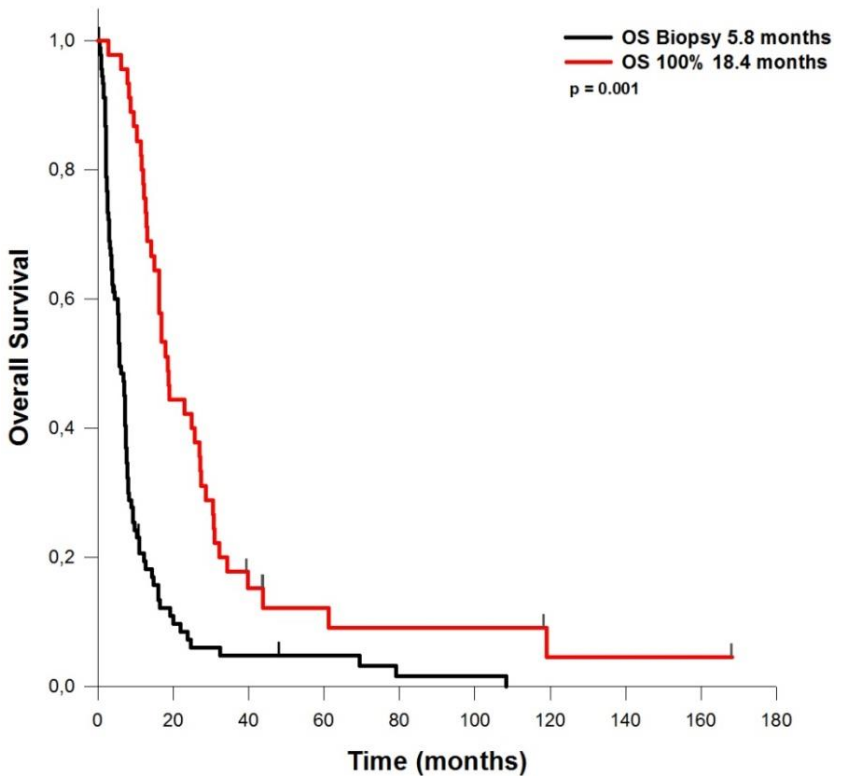


Abb. 2d: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Komplettresektion und Biopsie

Bei der multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass das präoperative Tumervolumen keinen nachweisbaren

Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit GBM hat (Tab. 5)

_t	Hazard Ratio	Standardabweichung	z	P > z	95% Conf. Intervall	
Alter	1,020019	0,0081768	2,47	0,013	1,0041188	1,036172
KPI prä	0,9713587	0,0075987	-3,71	0,000	0,9565791	0,9863667
MGM T	1,512938	0,1782433	3,51	0,000	1,200989	1,905915
Vol. prä	1,005076	0,0033422	1,52	0,128	0,998547	1,011648

Tab. 5: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Evaluation des Einflusses des präoperativen Tumervolumens auf das Gesamtüberleben von Patienten mit GBM

5. Sicherheit exzessiverer Resektionen

Zwischen den verschiedenen Resektionsausmaßen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf perioperative Komplikationsrate, KPI-Veränderungen und postoperativ hinzugekommene neurologische Defizite ($p = 0,229$). Insgesamt besserte sich der KPI bei 35,57% der Patienten, die eine Resektion erhielten, während 51,68% dieser Patienten der KPI unverändert blieb. Lediglich bei 12,75% der Patienten wurde der KPI durch die Operation schlechter (vgl. Tab 5).

KPI-Veränderung	Verbesserung (n %)	Ø Unterschied (n %)	Verschlechterung (n %)
Teilresektion (n=104)	40 38,46	49 47,12	15 14,42
Komplettresektion (n=45)	13 28,89	28 62,22	4 8,89
Gesamt (n=149)	53 35,57	77 51,68	19 12,75

Tab. 6: Vergleich der KPI-Veränderungen zwischen Teil- und Komplettresektion

Neue neurologische Ausfälle (Hemi-Symptomatik, Gesichtsfeldausfälle, Aphasien, Hirnnervenausfälle) wurden bei 26,85 % der 149 Patienten verursacht, während sich bei 34,90% der Patienten die neurologischen Ausfälle postoperativ verbesserten. Bei 47,65% der Patienten gab es durch die Operation keine Veränderung des neurologischen Status, während sich 3,36% der Patienten in einem Punkt verbesserten, und

gleichzeitig in einem anderen postoperativ verschlechterten. Bei einem Patienten konnte kein postoperativer neurologischer Status erhoben werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß und der Häufigkeit postoperativ neu aufgetretener neurologischer Defizite besteht nicht.

V. Diskussion

Während es bereits zahlreiche Belege für den Vorteil von Kompletresektionen bei der Behandlung von Glioblastomen gibt [90, 93], bleibt die Rolle der Teilresektion ein kontrovers diskutiertes Thema. Ein Grund dafür ist die Tatsache, dass lediglich eine prospektive Studie gibt, die Resektionen mit Biopsien vergleicht: Vuorinen et. al randomisierten 2003 30 Patienten mit radiologisch offensichtlichen malignen Gliomen in zwei Gruppen. Bei einer dieser Gruppen wurde eine Biopsie durchgeführt, die andere erhielt eine ausgiebige Tumorsektion mit offener Kraniotomie. Dabei zeigte sich die Tumorsektion der Biopsie deutlich überlegen[94]. Durch die geringe Anzahl an Patienten in dieser Studie, kann daraus keine Aussage für die Allgemeinheit gefolgert werden.

Da sich mittlerweile in diversen retrospektiven Studien die Belege dafür häufen, dass die Resektion – insbesondere Kompletresektionen – der Biopsie in Bezug auf progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben überlegen sind, gibt es seitdem aus

ethischen Gründen keine weiteren prospektiven Studien zu diesem Thema. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit ausführlicher retrospektiver Analysen, die Biopsien, Teil- und Komplettresektionen miteinander vergleichen.

Es gibt bereits einige retrospektive Studien, die sich damit beschäftigen – jedoch mit teilweise gegensätzlichen Ergebnissen. So zeigten etwa Kreth et. al. in ihrer 2013 veröffentlichten Studie, dass nur Komplettresektionen sich positiv auf das Überleben der Patienten auswirken, nicht aber Teilresektionen. Teilresezierte Patienten leben laut dieser Arbeit nicht länger als Biopsierte, leiden aber unter größerer postoperativer Morbidität [22].

Weitere Studien finden zwar einen Überlebensvorteil bei annähernd kompletten Resektionen, nicht aber bei Teilresektionen. So stellten beispielsweise Lacroix et. al. bereits 2001 fest, dass Teilresektionen nur zu einem verlängerten Überleben der Patienten führen, wenn sie ein Resektionsausmaß von 98% oder mehr erreichen [21]. Dieses Ergebnis wird gestützt von Kuhnt et. al, der 2013 ebenso 98% als Grenzwert für einen Vorteil durch

inkomplette Resektionen identifizierte [42]. Doch die Hinweise darauf, dass auch Teilresektionen vorteilhaft sind, mehren sich: Die Ergebnisse von Orringer et. al. sehen bereits ein Resektionsausmaß von über 90% als vorteilhaft an [89], während Sanai et. al. bereits ab einer Resektion von 78% des Tumorumfanges einen Benefit für das Gesamtüberleben der Patienten feststellte. Dazu wurden 500 Patienten mit neudiagnostizierten Glioblastomen analysiert und – mittels prä- und postoperative MR-Aufnahmen die Tumorumfänge vor und nach der Resektion, sowie das Resektionsausmaß bestimmt. Die erhaltenen Resektionsausmaße wurden anschließend in Zwei-Prozent-Stufen zusammengefasst und mit dem Gesamtüberleben korreliert – mit dem Ergebnis, dass schon ab 78% Resektionsausmaß eine Verlängerung des Gesamtüberlebens eintritt. Der größte Sprung bezogen auf die Überlebenszeit fand sich bei Patienten mit einer Resektion größer, gleich 95% - diese überlebten im Schnitt 14,5 Monate [37].

Was viele der Studien, die das Resektionsausmaß und seine Auswirkungen untersuchen, gemeinsam haben, ist die Tatsache, dass kein Vergleich zwischen Teilresektion

und Biopsie angestellt wird. Dadurch lässt sich aber kein Rückschluss darauf ziehen, ob eine Teilresektion möglicherweise bessere Outcomes hat, als die alleinige Biopsie. Unsere Arbeit befasst sich genau mit dieser Fragestellung. Dabei ist zu erwähnen, dass bei unseren Daten sicher auch ein gewisser Selektions-Bias eine Rolle spielt, nämlich in Bezug auf die Vergleichsgruppe, die lediglich biopsiert wurde. Diese Patienten waren älter und wiesen initial einen schlechteren KPI auf – dies sind beides Faktoren, die grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Somit war die Prognose der biopsierten Patienten von vorneherein etwas schlechter, als die Prognose derjenigen Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde.

Dennoch sind gerade die Auswirkungen der Resektion auf das progressionsfreie Intervall so deutlich, dass sie sich nicht allein aufgrund des Selektions-Bias erklären lassen: Bereits ab einem Resektionsausmaß 80-90% verlängert sich das progressionsfreie Intervall von 4,4 auf 7,6 Monate ($p=0,001$). Diese Tendenz setzt sich bei einer Resektion von 95-99% fort, mit der ein medianes Überleben von 8,7 Monaten erreicht werden kann

($p=0,001$). In den Gruppen 60-80% und 90-95% konnten keine belastbaren Werte evaluiert werden, da in diesen Gruppen zu wenig Patienten für eine definitive Aussage waren. Dieses Problem gilt natürlich auch für die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben, weshalb die Zahlen der Gruppe 90-95% Resektion auch nicht dem Trend, der sich über die gesamte Analyse hinweg fortsetzt, passen. Insgesamt zeigt sich nämlich ein positiver Effekt der Teilresektion, der sich mit zunehmendem Resektionsausmaß immer stärker ausprägt. Am besten sind progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben bei möglichst vollständigen Resektionen. Dies ist wenig überraschend, da die Komplettresektion in der gängigen Literatur bereits als beste Therapieoption für neudiagnostizierte Glioblastome etabliert ist [2, 52, 90, 93].

Das gilt aber nur, solange keine neuen neurologischen Defizite verursacht werden, da sich sonst das Überleben der Patienten deutlich verkürzen würde [38, 39].

Die Verschlechterungsraten in Bezug auf KPI und neurologische Defizite zwischen teil- und komplettresezierten Patienten sind nicht signifikant

verschieden, und das perioperative Risiko ist ebenfalls ähnlich – nicht jedoch das zu erwartende Gesamtüberleben [38, 39]. Da drängt sich folgende Frage auf: Sind auch Teilresektionen das Risiko wert, obwohl sie mit einem deutlich geringeren Gesamtüberleben vergesellschaftet sind [38, 39]?

Um diese Frage zu beantworten, ist es hilfreich, die Studien zum Einfluss neuer neurologischer Defizite von Gulati et. al. und McGirt et. al. genauer zu betrachten. Was dabei auffällt, ist die Tatsache, dass dabei zwar die Anzahl an Patienten mit neuen neurologischen Defiziten und perioperativen Komplikationen denjenigen ohne derartige Defizite gegenübergestellt wurden, nicht aber diejenigen herausgestellt wurden, deren neurologische Defizite sich postoperativ verbesserten. In unserer Studie wiesen zwar 13,42% der Patienten ein neues neurologisches Defizit auf, doch denjenigen standen 34,90% gegenüber, deren Beschwerden sich postoperativ verbesserten. Weiterhin verbesserte sich bei 37,8% der Patienten der Karnofsky Performance Index postoperativ. Ein besserer KPI selbst ist bereits ein erstrebenswertes

Ergebnis und korreliert außerdem positiv mit der Lebensqualität des Patienten [91].

Die Teilresektion birgt also – ebenso wie die Komplettresektion – neben dem Risiko der Verschlechterung, eine noch größere Chance auf Verbesserung, nicht nur der Neurologie, sondern auch der Lebensqualität.

Dennoch weist auch unsere Studie die üblichen Einschränkungen retrospektiver Analysen auf, allen voran den bereits erwähnten Selektions-Bias. Weiterhin war die Datenmenge unserer Studie relativ klein, was sich negativ auf die Aussagekraft der Ergebnisse auswirkt. Mit einer größeren Patientenzahl könnten noch belastbarere Ergebnisse erzielt werden.

VI. Zusammenfassung

Patienten, bei denen über 80% des Tumorumfangs entfernt werden kann, bleiben länger ohne Progress, leben länger und haben eine bessere neurologische Performance. Aus diesem Grund sollte bei der Resektion von Glioblastomen versucht werden, mindestens dieses

Resektionsausmaß zu erreichen, ohne jedoch neue neurologische Defizite zu verursachen. In unserer Untersuchung konnten wir demzufolge ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Teilresektion im Vergleich zur Biopsie feststellen. Diese Ergebnisse unterstreichen trotz der Limitation der Untersuchung den Wert einer Teilresektion im Vergleich zur Biopsie und sollte für das Management von Patienten mit Glioblastom die Entscheidung zur Teilresektion erleichtern.

VII. Literaturverzeichnis

1. Woehrer, A., L. Bauchet, and J.S. Barnholtz-Sloan, Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol*, 2014. **27**(6): p. 666-74.
2. Brandes, A.A., et al., Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008. **67**(2): p. 139-52.
3. Ohgaki, H. and P. Kleihues, Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 2005. **109**(1): p. 93-108.
4. 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.
5. Fisher, J.L., et al., Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*, 2007. **25**(4): p. 867-90, vii.
6. Sadetzki, S., et al., Long-Term Follow-up for Brain Tumor Development after Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis. *Radiation Research*, 2005. **163**(4): p. 424-432.

7. Neglia, J.P., et al., New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(21): p. 1528-37.
8. Taylor, A.J., et al., Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(36): p. 5287-93.
9. Preston, D.L., et al., Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*, 2007. **168**(1): p. 1-64.
10. Malmer, B., R. Henriksson, and H. Gronberg, Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int J Cancer*, 2003. **106**(2): p. 260-3.
11. Ostrom, Q.T., et al., The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*, 2014. **16**(7): p. 896-913.

12. Andrade, M.d., et al., Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. *Genetic Epidemiology*, 2001. **20**(2): p. 258-270.
13. 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.
14. Calboli, F.C., et al., Prediagnostic plasma IgE levels and risk of adult glioma in four prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(21): p. 1588-95.
15. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*, 2013. **310**(17): p. 1842-50.
16. Tucha, O., et al., Cognitive Deficits before Treatment among Patients with Brain Tumors. *Neurosurgery*, 2000. **47**(2): p. 324-334.
17. Stupp, R., et al., High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v190-3.

18. Wick, W. and W. Kuker, Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie*, 2004. **27**(3): p. 261-6.
19. Price, S.J. and J.H. Gillard, Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion. *Br J Radiol*, 2011. **84 Spec No 2**: p. S159-67.
20. Louis, D.N., The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2007.
21. 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.
22. 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. 3117-3123.
23. Yuan Rong, M., PhD, Donald L. Durden, MD, PhD, Erwin G. Van Meir, PhD and Daniel J. Brat, MD, PhD, 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.
24. Brat, D.J. and E.G. Van Meir, Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Lab Invest*, 2004. **84**(4): p. 397-405.
25. Kaur, B., et al., Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol*, 2005. **7**(2): p. 134-53.
26. Jain, R.K., Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(17): p. 2205-18.
27. Jun Wei , A., Ling-Yuan Kong, Yongtao Wang, Gregory Fuller, Isabella Fokt, Giovanni Melillo, Waldemar Priebe, Amy B. Heimberger, Hypoxia Potentiates Glioma-Mediated Immunosuppression. *PLoS One*, 2011. **6**(1).
28. Giese, A., et al., Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(8): p. 1624-36.

29. David N. Louis, A.P., Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, David W. Ellison, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016. **6**(131): p. 803–820
30. Zhao, S., et al., Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009. **324**(5924): p. 261-5.
31. Ohgaki, H. and P. Kleihues, Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 2007. **170**(5): p. 1445-1453.
32. Parsons, D.W., et al., An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008. **321**(5897): p. 1807-12.

33. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., et al., Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma.
34. deSouza, R.M., et al., Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *Br J Cancer*, 2016. **114**(2): p. 146-50.
35. Bauchet, L., et al., Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*, 2010. **12**(7): p. 725-35.
36. Chaichana, K.L., et al., Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(1): p. 239-45.
37. Sanai, N., et al., An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*, 2011. **115**(1): p. 3-8.
38. 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.
39. Gulati, S., et al., The Risk of Getting Worse: Surgically Acquired Deficits, Perioperative Complications, and Functional Outcomes After Primary Resection of Glioblastoma. *World Neurosurgery*, 2011. **76**(6): p. 572-579.
40. Jakola, A.S., et al., Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*, 2012. **308**(18): p. 1881-8.
41. Toda, M., Intraoperative Navigation and Fluorescence Imagings in Malignant Glioma Surgery. *The Keio Journal of Medicine*, 2008. **57**(3): p. 155-161
42. 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 Oncol*, 2011. **13**(12): p. 1339-48.
43. Busse, H., et al., Advanced approach for intraoperative MRI guidance and potential benefit

- for neurosurgical applications. *J Magn Reson Imaging*, 2006. **24**(1): p. 140-51.
44. Michael Knauth, C.R.W., Volker M. Tronnier, Nurdagul Aras, Stefan Kunze, and Klaus Sartor, Intraoperative MR Imaging Increases the Extent of Tumor Resection in Patients with High-Grade Gliomas. *J Neuroradiol*, 1999. **20**: p. 1642 -1646.
45. Knauth M, W.C., Tronnier VM, Staubert A, Kunze S, Sartor K., Intraoperative magnetic resonance tomography for control of extent of neurosurgical operations. *Radiologe.* , 1998. **38**(3): p. 218-24.
46. Coburger, J., et al., Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound. *Neurosurg Rev*, 2015. **38**(3): p. 499-509; discussion 509.
47. Erdoğan, N., et al., Ultrasound Guidance in Intracranial Tumor Resection: Correlation with Postoperative Magnetic Resonance Findings. *Acta Radiologica*, 2005. **46**(7): p. 743-749.

48. Serra, C., et al., Intraoperative high frequency ultrasound in intracerebral high-grade tumors. *Ultraschall Med*, 2012. **33**(7): p. E306-12.
49. Pereira, L.C., et al., Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009. **151**(10): p. 1215-30.
50. Wolbers, J.G., Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. *Chin J Cancer*, 2014. **33**(1): p. 8-15.
51. Kim, S.S., et al., Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*, 2009. **64**(5): p. 836-45; discussion 345-6.
52. Pichlmeier, U., et al., Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive

- partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*, 2008. **10**(6): p. 1025-34.
53. 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.
 54. 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.
 55. Schebesch, K.M., et al., Fluorescein Sodium-Guided Surgery of Malignant Brain Tumors: History, Current Concepts, and Future Project. *Turk Neurosurg*, 2016. **26**(2): p. 185-94.
 56. Senft, C., et al., Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2011. **12**(11): p. 997-1003.

57. Seemann, M., et al., [Anesthesiological management of awake craniotomy : Asleep-awake-asleep technique or without sedation]. *Anaesthesist*, 2015. **64**(2): p. 128-36.
58. Hervey-Jumper, S.L. and M.S. Berger, Technical nuances of awake brain tumor surgery and the role of maximum safe resection. *J Neurosurg Sci*, 2015. **59**(4): p. 351-60.
59. Brydges, G., et al., Awake craniotomy: a practice overview. *AANA J*, 2012. **80**(1): p. 61-8.
60. Stummer, W., et al., Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*, 2006. **7**(5): p. 392-401.
61. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P., Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982. **5**: p. 649-655.
62. Karnofsky DA, B.J., The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer

- MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, , 1949: p. 196.
63. Haj, A., et al., Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center. *Brain Sci*, 2017. **8**(1).
 64. Paulsson, A.K., et al., Comparison of clinical outcomes and genomic characteristics of single focus and multifocal glioblastoma. *J Neurooncol*, 2014. **119**(2): p. 429-35.
 65. Hardesty, D.A. and N. Sanai, The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Front Neurol*, 2012. **3**: p. 140.
 66. Dhermain, F., Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer*, 2014. **33**(1): p. 16-24.
 67. 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.
68. Corso, C.D., R.S. Bindra, and M.P. Mehta, The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. *J Neurooncol*, 2017. **134**(3): p. 479-485.
69. Wick, W., M. Platten, and M. Weller, New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol*, 2009. **11**(1): p. 69-79.
70. von Deimling, A., A. Korshunov, and C. Hartmann, The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol*, 2011. **21**(1): p. 74-87.
71. Hegi, M.E., et al., Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(25): p. 4189-99.
72. Swanson, K.D., E. Lok, and E.T. Wong, An Overview of Alternating Electric Fields Therapy

- (NovoTTF Therapy) for the Treatment of Malignant Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016. **16**(1): p. 8.
73. 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.
74. Floeth, F.W., et al., Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions. *J Nucl Med*, 2008. **49**(5): p. 730-7.
75. Langen, K.J., et al., O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*, 2006. **33**(3): p. 287-94.
76. Seystahl, K., W. Wick, and M. Weller, Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016. **99**: p. 389-408.
77. 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.
78. Kostron, H. and R. Bauer, Management of recurrent malignant glioma – neurosurgical strategies. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2011. **161**(1-2): p. 20-21.
79. Nieder, C., et al., Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: recent advances. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. **60**(3): p. 181-93.
80. Narita, Y., Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(6): p. 587-95.
81. Narayana, A., et al., Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg*, 2009. **110**(1): p. 173-80.
82. 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.
83. Wick, W., et al., Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*, 2017. **377**(20): p. 1954-1963.
84. Flieger, M., et al., Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol*, 2014. **117**(2): p. 337-45.
85. Levin, V.A., et al., Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(5): p. 1487-95.
86. Vredenburgh, J.J., et al., Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist*, 2010. **15**(12): p. 1329-34.
87. Mirimanoff, R.O., et al., Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC

- 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(16): p. 2563-9.
88. Bloch, O., et al., Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg*, 2012. **117**(6): p. 1032-8.
89. Orringer, D., et al., Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*, 2012. **117**(5): p. 851-9.
90. Stummer, W. and M.A. Kamp, The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, 2009. **22**(6): p. 645-9.
91. Jakola, A.S., G. Unsgard, and O. Solheim, Quality of life in patients with intracranial gliomas: the impact of modern image-guided surgery. *J Neurosurg*, 2011. **114**(6): p. 1622-30.
92. Chaichana, K.L., et al., Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*, 2014. **16**(1): p. 113-22.

93. 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.
94. Vuorinen, V., et al., Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003. **145**(1): p. 5-10.

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit ergreifen und allen Menschen danken, die mir den Weg zur Dissertation geebnet haben.

Mein Dank zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Proescholdt und seinem Team, die stets unkompliziert, freundlich, vor allem aber sehr kompetent bei jeglichen die Dissertation betreffenden Problemen unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, deren unermüdliche Unterstützung das Fundament bildet, auf dem nicht nur diese Dissertation, sondern auch mein gesamter Werdegang aufgebaut ist.